

ЩЕРБИНА М.О., ЧЕХУНОВА А.О.

Харківський національний медичний університет,
кафедра акушерства та гінекології № 1, м. ХарківСУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЛОКАЛЬНИХ ІМУННИХ
ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА АДЕНОМІОЗ

Генітальний ендометріоз є одним з найбільш поширених проліферативних захворювань, частота якого у жінок репродуктивного віку коливається від 10 до 60%. Порушення імунітету займають провідне місце в розвитку генітального ендометріозу, проте не ясно, чи є вони первинними, чи розвиваються при прогресуванні захворювання. Враховуючи недостатню кількість досліджень ролі імунітету при аденоміозі, в тому числі вроджених форм, труднощі корекції імунних порушень при цій патології, метою роботи було вивчення стану локальних імунних порушень у хворих на аденоміоз. **Матеріали і методи.** Обстежено 55 пацієнток, які були розділені на дві групи. I групу (контрольну) склали 15 (27,3%) здорових фертильних жінок. У II групу (основну) увійшли 40 (72,7%) хворих на аденоміоз I ступеня поширення. **Результати і обговорення.** У процесі проведеного імунологічного дослідження у хворих з аденоміозом встановлені зміни на місцевому рівні у вмісті гуморальних факторів у цервікальному секреті. Встановлені порушення вродженого імунітету, які проявляються в активації системи комплементу, прозапальних цитокінів при дисбалансі у вмісті протизапальних цитокінів, підвищення рівня sIgA, IgA, IgG, лізоциму, а також підвищена експресія ТФР-β. **Висновки.** Отримані дані свідчать про ознаки імунного запалення, що призводить до ослаблення імунного контролю, який створює умови для можливої інвазії клітин ендометрію в прилеглий до нього міометрій. Результати дослідження є важливими для розширення уявлень про патогенез даного захворювання, а також для визначення ризику прогресивної течії аденоміозу на його початковому етапі.

Ключові слова: аденоміоз, гуморальні фактори місцевого імунітету.

Генітальний ендометріоз є одним з найбільш поширених проліферативних захворювань, частота якого у жінок репродуктивного віку коливається від 10 до 60% [19,22]. У структурі гінекологічних захворювань ендометріоз займає третє місце [16,18,21]. Його поширеність у жінок з наявністю дисменореї, хронічним тазовим болем сягає від 40 до 60%, у жінок з безпліддям до 55% [8,10,16]. Ендометріоз традиційно поділяють на генітальний і екстрагенітальний, а генітальний, в свою чергу - на внутрішній ендометріоз тіла матки (аденоміоз) і зовнішній, причому в останні роки внутрішній ендометріоз все частіше розглядають як абсолютно особливе захворювання [3,15,23].

В даний час вважається, що аденоміоз та зовнішній ендометріоз можуть мати різне походження, різні механізми формування та особливості клінічного перебігу [4,6,8]. Необхідно відзначити, що, незважаючи на безліч існуючих теорій походження аденоміозу, жодна з них повністю не розкриває причину виникнення і прогресування захворювання. Залишаються нез'я-

сованими роль і ступінь участі найважливіших систем організму в патогенезі розвитку захворювання [11,13,20].

У патогенезі ендометріозу виділяють кілька теорій, серед яких найбільшого поширення набули: імплантаційна, теорія ціломічної метоплазії, ембріологічна теорія, гормональна і імунологічна [5,9,17].

Порушення імунітету займають провідне місце в розвитку генітального ендометріозу, проте не ясно, чи є вони первинними, чи розвиваються при прогресуванні захворювання. Більшість досліджень щодо участі імунних механізмів в патогенезі даної патології присвячено зовнішньому генітальному ендометріозу [7,12,14]. Разом з тим, в роботах немає відповіді на такі принципові питання, як: 1) яка закономірність розвитку місцевих запальних та імунних реакцій у хворих на аденоміоз; 2) яка їхня захисна роль; 3) які зміни в місцевому імунітеті передують розвитку захворювання, в чому особливості функціонування імунокомпетентних клітин при аденоміозі.

З огляду на недостатню кількість досліджень ролі імунітету при аде-номіозі, в тому числі вроджених форм, труднощі корекції імунних порушень при цій патології, **метою роботи** було вивчення стану локальних імунних порушень у хворих на аденоміоз.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

На клінічних базах кафедри акушерства і гінекології №1 Харківського національного медичного університету обстежено 55 пацієнток, які були розділені на дві групи. I групу (контрольну) склали 15 (27,3%) здорових фертильних жінок. У II групу (основну) увійшли 40 (72,7%) хворих на аденоміоз I ступеня поширення.

Критерії включення: пацієнтки у віці від 25 до 45 років; наявність дифузного аденоміозу, підтвердженого інструментальними методами і результатами гістологічного досліджень; відсутність гострої та хронічної гінекологічної патології; відсутність гормонотерапії протягом року.

Критеріями виключення пацієнток були: вік пацієнток менше 25 років і більше 50 років; зовнішні форми генітального ендометріозу; вогнищева форма аденоміозу; лейоміома матки; наявність гострої або загострення хронічної екстрагенітальної патології; злоякісні патологічні процеси в органах репродуктивної системи або інших локалізацій; відмова від участі в дослідженні; наявність гострого запального процесу.

Перед початком обстеження кожна досліджувана підписала інформовану згоду пацієнта на проведення діагностики й обробки персональних даних. Дослідження проведені з дотримання основних біоетичних норм и вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідно положення ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983) и наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009. Протокол дослідження узгоджений локальних етичним комітетом.

У всіх жінок вивчені дані анамнезу, проведено фізикальне обстеження, гінекологічний огляд, УЗД органів малого тазу, клініко-лабораторне дослідження. З метою верифікації діагнозу всім пацієнткам проводилася гістроскопія, яка поєднувалася з роздільним діагностичним вишкрібанням матки і / або трансцервікальна пункційна біопсія міометрію з наступним гістологічним дослідженням матеріалу.

При оцінці ступеня поширення використана клінічна класифікація Л.В.Адамян, В.І.Ку-

лакова (2006) [1]. Ця класифікація на сьогодні найбільш прийнятна для визначення стадій ендометріозу тіла матки і зручна в застосуванні для стандартизації вибірок хворих при наукових дослідженнях.

Визначалися показники місцевого гуморального імунітету. Для оцінки імунологічних показників брали цервікальний секрет. Дослідження цервікального секрету широко використовується для діагностики інфекційних і онкологічних захворювань жіночої статеві сфери в зв'язку з тим, що це дослідження неінвазивно, а цервікальний секрет містить в розчинній формі інгібітори і активатори процесів неоангїогенезу та інші локальні імунні фактори матки.

Кількісна оцінка рівнів цитокінів, пов'язаних з активністю вродженого імунного захисту ІЛ-4, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-18, ФНП- α , ІНФ- γ , концентрація sIgA, IgA, IgM, IgG проводилася за допомогою тест-систем («Вектор-Бест», «Протеиновый контур», Росія) методом твердофакторного імуноферментного аналізу. Концентрація C₃ і C₄ компонентів комплементу визначалася турбодиметричним методом за допомогою тест-систем (Spinreact, Іспанія). Вміст лізоциму визначали методом Е.Ф.Чернушенка [2].

Статистична обробка отриманих результатів проводилася з використанням пакету програм прикладного статистичного аналізу «Statgraf». Відмінності показників визначали за допомогою критерію Манна-Уїтні і визнавали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ І ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнток основної групи склав $31,2 \pm 3,0$ роки. Середній вік жінок в контрольній групі - $30,8 \pm 2,9$ років. При порівняльному аналізі особливостей віку менархе у обстежених пацієнток статистично значущих відмінностей виявлено не було.

Відзначено, що у 13 (32,5%) хворих аденоміозом менструальний цикл встановився в період від 6 місяців до 2 років. У кожної другої хворої альгодисменорея виникала з менархе ($p < 0,05$). Таким чином, початково несприятливий стан репродуктивної системи: порушення менструального циклу (тривале становлення менструального циклу (більше року), альгодисменорея, дозволяє припустити існуючу дисфункцію в регуляції репродуктивної системи.

При цьому тривалість менструального циклу в контрольній групі жінок коливалася від 22

до 35 днів і статистично відрізнялася від тривалості у пацієнок з аденоміозом. Заслуговує на увагу висока ступінь обтяженості репродуктивного анамнезу у пацієнок з аденоміозом. Більшість пацієнок мали в анамнезі від 2 до 5 штучних абортів (55%), ускладнених запальними процесами (25,0%), а також діагностичні вишкрібання (57,5%).

У гінекологічному анамнезі у 27 (67,5%) пацієнок з аденоміозом відзначена висока частота запальних захворювань органів малого тазу. Їм неодноразово проводилася антибактеріальна та протизапальна терапія з короткочасним ефектом. Бактеріальні вагінози, кольпіти в анамнезі відмічалися у 38 (95,0%) хворих. Кольпіти було асоційовано з умовно-патогенною флорою у 9 (23,6%) пацієнок. Лікування хламідіозу, уреї- і мікоплазмозу, герпетичної і HPV-інфекції отримували 32 (80,0%) хворих з обов'язковим контр-

олем після лікування – методами ПЦР та бактеріологічного дослідження. Частота безпліддя склала 37,5%. Частота перенесених оперативних втручань на органах малого тазу склала 32,5%.

Основним симптомом була дисменорея у 40 (100%) хворих, на другому місці -- «мажучі» кров'янисті виділення до і після менструації - у 30 (75,0%) хворих, гіперполіменорея - у 8 (20,0%). Дані симптоми зустрічалися в різних поєднаннях. Частота поєднання двох і більше симптомів одночасно виявлено у 22 (55,0%) пацієнок.

У процесі проведеного імунологічного дослідження встановлені зміни на місцевому рівні. Вміст гуморальних факторів в цервікальному секреті у хворих з аденоміозом представлено у таблиці 1.

Таблиця 1

Вміст гуморальних факторів в цервікальному секреті у обстежених пацієнок

Показники	Контрольна група (n=15)	Основна група (n=40)
ІЛ-4 пг/мл	15,3±1,5	17,3±1,4*
ІЛ-8 пг/мл	3,8±0,4	5,7±0,4*
ІЛ-10 пг/мл	7,1±0,9	9,3±0,8*
ІЛ-18 пг/мл	10,9±0,5	12,1±0,5*
ФНП-α пг/мл	33,4±2,6	43,2±6,5*
ІНФ-γ пг/мл	0,030±0,003	0,012±0,001*
C ₃ , мг/л	109,4±8,7	201,8±9,6*
C ₄ , мг/л	5,8±0,51	8,4±0,42*
sIgA, г/л	39,3±3,1	58,4±4,25*
IgA, г/л	0,67±0,08	1,99±0,20*
IgM, г/л	0,24±0,03	0,23±0,02
IgG, г/л	3,28±0,3	5,40±0,78*
Лізоцим, мкг/мл	62,3±6,1	66,6±6,3*
ТФР-β	11,1±0,9	12,6±1,3*

Примітка: * p<0,05 статистична значимість відмінностей з контрольною групою.

Вивчення гуморальних факторів місцевого імунітету показало, що у хворих початковими формами аденоміозу відзначався підвищений вміст sIgA, IgA в цервікальному секреті, що може бути наслідком порушення проникності слизових оболонок. При оцінці концентрації IgG рівень його також був підвищеним. Достовірних

відмінностей за вмістом IgM в цервікальному секреті в порівнюваних групах не виявлено.

Відомо, що цитокінам, факторам росту належить роль посередників в міжклітинних взаємодіях. На місцевому рівні в цервікальному секреті виявлено підвищення рівня цитокинів: прозапальних (ІЛ-8, ФНП-α, ІЛ-18), протиза-

пальних (ІЛ-4, ІЛ-10). Вміст ІНФ- γ було достовірно знижено ($p < 0,05$). Крім того, виявлено підвищення компонентів (C_3 , C_4) системи комплементу ($p < 0,05$).

В результаті дослідження виявлено, що в основній групі цитокіновий профіль цервікального секрету достовірно відрізнявся від контрольної групи. У цервікальному секреті пацієток основної групи зростала концентрація ІЛ-8 в 1,5 рази, ІЛ-10 - в 1,3 рази ($p < 0,05$). Підвищений рівень ІЛ-10 забезпечував активацію гуморальних місцевих захисних реакцій. Підвищення концентрації ФНП- α було достовірним у порівнянні з контрольною групою, при цьому його концентрація в 1,3 рази перевищувала показник цервікального секрету контрольної групи ($p < 0,05$). Рівень ІЛ-18 в основній групі був достовірно підвищеним в порівнянні з контрольною групою. Оскільки ІЛ-18 стимулює утворення цитокінів Th1-типу (ІНФ γ , ФНП- α), його підвищення на локальному рівні може бути направлено на обмеження запальних процесів в ендометрії. Крім того, стимуляція секреції медіаторів Th1-типу, може сприяти розвитку Т-клітинної імунної відповіді.

Концентрація ІЛ-4, ІЛ-18 також достовірно відрізнялися від контрольних значень ($p < 0,05$). Підвищення ІЛ-4, як фактору гуморального імунітету в секретах жіночого статевого тракту забезпечує протизапальний ефект без стимуляції клітинно-опосередкованого. Зростання ІЛ-4 може свідчити про його високий протизапальний ефект.

Проведене визначення вмісту ТФР- β , як найбільш значимого в процесах неангіогенезу і васкуляризації, показало його достовірне підвищення в основній групі в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$). Зміни локальних факторів ангіогенезу в цервікальному секреті можуть сприяти активації росту судин і виживанню ектопічних клітин ендометрію.

Таким чином, у пацієток з аденоміозом встановлені порушення вродженого імунітету, які проявляються в активації системи комплементу, прозапальних цитокінів при дисбалансі у вмісті протизапальних цитокінів, підвищення рівня sIgA, IgA, IgG, лізоциму, а також підвищення екскреції ТФР- β . Отримані дані свідчать про ознаки імунного запалення, що призводить до ослаблення імунного контролю, який створює умови для можливої інвазії клітин ендометрію в прилеглий до нього міометрій. Отримані результати дослідження є важливими для розширення уявлень про патогенез даного захворювання, а та-

кож для визначення ризику прогресивної течії аденоміозу на його початковому етапі. При цьому ступінь вираженості порушень імунного статусу на місцевому рівні у пацієток з аденоміозом обґрунтовує необхідність додаткових методів фармакологічної корекції.

ВИСНОВКИ

У розвитку аденоміозу важливу роль відіграють гуморальні фактори місцевого імунітету.

У пацієток з аденоміозом встановлена достовірна активація системи комплементу (C_3 , C_4), прозапальних цитокінів (ІЛ-8, ФНП- α , ІЛ-18), при дисбалансі у вмісті протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10), достовірне підвищення рівня sIgA, IgA, IgG, лізоциму, а також екскреції ТФР- β .

Отримані дані свідчать про ознаки імунного запалення, що призводить до ослаблення імунного контролю, який створює умови для можливої інвазії клітин ендометрію в прилеглий до нього міометрій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адамян ЛВ, Кулаков ВИ, Андреева ЕН. Эндометриозы. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Медицина; 2006. 410 с.
2. Чернушенко ЕФ, Когосова ЛС, Гончарова СИ. Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения: методические рекомендации. Чернушенко ЕФ, редактор. Киев; 1988. 23 с.
3. Aleksandrovych V, Basta P, Gil K. Current facts constituting an understanding of the nature of adenomyosis. *Adv Clin Exp Med*. 2019 Jun;28(6):839-46. doi: 10.17219/acem/79176. PMID: 30085434.
4. Antero MF, Ayhan A, Segars J, Shih IM. Pathology and Pathogenesis of Adenomyosis. *Semin Reprod Med*. 2020 May;38(2-03):108-18. doi: 10.1055/s-0040-1718922. PMID: 33080632.
5. Babadjanova GS, Abdurakhmanova SI, Muratova ND, Suleymanova NZ. The role of proinflammatory cytokines in the development of clinical picture of myoma and adenomyosis. *Indian J Forensic Med Toxicol*. 2020;14(4):7224-8. doi: 10.37506/ijfamt.v14i4.12787
6. Bourdon M, Santulli P, Chouzenoux S, Maignien C, Bailly K, Andrieu M, et al. The Disease Phenotype of Adenomyosis-Affected Women Correlates With Specific Serum Cytokine Profiles. *Reprod Sci*. 2019 Feb;26(2):198-206. doi: 10.1177/1933719118816852. PMID: 30518300.
7. Bourdon M, Santulli P, Jeljeli M, Vannuccini S, Marcellin L, Doridot L, et al. Immunological changes associated with adenomyosis: a systematic review.

- Hum Reprod Update. 2021 Jan 4;27(1):108-29. doi: 10.1093/humupd/dmaa038. PMID: 33099635.
8. Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, Abrro MS, Carmona F, Fraser IS, et al. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Hum Reprod Update*. 2020 Apr 15;26(3):392-411. doi: 10.1093/humupd/dmz049. PMID: 32097456.
 9. Garcna-Solares J, Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? *Fertil Steril*. 2018 Mar;109(3):371-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.12.030. PMID: 29566849.
 10. Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertil Steril*. 2018 Mar;109(3):380-388.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.006. PMID: 29566850.
 11. Harada T, Khine YM, Kaponis A, Nikellis T, Decavalas G, Taniguchi F. The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. *Obstet Gynecol Surv*. 2016 Sep;71(9):557-68. doi: 10.1097/OGX.0000000000000346. PMID: 27640610.
 12. Izumi G, Koga K, Takamura M, Makabe T, Satake E, Takeuchi A, et al. Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018 Feb;44(2):191-8. doi: 10.1111/jog.13559. PMID: 29316073.
 13. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Gomel V, Martin DC. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertil Steril*. 2019 Feb;111(2):327-40. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.013. PMID: 30527836.
 14. Крблнџковб М, Fiala L, Losan P, Tomes P, Vetvicka V. Altered Immunity in Endometriosis: What Came First? *Immunol Invest*. 2018 Aug;47(6):569-82. doi: 10.1080/08820139.2018.1467926. PMID: 29873595.
 15. Leyendecker G, Bilgicyildirim A, Inacker M, Stalf T, Huppert P, Mall G, et al. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Apr;291(4):917-32. doi: 10.1007/s00404-014-3437-8. PMID: 25241270.
 16. Li Q, Huang J, Zhang XY, Feng WW, Hua KQ. Dysmenorrhea in patients with adenomyosis: A clinical and demographic study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021 Mar;50(3):101761. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101761. PMID: 32325268.
 17. Mosele S, Stratopoulou CA, Camboni A, Donnez J, Dolmans MM. Investigation of the role of platelets in the aetiopathogenesis of adenomyosis. *Reprod Biomed Online*. 2021 Apr;42(4):826-34. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.01.009. PMID: 33637418.
 18. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Feb;209:3-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.04.021. PMID: 27216973.
 19. Struble J, Reid S, Bedaiwy MA. Adenomyosis: A Clinical Review of a Challenging Gynecologic Condition. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016 Feb 1;23(2):164-85. doi: 10.1016/j.jmig.2015.09.018. PMID: 26427702.
 20. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, Huang SJ, Chapron C, Guo SW, et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online*. 2017 Nov;35(5):592-601. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016. PMID: 28693952.
 21. Wang Y, Nicholes K, Shih IM. The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. *Annu Rev Pathol*. 2020 Jan 24;15:71-95. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654. PMID: 31479615.
 22. Zhai J, Vannuccini S, Petraglia F, Giudice LC. Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis. *Semin Reprod Med*. 2020 May;38(2-03):129-43. doi: 10.1055/s-0040-1716687. PMID: 33032339.
 23. Zhou WJ, Yang HL, Shao J, Mei J, Chang KK, Zhu R, et al. Anti-inflammatory cytokines in endometriosis. *Cell Mol Life Sci*. 2019 Jun;76(11):2111-32. doi: 10.1007/s00018-019-03056-x. PMID: 30826860.

REFERENCES

1. Adamian LV, Kulakov VI, Andreeva EN. Endometriosis. 2nd ed., rev. and add. Moscow: Meditsina; 2006. 410 p. [in Russian].
2. Chernushenko EF, Kogosova LS, Goncharova SI. Unified immunological methods for examining patients of in-patient and out-patient stages of treatment: methodological recommendations. Chernushenko EF, editor. Kyiv; 1988. 23 p. [in Russian].
3. Aleksandrovykh V, Basta P, Gil K. Current facts constituting an understanding of the nature of adenomyosis. *Adv Clin Exp Med*. 2019 Jun;28(6):839-46. doi: 10.17219/acem/79176. PMID: 30085434.
4. Antero MF, Ayhan A, Segars J, Shih IM. Pathology and Pathogenesis of Adenomyosis. *Semin Reprod Med*. 2020 May;38(2-03):108-18. doi: 10.1055/s-0040-1718922. PMID: 33080632.
5. Babadjanova GS, Abdurakhmanova SI, Muratova ND, Suleymanova NZ. The role of proinflammatory cytokines in the development of clinical picture of myoma and adenomyosis. *Indian J Forensic Med Toxicol*. 2020;14(4):7224-8. doi: 10.37506/ijfmt.v14i4.12787
6. Bourdon M, Santulli P, Chouzenoux S, Maignien C, Bailly K, Andrieu M, et al. The Disease Phenotype of Adenomyosis-Affected Women Correlates With Specific Serum Cytokine Profiles. *Reprod Sci*. 2019 Feb;26(2):198-206. doi: 10.1177/1933719118816852. PMID: 30518300.
7. Bourdon M, Santulli P, Jeljeli M, Vannuccini S, Marcellin L, Doridot L, et al. Immunological chang-

- es associated with adenomyosis: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2021 Jan 4;27(1):108-29. doi: 10.1093/humupd/dmaa038. PMID: 33099635.
8. Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, Abrro MS, Carmona F, Fraser IS, et al. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Hum Reprod Update*. 2020 Apr 15;26(3):392-411. doi: 10.1093/humupd/dmz049. PMID: 32097456.
 9. Garcna-Solares J, Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? *Fertil Steril*. 2018 Mar;109(3):371-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.12.030. PMID: 29566849.
 10. Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertil Steril*. 2018 Mar;109(3):380-388.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.006. PMID: 29566850.
 11. Harada T, Khine YM, Kaponis A, Nikellis T, Decavalas G, Taniguchi F. The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. *Obstet Gynecol Surv*. 2016 Sep;71(9):557-68. doi: 10.1097/OGX.0000000000000346. PMID: 27640610.
 12. Izumi G, Koga K, Takamura M, Makabe T, Satake E, Takeuchi A, et al. Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018 Feb;44(2):191-8. doi: 10.1111/jog.13559. PMID: 29316073.
 13. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Gomel V, Martin DC. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertil Steril*. 2019 Feb;111(2):327-40. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.013. PMID: 30527836.
 14. Krбнїковб M, Fiala L, Losan P, Tomes P, Vetvicka V. Altered Immunity in Endometriosis: What Came First? *Immunol Invest*. 2018 Aug;47(6):569-82. doi: 10.1080/08820139.2018.1467926. PMID: 29873595.
 15. Leyendecker G, Bilgicyildirim A, Inacker M, Stalf T, Huppert P, Mall G, et al. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Apr;291(4):917-32. doi: 10.1007/s00404-014-3437-8. PMID: 25241270.
 16. Li Q, Huang J, Zhang XY, Feng WW, Hua KQ. Dysmenorrhea in patients with adenomyosis: A clinical and demographic study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021 Mar;50(3):101761. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101761. PMID: 32325268.
 17. Mosele S, Stratopoulou CA, Camboni A, Donnez J, Dolmans MM. Investigation of the role of platelets in the aetiopathogenesis of adenomyosis. *Reprod Biomed Online*. 2021 Apr;42(4):826-34. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.01.009. PMID: 33637418.
 18. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Feb;209:3-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.04.021. PMID: 27216973.
 19. Struble J, Reid S, Bedaiwy MA. Adenomyosis: A Clinical Review of a Challenging Gynecologic Condition. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016 Feb 1;23(2):164-85. doi: 10.1016/j.jmig.2015.09.018. PMID: 26427702.
 20. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, Huang SJ, Chapron C, Guo SW, et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online*. 2017 Nov;35(5):592-601. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016. PMID: 28693952.
 21. Wang Y, Nicholes K, Shih IM. The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. *Annu Rev Pathol*. 2020 Jan 24;15:71-95. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654. PMID: 31479615.
 22. Zhai J, Vannuccini S, Petraglia F, Giudice LC. Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis. *Semin Reprod Med*. 2020 May;38(2-03):129-43. doi: 10.1055/s-0040-1716687. PMID: 33032339.
 23. Zhou WJ, Yang HL, Shao J, Mei J, Chang KK, Zhu R, et al. Anti-inflammatory cytokines in endometriosis. *Cell Mol Life Sci*. 2019 Jun;76(11):2111-32. doi: 10.1007/s00018-019-03056-x. PMID: 30826860.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛОКАЛЬНЫХ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ АДЕНОМИОЗОМ

ЩЕРБИНА Н.А., ЧЕХУНОВА А.А.

Генитальный эндометриоз является одним из наиболее распространенных пролиферативных заболеваний, частота которого у женщин репродуктивного возраста колеблется от 10 до 60%.

Нарушения иммунитета занимают ведущее место в развитии генитального эндометриоза, однако не ясно, имеются ли они изначально, или развиваются при прогрессировании заболевания. Малочисленность исследований роли иммунитета при аденомиозе, в том числе врожденных форм, трудности коррекции иммунных нарушений при этой патологии, целью работы явилось изучение состояния локальных иммунных нарушений у больных аденомиозом.

Материалы и методы. Обследовано 55 пациенток, которые были разделены на две группы. I группу (контрольную) составили 15 (27,3%) здоровых фертильных женщин. Во II группу (основную) вошли 40 (72,7%) больных аденомиозом I степени распространения.

Результаты исследования и их обсуждение. В процессе проведенного иммунологического исс-

ледования у больных с аденомиозом установлены изменения на местном уровне в содержании гуморальных факторов в цервикальной секрете. Установлены нарушения врожденного иммунитета, проявляющиеся в активации системы комплемента, провоспалительных цитокинов при дисбалансе в содержании противовоспалительных цитокинов, повышение уровня sIgA, IgA, IgG, лизоцима, а также повышенная экспрессия ТФР- β . **Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о признаках иммунного воспаления, приводящего к ослаблению иммунного контроля, создающего условия для возможной инвазии клеток эндометрия в прилегающий к нему миометрий. Результаты исследования представляются важными для расширения представлений о патогенезе данного заболевания, а также для определения риска прогрессирующего течения аденомиоза на его начальном этапе.

Ключевые слова: аденомиоз, гуморальные факторы местного иммунитета.

SUMMARY

THE MODERN STATE OF THE PROBLEM OF LOCAL IMMUNE DISORDERS IN PATIENTS WITH ADENOMYOSIS

SCHERBINA N.A., CHEKHUNOVA A.O.

Genital endometriosis is one of the most common proliferative diseases, whose frequency in women of reproductive age fluctuates from 10 to 60%.

Immunity violations occupy a leading place in the development of genital endometriosis, but it is not clear whether they are initially or developing

during the progression of the disease. The small number of studies of the role of immunity with adenomyosis, including congenital forms, the difficulties of correction of immune disorders in this pathology, **the purpose of the work** was to study the state of local immune disorders in patients with adenomyosis.

Materials and methods. 55 patients were examined, which were divided into two groups. The group (control) amounted to 15 (27.3%) healthy fertile women. At the II group (the main) included 40 (72.7%) patients with adenomyosis I degree of spread.

Research results and their discussion. In the process of conducting immunological research in patients with adenomyosis, changes are established at the local level in the content of humoral factors in cervical mucus. Disorders of congenital immunity are established, manifested in the activation of the complement system, pro-inflammatory cytokines under imbalance in the content of anti-inflammatory cytokines, an increase in the level of S-IgA, IgA, IgG, lysozyme, as well as the increased expression of TGF- β .

Conclusions. The data obtained indicate signs of immune inflammation, leading to the decline of immune control, creating conditions for the possible invasion of endometrial cells into the adjacent myometrium. The results of the study are important to expand the ideas about the pathogenesis of this disease, as well as to determine the risk of progressional flow of adenomise at its initial stage.

Keywords: adenomyosis, gumoral factors of local immunity.