

УДК: 618.15-007.62+618.177

**ІНТЕРЛЕЙКІН - 17 У ЖІНОК З ЕНДОМЕТРІОЗОМ
АСОЦІЙОВАНИМ З БЕЗПЛІДДЯМ***Г.Д. КОВАЛЬ*

Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці)

Вступ. Ендометріоз - патологічний процес, що формується на тлі порушеного гормонального та імунного гомеостазу і характеризується ростом і розвитком тканини, за структурою та функціями ідентичної ендометрію, за межами нормальної локалізації слизової оболонки тіла матки. Ендометріоз є хронічним прогресуючим захворюванням, що характеризується інфільтративністю, інвазивністю та дисемінацією патологічного процесу. В більшості випадків ендометріоз супроводжується больовим синдромом, дисменореєю та безпліддям [1,2,3]. Частота безпліддя при всіх локалізаціях генітального ендометріозу приблизно в 3-4 рази перевищує частоту безпліддя в популяції, а частота самовільного переривання вагітності коливається від 10 до 50% [4,5]. Серед усіх форм ендометріозу, найчастішою формою є генітальний ендометріоз, при якому патологічний процес локалізується у внутрішніх і зовнішніх статевих органах. При зовнішньому генітальному ендометріозі (ЗГЕ) ендометріодні гетеротопії локалізуються в області шийки матки, піхви, яєчників, маткових труб, куприкових зв'язок, ретроцервікальної ділянки, прямокишково-маткового заглиблення, очеревини, що вистилає поглиблення малого таза. До сьогодні немає чіткого розуміння етіології ендометріозу [1,2,3]. Важлива роль відводиться гормональному дисбалансу, генетичній схильності, ендокринним порушенням та, безсумнівно, дисфункції імунної системи. Існують різні теорії походження ендометріозу. Серед них найбільшого визнання набула транслокаційна (імплантаційна) теорія - перенесення клітин ендометрію з порожнини матки через фаллопієві труби на очеревину. Персистенція ж цього «трансплантату», його імплантація та подальший ріст можуть здійснюватися тільки за певних умов: підвищеної здатності у регургітованих ендометріодних клітин до адгезії та імплантації, а також недостатності захисних факторів очеревини, які повинні сприяти лізису клітин, так як, далеко не в кожній жінки після ретроградних менструацій розвивається ендометріоз. Ці умови реалізуються при наявності запальних процесів, порушення імунологічного статусу та гормональної регуляції, а також генетичної схильності. Доведеною є гормональна теорія, так як ендометріоз є гормонозалежним захворюванням, розвиток якого відбувається на тлі порушень функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. Ендокринні порушення,

зазвичай, характеризуються дефіцитом прогестерону, що поєднується з відносною чи абсолютною гіперестрогенемією. Однак ряд дослідників, вивчаючи гормональні механізми розвитку ендометріозу, встановили, що виражені порушення функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи у хворих з малими формами ендометріозу були відсутні, і застосування гормональних препаратів для лікування безпліддя у цих хворих не збільшувало частоти настання вагітності. Останніми роками все більшої уваги та визнання набуває імунологічна теорія розвитку ендометріозу. Як відомо, перитонеальна рідина містить велику кількість елементів імунної системи, які повинні здійснювати контроль гомеостазу. Тим не менше, при ендометріозі спостерігається не тільки вихід маткового ендометрію в позаматковий простір, але і його розростання. Для глибшого розуміння патогенезу ендометріозу, слід проаналізувати різноманітні механізми імунної системи та її середників, які задіяні у розвитку та прогресуванні цього захворювання. Важливу роль в патогенезі ендометріозу відіграють як вроджені так і набуті імунні реакції. Серед вроджених факторів імунологічної резистентності, що приймають участь в підтримці гомеостазу черевної порожнини ключовими клітинами виступають перитонеальні макрофаги, які, за даними літератури, становлять до 90% клітин перитонеальної рідини (Haney A.F., Muscato J.J. 1999). У жінок, що страждають на ендометріоз, концентрація макрофагів збільшується в порівнянні зі здоровими чи безплідними без ендометріозу (D'Hooghe T.M., Hill J.A. 2006). Збільшення кількості макрофагів може бути пов'язано з гіперактивацією їх проліферації внаслідок запального процесу на фоні підвищеного рівня макрофаг - колонієстимулюючого фактора (M-CSF) (Fukaya T., Sugawara J., Yoshida H. 1996) та фактора хемотаксису моноцитів (MCP-1). Тому макрофаги виявилися на тривалий час мішенню для вивчення імунопатогенезу ендометріозу при безплідді. Показано, що перитонеальні макрофаги, отримані від пацієнок з безпліддям та ендометріозом в пробірці здатні виділяти підвищену кількість прозапальних цитокінів, наприклад, ІЛ-1 β та фактора некрозу пухлин (ФНО- α) (Keenan J.A., Chen T.T., Chadwell NL, 1999) в порівнянні з перитонеальними макрофагами жінок з іншими доброякісними гінекологічними захворюваннями. Так, як ІЛ-6, ІЛ-1 β та ФНО- α сприяють адгезії клітин ендометрію в очеревину, то підвищення

секреції цих цитокінів у пацієнток з ендометріозом можуть вносити вклад в розвиток та прогресування даного захворювання (Beliard A., Noel A., Goffin F. 2003). В останні роки велика увага приділяється вивченню ролі цитокінів в патогенезі перитонеального ендометріозу [5,6]. Цитокіни є посередниками міжклітинних взаємодій, регулюють кровотворення, імунну відповідь, клітинний цикл у різних тканинах, беруть участь у багатьох фізіологічних і патологічних процесах. Є дані про підвищення рівнів ФНО- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-15 у перитонеальній рідині хворих на ендометріоз. Одним з цитокінів, ідентифікація та вивчення якого відбулося порівняно недавно є інтерлейкін-17 (ІЛ-17) Людський ІЛ-17 являє собою дисульфід зв'язаний протеїн з молекулярною масою 20-30 кДа та секретується CD4+ активованими Т-клітинами пам'яті (CD45+RO+). Виділення ІЛ-17 відбувається після відщеплення сигнального пептиду, що складається з 23 амінокислот. Амінокислотна послідовність ІЛ-17 схожа лише на білкову структуру герпесвірусу та не схожа на інші цитокіни чи відомі протеїни, що вказує на те, що ІЛ-17 та його рецептори можуть бути частиною нового сімейства сигнальних білкових рецепторів [7,8]. ІЛ-17 має широкий спектр біологічних ефектів, а його поверхневі рецептори виділяються багатьма тканинами і різними типами клітин. ІЛ-17 виділяється переважно активованими клітинами та здійснює свої функції опосередковано через рецептори, що експресуються різними типами клітин. При хронічних запальних процесах, ІЛ-17 викликає пошкодження тканини шляхом безпосередньої дегрануляції матрикса та опосередковано, шляхом приваблення в зону запалення активованих клітин чи індукцією інших прозапальних цитокінів, включаючи ІЛ-1 β та ФНП- α . Згідно досліджень останніх років, Т-хелпери включають в себе три підвиди Т клітин: Th1, Th2 і Th17. Th17 клітини останнім часом з'явилися в якості третього незалежного підвиду Т-клітин, які можуть відігравати важливу роль у захисті від деяких позаклітинних патогенів. Ці дані ведуть до перегляду механізмів, що лежать в основі ролі Th1/Th2 в імунній відповіді. Саме, ІЛ-17А виділяється з клітин Th17. Th17 клітини асоціюються з видаленням позаклітинних патогенів та розвитком запалення і важких автоімунних захворювань [8,9,10]. В деяких дослідженнях показано, що клітини Th17 наявні в перитонеальній рідині жінок з ендометріозом,

а рецептори до ІЛ-17 є в тканинах ендометрію. Також встановлено, що ІЛ-17А може відігравати роль у розвитку ендометріозу, стимулюючи запальну реакцію і поширення стовбурових клітин. Деякі дослідження показують, що збільшення рівня ІЛ-17А в перитонеальній рідині корелює з тяжкістю ендометріозу і безпліддя, пов'язаного з цим розладом. Окрім того, є дані, що демонструють, що рівні перитонеального ІЛ-17 були значно вищими у хворих з безпліддям на фоні ендометріозу, ніж у пацієнтів з безпліддям з інших причин [11,12,13,14,15].

Мета дослідження: встановити особливості системної та локальної продукції ІЛ-17 при зовнішньому геніальному ендометріозі асоційованому з безпліддям.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 52 жінки репродуктивного віку (від 18 до 43 років), з діагнозом безпліддя I чи II типу, впродовж не менше ніж 2 років, яким була проведена діагностично-лікувальна лапароскопія, під час якої було встановлено візуальну картину зовнішнього геніального ендометріозу, що підтвердилося результатами гістологічного дослідження. Контрольну групу склали 30 практично здорових жінок віком від 21 до 44 років зі встановленим чоловічим фактором безпліддя у шлюбі. На момент дослідження у жінок обох груп не було виявлено будь-якої патології з боку інших органів та систем. Всі операції проводилися в інтервалі 14-20 днів менструального циклу. Перитонеальна рідина відбиралася під час проведення лапароскопії, а кров - перед цією процедурою. Дослідження ІЛ-17 проводили за допомогою імуноферментного методу з використанням тест-систем фірми «Вектор Бест» (Росія) та аналізатора «STAT FAX 303 PLUS». Всі отримані числові дані обробляли за допомогою комп'ютерної програми «Past» з використанням критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження вмісту ІЛ-17 у сироватці крові жінок, хворих на зовнішній генітальний ендометріоз асоційований з безпліддям не показали статистично достовірних відмінностей показників ($p > 0,05$) досліджуваної групи в порівнянні з такими показниками в контрольній групі (табл. 1).

Таблиця 1

Рівень інтерлейкіну - 17 у сироватці крові хворих на зовнішній генітальний ендометріоз асоційований з безпліддям ($M \pm m$)

№ п/п	Групи хворих	К-сть хворих (n)	ІЛ-17 пг/мл
1	Досліджувана група	52	74,51±33,43
2	Контрольна група	30	78,18±28,88
p			>0,05**

Примітка: P відображає статистичну вірогідність різниці між показниками досліджуваної та контрольної груп, P>0,05** - немає достовірної різниці.

Дослідження вмісту ІЛ-17 в перитонеальній рідині жінок, хворих на зовнішній генітальний ендометріоз асоційований з безпліддям проде-

монструвало достовірне підвищення його рівня в порівнянні з таким в контрольній групі (<0,001). Дані ілюструє табл. 2.

Таблиця 2

Вміст інтерлейкіну-17 у перитонеальній рідині хворих на зовнішній генітальний ендометріоз асоційований з безпліддям (M±m)

№п/п	Біологічні рідини	К-сть хворих (n)	ІЛ-17 пг/мл
1	Досліджувана група	52	38,35±14,07
2	Контрольна група	30	4,83±2,77
p			<0,001 *

Примітка: P відображає статистичну вірогідність різниці між показниками досліджуваної та контрольної груп. P<0,001 – * - є достовірною різниця.

З метою проведення порівняльної характеристики системної та локальної продукції ІЛ-17 було проведено обчислення статистично вірогідної різниці між показниками сироватки крові та перитонеальної рідини у жінок хворих на ен-

дометріоз асоційований з безпліддям. Отримані результати вказують на достовірну відмінність між рівнем ІЛ-17 в сироватці крові та перитонеальній (p<0,001) при вищих значеннях в сироватці крові (табл. 3).

Таблиця 3

Порівняльна характеристика вмісту інтерлейкіну – 17 в сироватці крові та перитонеальній рідині у хворих на ендометріоз асоційований з безпліддям (M±m)

№п/п	Біологічні рідини	К-сть хворих (n)	ІЛ-17 пг/мл
1	Сироватка крові	52	74,51±33,43
2	Перитонеальна рідина	52	38,35±14,07
p			<0,001

Примітка: P відображає статистичну вірогідність різниці між показниками сироватки крові та перитонеальної рідини. P<0,001 – * - є достовірною різниця.

Таким чином у жінок, хворих на зовнішній генітальний ендометріоз асоційований з безпліддям є характерним значне зниження ІЛ-17 в перитонеальній рідині та значні відмінності між його системною та локальною секрецією, що вказує на безпосередню участь ІЛ-17 у місцевому запальному процесі, спричиненому ендометріозом.

ВИСНОВКИ

1. У жінок з зовнішнім генітальним ендометріозом асоційованим з безпліддям відмічається суттєве збільшення концентрації ІЛ-17 в перитонеальній рідині при недостовірній різниці в крові.
2. Порівняння продукції ІЛ-17 у крові та перитонеальній рідині у жінок з зовнішнім генітальним ендометріозом асоційованим з безпліддям вказує на достовірну відмінність та порівняно вищі рівні ІЛ-17 в крові.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. – М.: Медицина. 2006. – 416 с.
2. Герасимов А.М. Причины бесплодия при наружном эндометриозе // Вестник акуш. гин. – 2008. – №1. – С. 31–35.
3. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: диагностика и лечение. – М.: МИА. 2008. – 176 с.
4. Крутова В.А., Галустян С.А., Белкина Н.В. Комплексное лечение женщин, страдающих бесплодием, ассоциированным с генитальным эндометриозом // Вестник акуш. гин. – 2008. – №2. – С. 46–49.
5. Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Филиппова Е.С., Красильникова А.К. Роль цитокинов перитонеальной жидкости в регуляции инвазивных свойств эндометриальных клеток при эндометриозе // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2011. – спец. выпуск №1. – С.304-309.

6. *Allaire C.* Endometriosis and infertility: a review // *J. Reprod. Med.* – 2006. – Vol. 51, №3. – P. 164–168.
7. *Campo S., Campo V., Benagiano G.* Infertility and adenomyosis // *Obstet. Gynecol. Int.* – 2012. – Vol. 78, №12. –P. 956–960.
8. *Harada T., Iwabe T., Terakawa N.* Role of cytokines in endometriosis // *Fertil. Steril.* – 2001. – Vol. 76, №1. – P. 1–10.
9. *Kim CH.* Migration and function of Th17 cells // *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2009 Jul;8(3):221-8. [PubMed].
10. *Toy D, Kugler D, Wolfson M, Vanden Bos T.* Cutting edge: interleukin 17 signals through a heteromeric receptor complex // *J Immunol.* 2006 Jul 1;177(1):36-9.. [PubMed].
11. *Andreoli CG, Genro VK, Souza CA.*T helper (Th)1, Th2, and Th17 interleukin pathways in infertile patients with minimal/mild endometriosis // *Fertil Steril.* 2011 Jun 30;95(8). [PubMed].
12. *Hirata T, Osuga Y, Takamura M.* Recruitment of CCR6-expressing Th17 cells by CCL 20 secreted from IL-1 beta-, TNF-alpha-, and IL-17A-stimulated endometriotic stromal cells // *Endocrinology.* 2010 Nov;151(11). [PubMed].
13. *Zhang X, Xu H, Lin J, Qian Y, Deng L.* Peritoneal fluid concentrations of interleukin-17 correlate with the severity of endometriosis and infertility of this disorder // *BJOG.* 2005 Aug;112(8):1153-5. [PubMed].
14. *Iwabe T., Harada T., Terakawa N.* Role of cytokines in endometriosis-associated infertility // *Gynec. Obstet. Invest.* – 2002. – Vol. 53, №1. – P. 19–25.
15. *Senapati S., Barnhart K.* Managing endometriosis-associated infertility // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol.54, №4. – P. 720–726.

верхностные рецепторы экспрессируются на многих тканях и различных типах клеток. ИЛ-17 наряду с другими цитокинами, играет важную роль в патогенезе многих заболеваний, в том числе, эндометриоза и ассоциированного с ним бесплодия. В исследовании показано, что у женщин с наружным генитальным эндометриозом ассоциированным с бесплодием отмечается увеличение уровня ИЛ-17 в перитонеальной жидкости по отношению к контролю и практически одинаковые уровни ИЛ-17 в сыворотке крови в обеих исследуемых группах. Полученные данные подтверждают роль ИЛ-17 при эндометриозе и бесплодии.

Ключевые слова: эндометриоз, бесплодие, цитокины, интерлейкины, сыворотка крови, перитонеальная жидкость.

SUMMARY

IL – 17 IN WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS COMBINED WITH INFERTILITY

H.D. Koval

Bukovinian State medical University (Chernivtsy)

There was investigated the level of IL-17 in blood serum and peritoneal fluid in women with external endometriosis combined with infertility. The last data about IL-17, which eliminates by Th17-cells, that are the third type of T-helpers enable to observe the usual hypothesis Th1/Th2 dichotomia of immune response. IL-17 has big specter of biological response, and superficial receptors express on a lot of tissues and cells. IL-17 plays the important role in pathogenesis of many diseases, including endometriosis associated with infertility. There was shown in investigation increased level of IL-17 in peritoneal fluid comparatively to control group and practically the same levels in serum of both groups. Received data confirms the role IL-17 by endometriosis and infertility.

Key words: endometriosis, infertility, cytokines, interleukines, blood serum, peritoneal fluid.

РЕЗЮМЕ

ИНТЕРЛЕЙКИН - 17 У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ АССОЦИИРОВАННЫМ С БЕСПЛОДИЕМ

Г.Д. Коваль

Буковинский государственный медицинский университет (г. Черновцы)

В работе исследованы уровни ИЛ - 17 в сыворотке крови и перитонеальной жидкости у женщин с наружным генитальным эндометриозом ассоциированным с бесплодием. Последние данные о ИЛ-17, который выделяется клетками - Th17, которые являются третьим, кроме, Th1/Th2 типом Т-хелперов, позволили существенно пересмотреть обычную гипотезу Th1/Th2 дихотомии иммунного ответа. ИЛ-17 имеет широкий спектр биологических эффектов, а его по-