

ID: 2016-11-257-A-10192

Оригинальная статья

Афанасьева Г.А., Чеснокова Е.Ю.

**О патогенетической взаимосвязи изменений цитокинового статуса и развития эндотелиальной дисфункции при эндометриозе***ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России*

Afanasyeva G.A., Chesnokova E.U.

**About interrelation of cytokine status and indicants of endothelial dysfunction in endometriosis***Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovskiy***Резюме**

Полученные результаты свидетельствуют о патогенетической взаимосвязи сдвигов цитокинового статуса и нарушений функциональных свойств эндотелия при эндометриозе. Изменение уровней IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , фактора Виллебранда являются объективными критериями прогнозирования увеличения степени распространенности эндометриоидного процесса.

**Ключевые слова:** эндометриоз, цитокины, эндотелиальная дисфункция

**Abstract**

The findings show pathogenic interrelation of cytokine status 'sshift and endothelium 's defect of functional properties in endometriosis. The variation of IL-1 $\beta$ , of IL-6, TNF- $\alpha$  levels, Willebrand factor are the objective standards for predicting thebreadth's growth of endometrial process.

**Keywords:** endometriosis, cytokine, endothelial dysfunction

**Введение**

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что обязательным компонентом патогенеза большинства патологических процессов различной этиологии и локализации являются повреждение и изменение свойств сосудистой стенки в результате первичного воздействия повреждающих факторов, а также при реализации вторичных эффектов биологически активных веществ, медиаторов клеточного и плазменного происхождения [5, 12].

Нарушения структуры и функций сосудов в условиях патологии проявляются развитием синдрома эндотелиальной дисфункции (ЭД) [5].

Как известно, основой ЭД является дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, вазоконстрикторных, ангиопротективных, протромботических, антипролиферативных и пролиферативных факторов (NO, простаглицин, тканевой активатор плазминогена, натрийуретические пептиды, эндотелин, тромбосан A2, и др.). [4].

Состояние эндотелия при патологических процессах на локальном и системном уровнях во многом опосредуется цитокинами, в частности, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  и др. [12].

Изменения цитокинового статуса способствуют активации, а в ряде случаев повреждению эндотелия, экспрессии факторов, влияющих на процессы гемостаза и фибринолиза, адгезии и агрегации форменных элементов крови, изменениям интенсивности неонангиогенеза и др. [4, 5].

В свою очередь, сложные взаимодействия поврежденного эндотелия сосудов, клеток крови, элементов макрофагальной системы различных тканей организма, в целостном организме приводят к усилению продукции цитокинов [7].

Несмотря на большое число исследований, посвященных различным аспектам эндометриоза (ЭМ), до сих пор остаются невыясненными многие вопросы этиологии и патогенеза этого заболевания, взаимосвязи тяжести его течения со сдвигами метаболического, оксидативного, цитокинового статусов организма, отсутствуют данные о сравнительной информативности методов ранней диагностики патологии. Таким образом, ЭД является важнейшей предпосылкой для возникновения порочного круга, способствующего прогрессированию реакций повреждения в условиях патологического процесса.

**Цель работы:** изучение патогенетической взаимосвязи нарушений цитокинового статуса и развития признаков ЭД при различных клинических формах генитального ЭМ.

**Материал и методы**

Для решения поставленной задачи проведено одномоментное, пассивное, проспективное неконтролируемое исследование. Исследованы две группы больных: в первую группу вошли 24 пациентки с ЭМ первой стадии, во вторую – 31 пациентка с ЭМ второй стадии развития в возрасте от 18 до 45 лет. Критериями включения в исследования были результаты клинического, лабораторно-инструментального и ультразвукового обследования, характерные для ЭМ указанных стадий развития. Критериями исключения были беременность, эндокринные заболевания, злокачественные новообразования, легочная и сердечная недостаточности у пациенток. Группу сравнения составили 31 практически здоровых небеременных женщин, сопоставимых по возрасту с основными группами исследования.

Исследования пациенток проведены на базе гинекологических отделений ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова.

Оценка показателей содержания цитокинов, уровней маркеров ЭД в периферической крови больных женщин была проведена в момент поступления их в стационар до начала лечения на фоне выраженных клинических проявлений патологии.

Цитокиновый статус оценивали по содержанию IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$  в сыворотке периферической крови пациенток методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы Bender Medsystems (Австрия). Содержание простациклина, фактора Виллебранда (vWF) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем фирмы Bender Medsystems (Австрия) [11,13].

Статистическая обработка результатов исследований была проведена с использованием пакета Statistica 6. Нормальность распределения вариационных рядов (соответствие закону Гаусса) проверяли с помощью критериев согласия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Вилкса. В качестве точечной оценки характеристики центра группирования значений случайной величины использовали медиану с вычислением 95% доверительного интервала, интерквартильные размахи (25-й и 75-й процентиля). Сравнение двух независимых (несвязанных) групп осуществлялось с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни для анализа малых выборок, позволяющего проверить гипотезу о равенстве средних рангов, а также двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова для проверки гипотезы о принадлежности исследуемых групп к одной и той же генеральной совокупности. Если  $p < 0,05$ , то нулевая гипотеза об отсутствии различий групп отклонялась и принималась альтернативная гипотеза о существовании различий групп с уровнем статистической значимости «р» [9].

### Результаты и обсуждение

Как показали результаты исследований, в период выраженных клинических проявлений патологии возникает повышение уровней IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$  в сыворотке периферической крови пациенток ЭМ как первой, так и второй степени распространенности эндометриозного процесса по отношению к соответствующим показателям цитокинового статуса группы сравнения (таблица 1).

Обращает внимание тот факт, что при увеличении тяжести клинических проявлений при ЭМ второй степени прогрессирующе нарастают и уровни IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  по сравнению с показателями группы пациенток с первой степенью ЭМ (таблица 1).

В то же время результаты наших исследований показали, что содержание противовоспалительного цитокина IL-10 в сыворотке крови пациенток второй группы оставалось высоким, однако не превышало показатели больных с первой стадией патологии (таблица 1).

Исследование нами уровней TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  при ЭМ основано на свидетельствах литературы о том, что при различных патологических процессах инфекционного и неинфекционного происхождения TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  способны изменять функциональное состояние эндотелия, активировать процессы свёртывания крови, стимулировать экспрессию тканевого и других факторов на эндотелии и моноцитах [1, 2, 10].

В состав мембран эндотелиальных клеток входят субъединицы, способные объединяться и формировать рецепторы для различных цитокинов. В частности, под влиянием медиаторов воспаления, гормонов, бактериальных индукторов на поверхности эндотелия значительно возрастает экспрессия рецепторов к IL-1, через которые осуществляется регуляция тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного механизмов гемостаза, образование адгезивных молекул и др. [3, 6].

В ранний период развития острого воспаления возникает повреждение сосудистой стенки под влиянием провоспалительных цитокинов, в частности TNF- $\alpha$ . Важной особенностью эффектов TNF- $\alpha$  является усиление генерации активных форм кислорода и окиси азота цитотоксическими клетками, усиление экспрессии vWF, ингибиторов фибринолиза и др. [6, 8].

IL-6 является мультифункциональным цитокином, участвующим в развитии типовых патологических процессов: воспаления, лихорадки, кахексии, лейкоцитоза, плазмоцитоза, гипергаммаглобулинемии, изменения продукции белковых маркеров острой фазы воспаления и др. При возбуждении высокоаффинных эндотелиальных рецепторов к IL-6 изменяется проницаемость эндотелия, усиливается экспрессия vWF и фактора роста эндотелия. [7].

Таким образом, изученные нами цитокины оказывают прямые и опосредованные эффекты на структуру и функциональные свойства эндотелиальных клеток и играют важную роль в развитии ЭД. В связи с этим представлялось целесообразным сопоставить изменений цитокинового статуса при ЭМ различной степени с показателями, характеризующими состояние эндотелия, в частности – vWF и простациклина.

**Таблица 1. Изменения показателей цитокинового статуса у больных с различными стадиями эндометриоза**

Показатели	Группа сравнения (n =31)	Пациентки с ЭМ первой стадии (n =24)		Пациентки с ЭМ второй стадии (n =31)	
	Me (ИКР)	Me (ИКР)	p	Me (ИКР)	p
IL-1 $\beta$ (пк/мл)	0,93 (0,66;1,02)	1,89 (1,55;2,06)	p=0,000...	2,17 (2,03;2,64)	p=0,000... p <sub>1</sub> =0,000085
IL-6 (пк/мл)	0,98 (0,75;1,06)	1,81 (1,65;1,93)	p=0,000...	2,33 (2,05;2,45)	p=0,000... p <sub>1</sub> =0,000...
IL-10 (пк/мл)	1,19 (1,97;1,28)	3,98 (3,78;4,78)	p=0,000...	4,65 (3,87;5,43)	p=0,000... p <sub>1</sub> =0,061927
TNF- $\alpha$ (пк/мл)	0,26 (0,22;0,32)	2,13 (1,76;2,42)	p=0,000...	2,63 (2,45;2,72)	p=0,000... p <sub>1</sub> =0,000022

Примечание: p - по отношению к группе сравнения; p<sub>1</sub> - по отношению к группе пациенток с первой стадией ЭМ

**Таблица 2. Изменения маркеров эндотелиальной дисфункции у больных с различными стадиями эндометриоза**

Показатели	Группа сравнения (n =31)	Пациентки с ЭМ первой стадии (n =24)	Пациентки с ЭМ второй стадии (n =31)
	Me (ИКР)	Me (ИКР)	Me (ИКР)
Простациклин (пг/мл)	10,12 (5,52;17,61)	8,52 (3,81;11,26) p=0,012329	7,63 (3,34;14,22) p=0,000072 p <sub>1</sub> =0,135318
Фактор Виллебранда (%)	94,57 (90,67;98,38)	106,94 (104,01;112,76) p=0,000...	132,15 (126,76;135,56) p, p <sub>1</sub> =0,000...

Примечание: p - по отношению к группе сравнения; p<sub>1</sub> - по отношению к группе пациенток с первой стадией ЭМ

Простациклин, обладающий свойствами вазодилатора и дезагреганта, является маркером ЭД, поскольку основным источником его синтеза является сосудистая стенка [12].

В нашей работе установлено снижение уровня простациклина при ЭМ первой и второй степени по отношению к показателям группы здоровых женщин, прогрессирующее по мере увеличения степени тяжести клинических проявлений ЭМ (таблица 2).

Известно, что vWF обнаруживается в эндотелии, субэндотелии, экстрацеллюлярном матриксе. Различные сосуды в разной степени обладают способностью усиливать продукцию vWF под влиянием патогенных факторов. Синтез и выделение vWF возрастает, в частности, под влиянием вазопрессина. Поскольку все стрессорные состояния сопровождаются увеличением продукции вазопрессина, то при стрессах, экстремальных состояниях тромбогенность сосудов возрастает, чему способствует повышение синтеза vWF [10].

Как оказалось, при ЭМ первой и второй степеней распространенности отмечалось увеличение уровня vWF по отношению к показателям группы сравнения, причем при нарастании тяжести патологии при второй степени ЭМ происходило прогрессирующее нарастание уровня исследуемого показателя (таблица 2).

Анализ полученных данных позволяет предположить наличие патогенетической взаимосвязи повышения уровней провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и развития признаков ЭД при различных клинических вариантах ЭМ.

### Заключение

Получены результаты, свидетельствующие о закономерности накопления IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и изменений уровней маркеров ЭД – простациклина и vWF при ЭМ различной степени распространенности.

Сдвиги цитокинового статуса могут выступать связующим патогенетическим звеном между степенью тяжести эндометриозного процесса и выраженностью ЭД на этапе выраженных клинических проявлений патологии. Определение содержания в сыворотке крови уровней IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и изменений содержания простациклина и vWF у больных с ЭМ может быть использовано в качестве дополнительных объективных диагностических критериев степени распространенности эндометриозного процесса, что расширит возможности успешного выбора адекватной лечебной тактики.

### Литература

1. Афанасьева Г.А., Симонова А.Н. О патогенетической взаимосвязи нарушений коагуляционного потенциала крови и ответа острой фазы при воспалениях при гнойных tuboооариальных образованиях Ж. Вестник РАМН, 2014, №11 – 12. – С. 5 – 10.
2. Афанасьева Г.А., Симонова А.Н. О взаимосвязи сдвигов цитокинового статуса, активности С3-, С4-фракций комплемента и нарушений коагуляционного гемостаза при остром сальпингоооорите Врач-аспирант, 2015, №2.2(69), изд-во «Научная книга», С. 276–282.
3. Ермолова Н.В., Орлов В.И., Зинкин В.И., Зинкина Е.В., Скачков Н.Н., Ширинг А.В. Роль нарушений процессов клеточной регуляции в патогенезе наружного генитального эндометриоза // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – Москва, 2008. – С. 354–355.
4. Ермолова Н.В., Орлов В.И. Содержание цитокинов в перитонеальной жидкости и сыворотке крови больных с наружным генитальным эндометриозом // Тезисы Международного конгресса «Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии». – Москва, 2006. – С. 61–62.
5. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология (с основами иммунопатологии). СПб.: ЭЛБИ-СПб. – 2008. – С. 656.
6. Кузник Б.И. Цитокины и система гемостаза. Цитокины и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – №2(50). – С. 12–23.
7. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-Издательство, 2010. – С. 828.
8. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови. М.: Вузовская книга. – 2004. – С. 286.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиасфера, – 2003. – С. 312.
10. Bernando A., Ball C., Nolasco L., Moake JF, Dong JF. Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow. Blood. – 2004. – P. 100–106.
11. Chernecky C.C., Berger B.J. 5th ed. Laboratory tests and diagnostic procedures. – Saunders Elsevier. – 2008. – 1232 pp.
12. Scull C. M., Hays W. D., Fischer Th. H. Macrophage proinflammatory cytokine secretion is enhanced following interaction with autologous platelets // J. Inflamm. – 2010. – Vol. 7. – P. 53–57.
13. Wilson D.D. McGraw-Hill Manual of laboratory & diagnostic tests. – McGraw-Hill Professional. – 2007. – 608 pp.