

УДК 618.14-006.36:616-079.3

*ДРУПП Ю.Г., ПЕТРЕНКО Т.Г., БЕНЮК С.В., АБЕДИ Н., СЕРЕДА К.І.*Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
Кафедра акушерства і гінекології № 3, м. Київ**ОКРЕМІ ПОКАЗНИКИ ЦИТОКІНІВ, ІМУНОЛОГІЧНОГО СТАНУ
ТА ЛЕЙКОГРАМИ У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ**

Лейоміома матки - одна з найбільш поширених доброякісних пухлин жіночих статевих органів, але питання патогенезу залишається темою дискусій.

Мета дослідження - визначення особливостей трансформуючого фактору росту β , інтерлейкіна та фактора некроза пухлини в сировотці крові, вміст природних кілерів та параметрів лейкограми у жінок з лейоміомою матки.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 40 жінок, з них 20 жінок, основної групи, з лейоміомою матки за системною класифікацією FIGO - «О-5»). В сировотці обстежених визначали вміст ТФР β , ФНП α та ІЛ-1 β), експресію антигенних рецепторів мембранами лімфоцитів периферичної крові, рахували великі гранульовані лімфоцити та обчислювали кількість лейкоцитів периферичної крові.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати вивчення рівня ІЛ-1 β показав, що у жінок основної групи він був у 2,1 рази нижче ніж в контрольній групі. А показники ФНП α та ТФР β перевищували рівні показників в контрольній групі в 1,5 рази. Дослідження вмісту популяцій та субпопуляцій імунокомпетентних клітин в основній групі показало, різноспрямовані зміни їх вмісту популяції лімфоцитів. Великі гранульовані лімфоцити були виявлені лише у 20% хворих.

Висновки. Жінки з лейоміомою матки мають достовірне збільшенні пулу нейтрофілів, зменшення пулу лімфоцитів і природних кілерів периферичної крові, зниження природної неспецифічної резистентності організму. Результати взаємодії продукції організмом біоактивних поліпептидів при лейоміомі матки викриває картину дисбалансу продукції цитокінів ФНП α , ІЛ-1 β , ТФР β . Наведенні дані наголошують на необхідності продовження досліджень для розробки адекватних методів імунокорекції та методів регулювання міжклітинних і міжсистемних взаємодії в організмі при лейоміомі матки.

Ключові слова: лейоміома матки, трансформуючий чинник росту, інтерлейкін, чинник некроза пухлини, природні кілери, лейкограма

Лейоміома матки - одна з найбільш поширених доброякісних пухлин жіночих статевих органів, яка у 20-45% випадків є причиною безплідності, у 50-70% - хірургічних втручань, у тому числі видалення органа, що відповідно призводить до погіршення якості життя жінки [1]. Питання патології лейоміоми на сьогоднішній день відкрите і генез міоми матки залишається темою дискусій [2].

Доведено, що на ранніх етапах розвиток лейоміоми матки настає за рахунок впливу змін рецепторів до статевих гормонів та порушень міжклітинних взаємодій [3,4], а система імунітету має роль в контролі за ланками тканинного росту [5]. Саме цей дисбаланс міжклітинних взаємодій при лейоміомі матки та роль в цьому процесі саме факторів клітинного імунітету і стало ми вирішили дослідити.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ - визначення особливостей трансформуючого фактору росту β , інтерлейкіна та фактора некроза пухлини в сировотці крові, вміст природних кілерів та параметрів лейкограми у жінок з лейоміомою матки.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ
ДОСЛІДЖЕННЯ**

Обстежено 40 жінок. Контрольну групу склали 20 жінок без лейоміоми матки та 20 жінок, основної групи, з лейоміомою матки. Група жінок з лейоміомою матки мали пухлину, згідно системної класифікації лейоміом FIGO - «О-5» (вузол виступав у бік черевної порожнини, більша його частина розташовувалась у м'язовій стінці матки) [2,6].

Пацієнтки з інтрамуральною лейоміомою «О-5» відбирались шляхом проведення ультразвукового дослідження.

Статистично групи були однорідні. Вік обстежених становив $36 \pm 0,3$ років. Усі жінки обох груп обстежувались на етапі жіночої консультації до початку лікування.

Кров забирали з ліктьової вени натще з ранку.

З використанням імуноферментного методу, в сировотці обстежених визначали вміст трансформуючого фактору росту β (ТФР β), фактор некроза пухлини α (ФНП α) та інтерлейкіну 1 β (ІЛ-1 β).

Експресію антигенних рецепторів мембранами

лімфоцитів периферичної крові визначали методом непрямой імунофлуоресценції. При проведенні досліджень використовувались панелі комерційних моноклональних антитіл для реєстрації експресії антигенних рецепторів мембранами мононуклеарів, аналогічних CD 3+, CD 4+, CD 8+, CD 22+. В якості вторинних антитіл використовувались F(ab')-фрагменти, козячої антимишиної сироватки, міченої ізоціанатом флуоресцеїном (FITC).

Крім того, класичними методами, включаючи підрахунок великих гранульованих лімфоцитів аналогів природних кілерів, обчислювали кількість лейкоцитів периферичної крові та вміст показників лейкограми.

Статистичну обробку отриманих результатів про-

водили за допомогою методів описової та варіаційної статистики з використанням критерію Ст'юдента та методу кутового перетворення Фішера. Обчислення отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері з використанням програм Statisticafor Windows і Microsoft Excel 7.0. Розбіжності визначали як достовірні при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати вивчення рівня ІЛ-1 β показав, що у жінок основної групи він був у 2,1 рази нижче ніж в контрольній групі. А показники ЧНПа та ТЧР β перевищували рівні показників в контрольній групі в 1,5 рази (табл.1).

Таблиця 1

Показники вмісту трансформуючого фактору росту β , фактор некроза пухлини α та інтерлейкіну 1 β в сировотці крові обстежених, пг/мл, пкг/мл

Показники	Основна група n=20	Контрольна група n=20	p
ІЛ-1 β (пг/мл)	2,73 \pm 0,1	1,3 \pm 0,2	p=0,0001
ФНП α (пкг/мл)	7,35 \pm 1,02	4,9 \pm 0,92	p<0,05
ТФР β (нг/мл)	10,65 \pm 0,96	7,1 \pm 0,06	p<0,05

Дослідження вмісту популяцій та субпопуляцій імунокомпетентних клітин в основній групі показало, різноспрямовані зміни їх вмісту популяції лімфоцитів (CD 3+), субпопуляції Т-лімфоци-

тів-хелперів, (CD 4+), субпопуляції Т-лімфоцитів - супресорів (CD 8+), В - лімфоцитів (CD 22+) (табл.2).

Таблиця 2

Результати дослідження вмісту популяцій та субпопуляцій імунокомпетентних клітин, %

Показник	Основна група n=20				Контрольна група n=20	p
	n	Зниження	n	Збільшення		
Т-лімфоцити CD3+	15	30 \pm 2,4	5	89 \pm 1,1	57 \pm 2,1	p<0,05
Т-хелпери CD4+	15	24 \pm 1,4	5	33 \pm 1,1	49 \pm 3,4	=0,001
Т-супресори CD8+	14	8 \pm 2,4	6	47 \pm 1,1	20 \pm 2,3	p<0,05
В-лимфоцити CD22+	13	7 \pm 1,1	7	16 \pm 1,2	14 \pm 2,9	p<0,05
Імунорегуляторний індекс (CD4/CD8)	1,17 \pm 0,2				1,87 \pm 0,07	p<0,05
Натуральні кілери (NK-клітини) CD16+	3 \pm 0,01				6 \pm 0,01	p<0,05

У 80 % обстежених жінок основної групи був зниженим, а у 20% - підвищений вміст загальної популяції Т-лімфоцитів, по при нормі в контрольній групі. Недостатній вміст субпопуляцій Т-хелперів та Т-супресорів зареєстровано, відповідно у 75% та

70% жінок з лейоміомою матки по типу «О-5». При цьому нормальний вміст Т-хелперів виявлено у 25%, а - підвищений вміст субпопуляцій лімфоцитів Т-супресорів - у 30% жінок. У 65% обстежених знизився вміст популяції В-лімфоцитів. Нормаль-

ний вміст популяції В - лімфоцитів зареєстровано у 35 % жінок з лейоміомою матки.

Аналіз показав, що у 15% жінок основної групи була наявна недостатність лише Т-ланки імунітету. Виключна недостатність В-ланки імунітету при лейоміомі не спостерігалась. У 50% жінок основної групи встановлено комбінований імунодефіцит. У 25% обстежених зареєстровано нормальні показники В-ланки імунітету та нормальний, чи навіть підвищений вміст популяції Т-лімфоцитів, але у цього контингенту спостерігався виражений дисбаланс субпопуляцій Т-лімфоцитів за рахунок підвищення субпопуляції Т-супресорів при нормальному, чи зниженому вмісті субпопуляції лімфоцитів Т-хелперів.

В основній групі у більшості випадків (60%) вміст популяції Т-лімфоцитів становив третину показників контрольної групи. Вміст субпопуляції Т - хелперів (CD 4+) в середньому знижувався вдвічі в порівнянні з контролем. При цьому у 7 обстежених

вміст Т - хелперів був зниженим у 5 раз.

У півтора рази при лейоміомі по типу «О-5» знизився вміст Т - супресорів та зареєстровано п'ятикратне зниження вмісту Т - супресорів (у 9 жінок основної групи).

Популяція В – лімфоцитів знизилась, в середньому майже вдвічі.

За рахунок більш значного зниження вмісту субпопуляції Т - хелперів, порівняно з субпопуляцією Т - супресорів, у 8 хворих з лейоміомою матки по типу «О-5» виникав дисбаланс субпопуляцій CD 4+ / CD 8+ та знижувався імунорегуляторний індекс. В середньому імунорегуляторний коефіцієнт становив $1,17 \pm 0,2$ при - $1,87 \pm 0,07$ в контролі. Також спостерігалось порушення балансу вмісту популяцій Т- та В - лімфоцитів, за рахунок більш значущого зниження вмісту Т - лімфоцитів.

В обох групах дослідження показали, що у обстежених жінок не було зниження числа лейкоцитів (табл. 3).

Таблиця 3

Показники лейкоцитарної формули обстежених груп, %

Показник	Основна група n=20				Контрольна група n=20	p
	n	Зниження	n	Збільшення		
лейкоцити ($10^9/\text{л}$)	14	$4,2 \pm 0,1$	6	$14,3 \pm 0,1$	$7,5 \pm 2$	p<0,05
	$6,5 \pm 0,15$					
еозинофіли (%)	$5,5 \pm 0,1$				$2,7 \pm 0,2$	p<0,05
нейтрофіли паличкоядерні (%)	$6,1 \pm 0,2$				$4,2 \pm 0,1$	p<0,05
нейтрофіли сегментноядерні (%)	$69,1 \pm 0,11$				$48,2 \pm 0,08$	p<0,05
лімфоцити (%)	7	$12 \pm 0,1$	13	$44 \pm 0,2$	$28,1 \pm 0,2$	p<0,05
	$32,8 \pm 0,2$					
моноцити(%)	$12,2 \pm 0,2$				$11,1 \pm 0,1$	

Але у 30% основної групи, спостерігалось підвищення вмісту лейкоцитів периферичної крові. В середньому число лейкоцитів становило $6,5 \pm 0,15 \cdot 10^9/\text{л}$.

У 25 % обстежених спостерігалось зниження природної резистентності організму за рахунок зменшення числа нейтрофілів, у 40% осіб був зареєстрований підвищений вміст нейтрофілів. В середньому вміст сегментноядерних нейтрофілів периферичної крові основної групи був вірогідно вищим $69,1 \pm 0,11\%$ порівняно з показниками контрольної групи - $48,2 \pm 0,08\%$ (p<0,05).

Середній вміст паличкоядерних нейтрофілів в основній групі склав 6% та був трохи вищим ніж в контрольній групі - 4,2%. У 10% обстежених жінок вміст паличкоядерних нейтрофілів був вище норми.

Кількість лімфоцитів становила в середньому $32,8 \pm 0,2\%$, при цьому недостатність вмісту лімфоцитів спостерігалась у 7 пацієток, а збільшення - у 13 пацієток основної групи.

Вміст еозинофілів склав в основній групі 5,5%, що майже вдвічі перевищував середні показники норми та показників в контрольній групі - $2,7 \pm 0,2\%$.

При цьому у 30 % жінок число еозинофілів знаходилось біля верхньої межі норми, а у 12% перевищувало пул в контрольній групі.

Моноцити у всіх обстежених були незначно підвищені. В середньому кількість моноцитів периферичної мала тенденцію до збільшення і становила у основній групі – $12,2 \pm 0,2\%$ та $11,1 \pm 0,1$ - у контролі ($p < 0,05$).

Великі гранульовані лімфоцити (таб.2) були виявлені лише у 4 досліджуваних основної групи. Їх вміст не перевищував $3 \pm 0,01\%$, в порівнянні з контролем $6 \pm 0,01\%$, що відображало вірогідне ($p < 0,05$) зменшення цієї популяції мононуклеарів, що забезпечують природну резистентність організму.

Проведення дослідження вмісту природних кілерів показало їх майже двократне зменшення. Кількість природних кілерів у 15 % обстежених основної групи (3 пацієнтки) була підвищеною, а у 85% (17 пацієнток) значно нижчою ніж в контрольній групі. В середньому вміст природних кілерів у жінок з лейоміомою матки по типу «О-5» майже вдвічі знижувався.

ВИСНОВКИ

Жінки з лейоміомою мають достовірне збільшення пулу нейтрофілів та зменшення пулу лімфоцитів і природних кілерів периферичної крові.

Дослідження задокументували зниження у пацієнток з лейоміомою матки природної неспецифічної резистентності організму та картину дисбалансу продукції цитокінів ФНПа, ІЛ-1 β , ТФР β .

Наведені дані наголошують на необхідності продовження досліджень для розуміння шляхів та механізмів виникнення вище вказаних порушень з метою розробки адекватних методів імунотерапії та методів регулювання міжклітинних і міжсистемних взаємодій в організмі при лейоміомі матки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Литвак О.О. Вплив медикаментозної корекції на морфологічні зміни лейоміоми матки. Здоров'я жінки. 2019; 1(137): 101.
2. Жилка Н.Я. Ведення пацієнток з лейоміомою матки. Консервативні методи лікування (Огляд канадського клінічного керівництва SOGC). Здоров'я жінки. 2017; 5(121): 86-87.
3. Parker W.H. Reproductive characteristics and risk of uterine leiomyomata. Fertility and Sterility. 2007; 87 (4): 725-736.
4. Фефилова М.А., Томарева Е.И., Евдокимова Д.В. Этиология и патогенез миомы матки, ее взаимосвязь с состоянием здоровья и репродуктивной функцией женщин (обзор литературы). Journal of new medical technologies. 2017; 24 (4) 249-260.
5. Чайка В.К., Матыцина Л.В., Ракша-Слюсарева Е.А., Слю-

сарев А.А. Показатели гормонального и иммуногематологического статуса у женщин после трансплантации овариальной ткани. Вісник асоціації Акушерів-гінекологів України. 1999; 3: 36-40.

6. Munro M.G., Cntchley H.O., Broder M.S., Fraser I.S., The FIGO Classification System (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in non-gravid women in the reproductive years, including guidelines for clinical investigation. Int J Gynaecol Obstet P. 2011; 113:3-13

REFERENCES

1. Litvak O.O. Influence of medicamental correction on morphological changes of leiomyoma of uterus. Health of Woman. 2019; 1 (137): 101; DOI 10.15574/ HW.2019. 137. 101
2. Zhylka N.Ya. Management of patient with uterine myoma. Conservative treatment methods (Overview of the Canadian SOGC Clinical Manual). Health of Woman. 2017; 5 (121): 86-87
3. Parker W.H. Reproductive characteristics and risk of uterine leiomyomata. Fertility and Sterility. 2007; 87 (4): 725-736.
4. Feofilova M.A. Tomareva M.A. Evdokimova E.I. Etiology and pathogeny of hysteromyoma, her intercommunication with the state of health and reproductive function of women (review of literature) // Journal of new medical technologies. 2017; 24 (4): 249-260
5. Chaika V.K., Matytsina L.V., Raksha-Slyusareva E.A., Slyusarev A.A. Indicators of hormonal and immunohematological status in women after transplantation of ovarian tissue. News of Association Obstetrician-Gynecologist of Ukraine. 1999; 3: 36-40.
6. Munro M.G., Cntchley H.O., Broder M.S., Fraser I.S. The FIGO Classification System (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in non-gravid women in the reproductive years, including guidelines for clinical investigation. Int J Gynaecol Obstet. 2011; 113: 3-13.

РЕЗЮМЕ

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВ, ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ И ЛЕЙКОГРАММА У ЖЕНЩИН С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ

ДРУПІ Ю.Г., ПЕТРЕНКО Т.Г., БЕНЮК С.В., АБЕДИ Н., СЕРЕДА К.И.

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца

Кафедра акушерства и гинекологии № 3, г. Киев

Лейомиома матки - одна из самых распространенных доброкачественных опухолей женских половых органов, но вопрос патофизиологии остается темой дискуссий.

Цель исследования - выявление особенностей уровней трансформирующего фактора роста β , интерлейкина и фактора некроза опухоли в сыворотке крови, содержания естественных киллеров и параметров лейкограммы у женщин с лейомиомой матки.

Материалы и методы исследования. Обследовано 40 женщин, из них 20 женщин, основной группы, с лейомиомою матки с системной классификации FIGO - «О-5»). В сыворотке обследованных определяли содержание ТФР β , ЧФО α и ИЛ-1 β), экспрессию антигенных рецепторов мембранами лимфоцитов периферической крови, считали большие гранулоцитоклеточные лимфо-

циты и вычисляли количество лейкоцитов периферической крови.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты изучения уровня ИЛ-1 β показал, что у женщин основной группы он был в 2,1 раза ниже в контрольной группе. А показатели ФНО α и ТФР β превышали уровни показателей в контрольной группе в 1,5 раза. Исследование содержания популяций и субпопуляций иммунокомпетентных клеток в основной группе показало, разнонаправленные изменения их содержания популяции лимфоцитов. Большие гранулесклеточные лимфоциты были обнаружены только у 20% больных, а естественных киллеров - почти двукратное уменьшение.

Выводы. Женщины с лейомиомой матки имеют достоверное увеличение пула нейтрофилов, уменьшение пула лимфоцитов и естественных киллеров периферической крови, снижение естественной неспецифической резистентности организма. Результаты взаимодействия продукции организмом биоактивных полипептидов при лейомиоме матки проявляет картину дисбаланса продукции цитокинов ФНО α , ИЛ-1 β , ТФР β . Приведенные данные подчеркивают необходимость продолжения исследований для разработки адекватных методов иммунорекции и методов регулирования межклеточных и межсистемных взаимодействий в организме при лейомиоме матки.

Ключевые слова: лейомиома матки, трансформирующий фактор роста, интерлейкин, фактор некроза опухоли, естественные киллеры, лейкограмма

SUMMARY

SOME INDICATORS OF CYTOKINES, IMMUNOLOGICAL CONDITION AND LEUKOGRAPHS IN WOMEN WITH UTERINE LEIOMYOMA

DRUPP YU.G., PETRENKOT.G., BENIUKS.V.,
ABEDIN., SEREDAK.I.

Bogomolets National Medical University
Department of Obstetrics and Gynecology No. 3,
Kiev

Uterine leiomyoma is one of the most common benign tumors of the female genitalia, but the question of pathophysiology remains a topic of discussion.

The aim of research - the aim of the study was to study the levels of transforming growth factor β , interleukin and tumor necrosis factor in blood serum, the content of natural killers and leukogram parameters in women with uterine leiomyoma.

Materials and methods of research. 40 women were examined, including 20 women of the main group, with uterine leiomyoma according to the systemic classification FIGO - "O-5"). In the serum of the subjects were determined the content of THR β , PNP α and IL-1 β), the expression of antigen receptors by membranes of peripheral blood lymphocytes, counted large granular lymphocytes and calculated the number of peripheral blood leukocytes.

Research results and their discussion. The results of the study of the level of IL-1 β showed that in women of the main group it was 2.1 times lower than in the control group. And the indicators of CNP α and TCHR β exceeded the levels of indicators in the control group by 1.5 times. The study of the content of populations and subpopulations of immunocompetent cells in the main group showed multidirectional changes in their content of lymphocyte populations. Large granular lymphocytes were found in only 20% of patients, and natural killers - almost twofold reduction.

Summary. Women with uterine leiomyoma have a significant increase in the pool of neutrophils, a decrease in the pool of lymphocytes and natural killers of peripheral blood, a decrease in the natural nonspecific resistance of the organism.

The results of the interaction of the body's production of bioactive polypeptides in uterine leiomyoma reveals a picture of imbalance in the production of cytokines CNP α , IL-1 β , TCHR β . These data emphasize the need to continue research to develop adequate methods of immunocorrection and methods of regulating intercellular and intersystem interactions in the body in uterine leiomyoma.

Key words: uterine leiomyoma, transforming growth factor, interleukin, tumor necrosis factor, natural killers, leukogram