

Імунологічні порушення у пацієнток з патологією грудних залоз при безплідді, пов'язаному з ановуляцією

С. Є. Гладенко, І. П. Нецкар, О. М. Сусідко, О. А. Ковалишин

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: вивчення стану імунної системи у жінок із патологією грудних залоз та безпліддям, а також на тлі порушення менструального циклу.

Матеріали та методи. Дослідження проведено у два етапи. Перший (1) етап включав обстеження жінок із безпліддям, пов'язаним з ановуляцією, на тлі патології грудних залоз, які були розподілені на три групи: 1.1 група – 44 пацієнтки з дифузно-фіброзно-кістозною хворобою (ФКХ), 1.2 група – 4 пацієнтки з фіброаденомою грудних залоз, 1.3 група (контрольна) – 37 пацієнток без патологічних змін у грудних залозах.

Під час другого (2) етапу дослідження було обстежено 110 жінок: 2.1 група – 52 пацієнтки з регулярним ритмом менструацій та недостатністю лютеїнової фази (НЛФ) та 2.2 група – 58 пацієнток з ановуляторними циклами.

Під час двох етапів у всіх обстежуваних жінок був оцінений імунний статус (CD3, CD4, CD8, імунорегуляторний індекс (CD4/CD8), CD72, CD16, циркулюючі імунні комплекси), а також цитокіновий профіль (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α , INF) у венозній крові. Відмінності визнавали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати. Отримано достовірне підвищення показника CD8 у групі пацієнток з нормальним станом грудних залоз ($34,7 \pm 6,9$ пг/мл; $p < 0,05$) та з дифузною формою ФКХ ($35,13 \pm 6,9$ пг/мл; $p < 0,05$) за нормального його рівня у групі пацієнток з фіброаденомою ($26,5 \pm 15,9$ пг/мл; $p > 0,05$).

Під час аналізу показника CD16 виявлено його достовірне підвищення до $18,8 \pm 3,1$ пг/мл ($p < 0,05$) у пацієнток з НЛФ за регулярного ритму менструацій і до $26,3 \pm 4,8$ пг/мл ($p < 0,05$) – у пацієнток з ановуляцією без НЛФ зі статистично достовірною відмінністю між групами. Рівень CD16 був достовірно вищий при порушенні менструального циклу за типом ановуляції без НЛФ порівняно з порушенням менструального циклу за типом НЛФ.

Концентрація TNF- α у пацієнток з регулярним менструальним циклом ($998,1 \pm 166,3$ пг/мл; $p < 0,05$) та з ановуляторним циклом без НЛФ ($1029,3 \pm 187,1$ пг/мл; $p < 0,05$) була достовірно вищою порівняно з нормальними показниками ($778,5 \pm 64,0$ пг/мл). Рівень IL-2 був достовірно нижчий за норму. Так, у групі жінок із НЛФ цей показник становив $17,13 \pm 2,85$ пг/мл ($p < 0,05$), а при ановуляції без НЛФ – $16,84 \pm 3,07$ пг/мл ($p < 0,05$) за норми $22,29 \pm 0,81$ пг/мл.

Висновки. У пацієнток із захворюваннями грудних залоз та безпліддям, пов'язаним з ановуляцією без НЛФ, підтверджено достовірне зниження активності T2-хелперів (IL-2) та підвищення активності T1-хелперів (TNF- α) при ановуляції без НЛФ порівняно з недостатністю лютеїнової фази.

Ключові слова: імунологічні показники, патологія грудних залоз, безпліддя, пов'язане з ановуляцією.

Immunological disorders in patients with mammary gland pathology in infertility associated with anovulation

S. E. Gladenko, I. P. Netskar, O. M. Susidko, O. A. Kovalishin

The objective: to study the state of the immune system in women with pathology of the mammary glands and infertility, and on the background of menstrual cycle disorders.

Materials and methods. The research was performed in two stages. The first (1) stage included examination of women with infertility associated with anovulation who had breast pathology. These patients were divided into three groups: 1.1 group – 44 patients with diffuse fibrocystic breast disease (FBD), 1.2 group – 4 patients with fibroadenoma of the mammary glands, 1.3 group (control one) – 37 patients without pathological changes in the mammary glands.

During the second (2) stage of the study, 110 women were examined: 2.1 group – 52 patients with regular menstruations and luteal phase insufficiency (LPI) and 2.2 group – 58 patients with anovulatory cycles.

During two research stages, the immune status (CD3, CD4, CD8, immunoregulatory index (CD4/CD8), CD72, CD16, circulating immune complexes) and cytokine profile (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α , INF) in venous blood were determined. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. A significant increase in the CD8 index was found in the group of patients with normal mammary glands (34.7 ± 6.9 pg/ml; $p < 0.05$) and with a diffuse form of FBD (35.13 ± 6.9 pg/ml; $p < 0.05$) versus its normal level in the group of patients with fibroadenoma (26.5 ± 15.9 pg/ml; $p > 0.05$).

During the analysis of the CD16 level, it was determined its significantly increased to 18.8 ± 3.1 pg/ml ($p < 0.05$) in patients with LPI and regular menstrual cycle and to 26.3 ± 4.8 pg/ml ($p < 0.05$) – in patients with anovulation without LPI, the difference between the groups was significant. The level of CD16 was significantly higher in anovulatory menstrual cycle disorder without LPI compared to patients with menstrual cycle disorder and LPI.

The concentration of TNF- α in patients with a regular menstrual cycle (998.1 ± 166.3 pg/ml; $p < 0.05$) and with an anovulatory cycle without LPI (1029.3 ± 187.1 pg/ml; $p < 0.05$) was significantly higher compared to normal values (778.5 ± 64.0 pg/ml). The level of IL-2 was significantly lower than normal indices. Thus, in the group of women with LPI, this indicator was 17.13 ± 2.85 pg/ml ($p < 0.05$), and by anovulation without LPI – 16.84 ± 3.07 pg/ml ($p < 0.05$) versus normal parameter 22.29 ± 0.81 pg/ml.

Conclusions. In patients with diseases of the mammary glands and infertility associated with anovulation without LPI, a significant decrease in the activity of T2-helpers (IL-2) and an increase in the activity of T1-helpers (TNF- α) were determined in cases of anovulation without LPI compared with cases of luteal phase insufficiency.

Keywords: immunological indicators, breast pathology, infertility associated with anovulation.

У сучасному світі спостерігається підвищений інтерес до вивчення різних аспектів розвитку патологічних станів грудних залоз у жінок. Усе це зумовлено високою частотою доброякісних і злоякісних захворювань даної локалізації. Доброякісні дисплазії грудних залоз є лідерами за частотою виникнення і спостерігаються у 20–80% жінок репродуктивного віку [1–4].

Особливий інтерес викликають чинники, що сприяють розвитку патологій грудних залоз: порушення процесів апоптозу, дисбаланс імунної системи, стан рецепторного апарату тощо [5–8].

Саме роль імунної системи у розвитку мастопатій як наслідків змін імунологічної реактивності виявляють вже на ранніх стадіях доброякісної гіперплазії, причому зміни імунорегуляторних клітин корелюють зі ступенем проліферації [9, 10]. Установлено зменшення як загальної кількості лімфоцитів, так і кількості В-лімфоцитів та зміну рівня імуноглобулінів у хворих із передпухлинними станами грудних залоз [11, 12]. Проліферативні процеси грудних залоз супроводжуються імунологічною реакцією організму, що проявляється зменшенням кількості Т- та В-лімфоцитів, а також рівня імуноглобулінів класу G [13, 14].

Дисгормональні гіперплазії грудних залоз можуть супроводжуватися пригніченням імунних реакцій. Ураховуючи високу чутливість імунної системи, зміни в імунологічному профілі можуть відбуватися задовго до появи клінічних симптомів. У жінок з патологією грудних залоз відзначається помірне зниження клітинної ланки імунітету. При цьому дане зниження є прямо пропорційним до ступеня зміни епітелію при мастопатії та раку. Як правило, у гуморальній ланці імунної системи достовірних змін не спостерігається [15, 16].

У дослідженнях низки авторів наочно продемонстровано пригнічення клітинної ланки при мастопатії до рівня показників, характерних для хворих на рак грудної залози, що, на думку авторів, може бути зумовлено ендокринними порушеннями [17, 18].

В останні роки було доведено, що саме статеві стероїдні гормони впливають на здатність зрілих ефекторних клітин до реалізації імунної відповіді. Виявлено, що естрадіол стимулює специфічну імунну відповідь ймовірно шляхом пригнічення CD8 Т-клітин і відповідно активації CD4 Т-клітин, а згодом регулює В-клітинну функцію. Крім того, виявлено існування як андрогенних, так і естрогенних рецепторів і на стромальних клітинах кісткового мозку. Це дозволяє припустити, що стромальні клітини є потенційною мішенню для естрогенної активності [19, 20].

У результаті накопичених в останні десятиліття ХХ століття нових знань про наявність подібних ознак в організації та функціонуванні нейронів моз-

ку і клітин імунної системи було встановлено, що нейроендокринні клітини мозку і клітини імунної системи функціонують у тісній кооперації та виявляють ознаки подібності у своїй організації. Імунні функції сьогодні розглядають як певну складову нейроендокринної активності, а сама по собі імунна відповідь, як з'ясувалося, неможлива без співдружньої участі нервової та ендокринної систем [21, 22].

Отже, вивчення особливостей імунологічних порушень у пацієнток при безплідді, пов'язаному з ановуляцією, дасть можливість прогнозувати та профілакувати патологію грудних залоз у них.

Мета дослідження: вивчення стану імунної системи у жінок із патологією грудних залоз і безпліддям, а також на тлі порушення менструального циклу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено у два етапи. Перший етап (1) включав участь жінок із безпліддям, пов'язаним з ановуляцією, на тлі патології грудних залоз, які були розподілені на три групи: 1.1 група – 44 пацієнтки з дифузною фіброзно-кістозною хворобою (ФКХ), 1.2 група – 4 пацієнтки з фіброаденомою грудних залоз, 1.3 група (контрольна – КГ) – 37 пацієнток без патологічних змін у грудних залозах.

Вік обстежуваних жінок 1.1 групи становив від 28 до 35 років; середній вік – $29,5 \pm 2,7$ року. Вік обстежуваних жінок 1.2 групи – від 26 до 34 років; середній вік – $27,1 \pm 2,5$ року. Вік обстежуваних жінок 1.3 групи становив від 24 до 36 років; середній вік – $30,1 \pm 2,3$ року.

За даними виявлення соматичних та гінекологічних захворювань, крім ФКХ, фіброаденома грудних залоз, безпліддя, відібрані групи жінок були ідентичні, достовірних відмінностей виявлено не було.

Критерії включення до 1.1 групи: репродуктивний вік пацієнток, встановлений діагноз безпліддя в анамнезі, відсутність соматичних та гінекологічних захворювань, крім ФКХ.

Критерії включення до 1.2 групи: репродуктивний вік пацієнток, встановлений діагноз безпліддя в анамнезі, відсутність соматичних та гінекологічних захворювань, крім фіброаденоми грудних залоз.

Критерії включення до 1.3 групи: репродуктивний вік пацієнток, встановлений діагноз безпліддя в анамнезі, відсутність соматичних та гінекологічних захворювань, включаючи ФКХ та фіброаденому грудних залоз.

Критерії виключення з усіх груп першого етапу: період пре- та постменопаузи, вагітність, підозра на та наявність онкологічних захворювань.

Під час другого етапу (2) дослідження був проаналізований взаємозв'язок між гормональними та імунологічними показниками у пацієнток із безплід-

дям, пов'язаним з ановуляцією, зумовлений недостатністю лютеїнової фази (НЛФ) та її відсутністю. Було обстежено 110 жінок, які не входили до жодних з груп першого етапу дослідження і були розподілені на дві групи: 2.1 група – 52 пацієнтки з регулярним циклом менструацій та НЛФ; 2.2 група – 58 пацієнток з ановуляторними циклами без НЛФ.

Вік обстежених жінок 2.1 групи становив від 24 до 36 років; середній вік – $28,5 \pm 2,4$ року. Вік обстежених жінок 2.2 групи – від 23 до 36 років; середній вік – $26,1 \pm 2,7$ року.

За даними виявлення соматичних та гінекологічних захворювань, крім менструальних циклів з НЛФ та ановуляторних без НЛФ, відібрані групи жінок були ідентичні, достовірних відмінностей виявлено не було.

Критерії включення до 2.1 групи: репродуктивний вік пацієнток, встановлений діагноз безпліддя в анамнезі, відсутність соматичних та гінекологічних захворювань, крім НЛФ.

Критерії включення до 2.2 групи: репродуктивний вік пацієнток, встановлений діагноз безпліддя в анамнезі, яке зумовлене гіпотиреозом, гіперандрогенією та гіперпролактинемією, відсутність соматичних та гінекологічних захворювань, крім гіпотиреозу, гіперандрогенії та гіперпролактинемії.

Критерії виключення з усіх груп другого етапу: період пре- та постменопаузи, вагітність, підозра на наявність онкологічних захворювань.

Діагностику та вироблення тактики ведення жінок з безпліддістю проводили на підставі настанови «Безпліддя» (останнє оновлення: 10.08.2017 р.), з патологією грудних залоз – згідно з настановою «Клінічне обстеження грудних залоз: потовщення, біль і доброякісні зміни» (останнє оновлення: 09.08.2017р.), а також з порушенням менструального циклу – згідно з настановою «Аномальні менструальні кровотечі» (останнє оновлення: 31.08.2018 р.).

Під час двох етапів у всіх обстежуваних жінок був оцінений імунний статус, що включало вивчення клітинного імунітету (CD3, CD4, CD8, імунорегуляторний індекс (CD4/CD8), CD72, CD16, циркулюючі імунні комплекси – ЦІК), яке проводили за допомогою аналізатора та тест-системи Цитофлуориметр BD FACSCalibur (BD Biosciences, США). Також аналіз цитокинового профілю (Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-6 (IL-6), Tumor necrosis factor-alpha – TNF- α , Interferonum – INF), який проводили за допомогою аналізатора та тест-системи FACSCalibur, BD Sciences; BD Sciences. У всіх жінок забирали венозну кров.

Отримані дані під час дослідження порівнювали з референтними значеннями інструкцій реактивів фірми-виробника, які брали за норму.

Дослідження проводили на базі кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика Київський пологовий будинок № 1 (гінекологічне відділення).

Дослідження виконували відповідно до Гельсінської декларації згідно з висновком Комісії з питань

етики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. Інформована згода на участь у дослідженні була отримана від усіх жінок.

Для статистичного оброблення отриманих результатів використовували програми Statistica та Microsoft Office Excel. Відмінності визнавали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі дослідження під час аналізу клітинного імунітету в обстежених пацієнток на тлі патології грудних залоз було виявлено достовірне зниження рівня CD4 у 1.1 групі жінок порівняно з нормою ($29,3 \pm 5,7$ пг/мл проти $40,1 \pm 8,2$ пг/мл; $p < 0,05$) та у 1.3 групі ($30,1 \pm 2,2$ пг/мл проти $40,1 \pm 8,2$ пг/мл; $p < 0,05$). У пацієнток 1.2 групи цей показник достовірно не відрізнявся від норми ($39,8 \pm 13,1$ пг/мл проти $40,1 \pm 8,2$ пг/мл; $p > 0,05$).

Відмінності між першими двома групами і пацієнтками з фіброаденомою були статистично достовірні ($p_{\text{КГ-2}} < 0,05$; $p_{1-2} < 0,05$). Крім того, спостерігалось достовірне збільшення показників CD8 порівняно з нормою у 1.3 групі ($34,7 \pm 6,9$ пг/мл проти $27,8 \pm 5,6$ пг/мл; $p < 0,05$) та у 1.1 групі ($35,13 \pm 6,9$ пг/мл проти $27,8 \pm 5,6$ пг/мл; $p < 0,05$) за нормального його рівня у 1.2 групі ($26,5 \pm 15,9$ пг/мл проти $27,8 \pm 5,6$ пг/мл; $p > 0,05$). Відмінності у показниках статистично достовірні між КГ та 1.1 групою щодо 1.2 групи з фіброаденомою ($p_{\text{КГ-2}} < 0,05$; $p_{1-2} < 0,05$).

Під час аналізу показника CD16 виявлено його достовірне підвищення порівняно з нормою у жінок в усіх трьох групах: 1.3 група – $22,0 \pm 4,4$ пг/мл проти $12,8 \pm 2,5$ пг/мл ($p < 0,05$); 1.1 група – $22,38 \pm 4,5$ пг/мл проти $12,8 \pm 2,5$ пг/мл ($p < 0,05$); 1.2 група – $23,9 \pm 10,6$ пг/мл проти $12,8 \pm 2,5$ пг/мл ($p < 0,05$). Відмінності між групами – статистично недостовірні.

І навпаки, рівень CD3 у пацієнток трьох груп порівняно з нормою був достовірно знижений: 1.3 група – $60,92 \pm 12,1$ пг/мл проти $68,9 \pm 13,8$ пг/мл ($p < 0,05$); 1.1 група – $58,7 \pm 11,5 \pm 12,1$ пг/мл проти $68,9 \pm 13,8$ пг/мл ($p < 0,05$); 1.2 група – $57,8 \pm 25,8$ пг/мл проти $68,9 \pm 13,8$ пг/мл ($p < 0,05$). Відмінності між групами були статистично недостовірні.

Під час аналізу імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) виявлено недостовірне зниження його показника щодо норми у жінок всіх обстежених груп, що становило для пацієнток із нормальною будовою грудних залоз $1,29 \pm 0,25$ пг/мл проти $1,51 \pm 0,04$ пг/мл ($p > 0,05$), із дифузною ФКХ – $1,17 \pm 0,22$ пг/мл проти $1,51 \pm 0,04$ пг/мл ($p > 0,05$) та із фіброаденомою – $1,22 \pm 0,54$ пг/мл проти $1,51 \pm 0,04$ пг/мл ($p > 0,05$). Відмінності між групами були статистично недостовірні.

Таку саму тенденцію мав і рівень CD72: 1.3 група – $1,24 \pm 0,24$ пг/мл проти $1,11 \pm 0,02$ пг/мл ($p > 0,05$); 1.1 група – $1,18 \pm 0,23$ пг/мл проти $1,11 \pm 0,02$ пг/мл ($p > 0,05$); 1.2 група – $1,3 \pm 0,58$ пг/мл проти $1,11 \pm 0,02$ пг/мл ($p > 0,05$). Відмінності між групами були також статистично недостовірні.

Показники рівня ЦІК також достовірно не відрізнялися від норми у пацієнток всіх трьох груп

та становили у 1.3 групі 42,5±8,5 пг/мл за норми 47,2±9,4 пг/мл ($p>0,05$), у 1.1 групі – 40,3±7,9 пг/мл за норми 47,2±9,4 пг/мл ($p>0,05$) та у 1.2 групі – 38,8±17,4 пг/мл за норми 47,2±9,4 пг/мл ($p>0,05$). Відмінності показників ЦІК між групами були статистично недостовірні.

Також був проаналізований цитокиновий профіль обстежуваних жінок на тлі патології грудних залоз. Згідно з отриманими даними, зміни у пацієнток із різним станом грудних залоз виявлено тільки щодо показників TNF- α , що проявилось достовірним підвищенням його рівня стосовно норми у всіх обстежених групах.

Так, рівень TNF- α у пацієнток з нормальною будовою грудних залоз порівняно з нормою становив 1089,0±217,8 пг/мл проти 778,5±64,0 пг/мл ($p<0,05$), з дифузною ФКХ – 1066,5±209,0 пг/мл проти 778,5±64,0 пг/мл ($p<0,05$) та з фіброаденомою – 987,1±44,0 пг/мл проти 778,5±64,0 пг/мл ($p<0,05$). Відмінності між групами статистично недостовірні.

Показники IL-1, IL-2, IL-6 та INF не відрізнялися від норми, незважаючи на відмінності у стані грудних залоз. Рівень IL-1 у пацієнток 1.3 групи становив 1,91±0,61 пг/мл за норми 1,49±0,03 пг/мл ($p>0,05$), у 1.1 групі – 1,9±0,30 пг/мл за норми 1,49±0,03 пг/мл ($p>0,05$) та у 1.2 групі – 1,87±0,83 пг/мл за норми 1,49±0,03 пг/мл ($p>0,05$). При цьому відмінності між цими групами за даним параметром були статистично недостовірні.

Рівні IL-2 та IL-6 відповідно становили у 1.3 групі 20,63±4,12 та 3,91±0,78 пг/мл за норми 22,29±0,8 та 3,66±0,03 пг/мл відповідно ($p>0,05$); у 1.1 групі – 20,88±4,09 та 3,85±0,75 пг/мл за норми 22,29±0,80 та 3,66±0,03 пг/мл відповідно ($p>0,05$) та у 1.2 групі – 20,20±9,03 та 4,16±1,85 пг/мл за норми 22,29±0,81 та 3,66±0,03 пг/мл відповідно ($p>0,05$). Відмінності у показниках IL-2 та IL-6 між обстежуваними групами були статистично недостовірні.

У результаті порівняльного оцінювання імунного статусу у пацієнток з безпліддям, пов'язаним з ановуляцією, та різним станом грудних залоз достовірне зниження показників активності Т-хелперів (CD4) на тлі достовірного підвищення активності клітинкілерів (CD16), Т-супресорів (CD8) та TNF- α виявлено при дифузній ФКХ. Однак аналогічні зміни у клітинній та гуморальній ланці імунітету були діагностовані й у пацієнток із нормальною будовою грудних залоз. Для групи пацієнток з фіброаденомою грудних залоз було характерне підвищення лише активності клітинкілерів (CD16) та TNF- α . Це дозволяє припустити, що імунологічні чинники є основними у розвитку патології грудних залоз.

На другому етапі дослідження було зафіксовано, що жінки, які входили до 2.2 групи, мали безпліддя, зумовлене: у 32 (55,2%) пацієнток гіпотиреозом, у 20 (34,5%) – гіперандрогенією, у 6 (10,3%) хворих – гіперпролактинемією.

Під час другого етапу були проаналізовані показники клітинного імунітету у пацієнток на тлі порушення менструального циклу (таблиця). Згідно з даними, представленими у таблиці, достовірне зниження рівнів

Клінічний імунітет в обстежених пацієнток на тлі порушення менструального циклу, M±m (пг/мл)

Показник	2.1 група, n=52	2.2 група, n=58	Норма
CD3	65, 4±10,19*	52,7±9,6***	68,9±13,8
CD4	28,3±5,1*	30,9±5,2*	40,1±8,2
CD8	35,6±5,9*	34,9±6,3	27,8±5,6
CD4/CD8	1,23±0,2*	1,19±0,2*	1,51±0,04
CD 16	18,8±3,1*	26,3±4,8**	12,8±2,5
CD72	1,23±0,24	1,2±0,21	1,1±0,02
ЦІК	45,7±7,6*	35,4±6,4*	47,2±9,4

Примітки: * – $p<0,05$ – достовірна відмінність порівняно з нормою; ** – $p<0,05$ – достовірна відмінність між групами

CD3 та CD4 виявлено у групі пацієнток з регулярним менструальним циклом та НЛФ, а також при ановуляції без НЛФ порівняно з нормою. Причому у пацієнток з ановуляцією без НЛФ показник CD3 був достовірно нижчий, ніж у пацієнток з порушеннями менструального циклу за типом НЛФ ($p<0,05$).

Також було проаналізовано показники цитокинового профілю у пацієнток на тлі порушення менструального циклу. Згідно з отриманими даними, було виявлено, що рівень IL-1 був достовірно вищий порівняно з нормою у пацієнток з регулярним циклом та НЛФ і ановуляторним циклом без НЛФ, тобто 2,023±0,33 та 1,99±0,36 пг/мл за норми 1,49±0,03 пг/мл ($p<0,05$). Достовірних відмінностей між групами жінок з ановуляторним циклом без НЛФ і регулярним циклом та НЛФ не виявлено.

Також достовірне підвищення виявлено під час визначення рівня IL-6, який за регулярного циклу менструацій та НЛФ становив 3,75±0,62 пг/мл і ановуляторного циклу без НЛФ – 4,79±0,87 пг/мл за норми 3,66±0,03 пг/мл ($p<0,05$). Достовірних відмінностей за рівнем IL-6 між обома групами виявлено не було.

Концентрація TNF- α у пацієнток з регулярним менструальним циклом (998,1±166,3 пг/мл; $p<0,05$) та з ановуляторним циклом без НЛФ (1029,3±187,1 пг/мл; $p<0,05$) була достовірно вищою порівняно з нормальними показниками (778,5±64,0 пг/мл). Проте відмінності у показниках TNF- α між даними групами статистично недостовірні.

Рівень IL-2 був достовірно нижчий за норму. Так, у групі жінок із НЛФ цей показник становив 17,13±2,85 пг/мл ($p<0,05$), а за ановуляції без НЛФ – 16,84±3,07 пг/мл ($p<0,05$) за норми 22,29±0,81 пг/мл. В обстежених групах тільки показник INF достовірно не відрізнявся від норми і становив за наявності НЛФ – 4,03±0,67 пг/мл ($p>0,05$), а при ановуляції без НЛФ – 3,63±0,10 пг/мл за норми 4,68±0,2 пг/мл ($p>0,05$).

У результаті проведених досліджень більш виражені порушення імунного статусу були виявлені під час співставлення показників клітинного та гуморального імунітету з характером ендокринних порушень менструального циклу. Показники клітинного імунітету (CD3, CD4, CD4/CD8) були достовірно знижені на фоні достовірної активації показників CD8 та CD16 (клітини-кілери).

Ці зміни були виявлені як у пацієток з НЛФ, так і при порушенні менструального циклу за типом ановуляції без НЛФ, проте більш виражене зниження показників загального рівня лімфоцитів (CD3) і підвищення активності клітин-кілерів (CD16) відзначено за ановуляції без НЛФ. Зміни показників цитокінового профілю також виявлено в обох групах жінок. Достовірно підвищення показників ІЛ-1, ІЛ-6, TNF- α та зниження ІЛ-2 за ановуляції без НЛФ та з НЛФ були виражені однаково.

Згідно з даними вітчизняної та зарубіжної літератури, зміни імунного статусу у пацієток із безпліддям, пов'язаним з ановуляцією, значною мірою зумовлені з гормональними порушеннями в організмі жінки, зокрема недостатньою секрецією прогестерону. Найбільш ймовірно, що однією із основних причин дисгормональної патології грудних залоз є гормональні фактори, а імунні порушення розвиваються вторинно та не є специфічними для тієї чи іншої патології [23, 24].

Це підтверджується багатьма дослідженнями, які встановили, що взаємодія між імунною та нейроендокринною системою здійснюється за допомогою гормонів та цитокінів, що продукуються Т1-хелперами та Т2-хелперами. Гормони виділяються ендокринними залозами і по аксонах симпатичної та парасимпатичної нервової системи доставляються до органів імунної системи. На лімфоцитах розташована велика кількість рецепторів до гормонів, зокрема до естрогенів та прогестерону.

Установлено, що прогестерон є імуномодулятором в організмі жінки, та його недостатність у паці-

єнтою з порушеннями менструального циклу може спричинити активацію цитокінів Т-хелперів та зниження активності Т2-хелперів, що було продемонстровано у низці досліджень [25]. Зміни показників клітинної та гуморальної ланок імунітету, виявлені у пацієток з ановуляцією без НЛФ та НЛФ, узгоджуються з цими даними та підтверджують роль гормональних порушень у розвитку імунологічних реакцій в організмі жінки.

ВИСНОВКИ

1. У результаті порівняльного оцінювання імунного статусу у пацієток із безпліддям, пов'язаним з ановуляцією, та різним станом грудних залоз встановлено:

- достовірно зниження показників активності Т-хелперів (CD4) на тлі достовірного підвищення активності клітин-кілерів (CD16), Т-супресорів (CD8) та TNF- α виявлено при дифузній ФКХ ($p < 0,05$);
- для групи пацієток з фіброаденомою грудних залоз було характерне підвищення лише активності клітин-кілерів (CD 16) та TNF- α .

2. У результаті порівняльного оцінювання імунного статусу у пацієток з безпліддям, пов'язаним з ановуляцією без НЛФ та зумовленим НЛФ, відзначено:

- показники клітинного імунітету (CD3, CD4, CD4/CD8) були достовірно знижені на фоні достовірної активації показників CD8 та CD16 (клітини-кілери);
- зниження показників клітинного імунітету (CD3, CD16) більш значне при ановуляції без НЛФ.

Відомості про авторів

Гладенко Світлана Євгенівна – канд. мед. наук, завідувачка, гінекологічне відділення, КНП «Центральна клінічна міська лікарня Сумської міської ради»; тел.: (097) 341-06-79. *E-mail: gladenko_svitlana@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-6660-1410

Нецкар Ірина Петрівна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (097) 965-19-65. *E-mail: netskar19doctor@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4162-7179

Сусідко Олена Миколаївна – д-р філософії, акушер-гінеколог, «Медичний центр лікаря Ніколаєва», м. Дніпро; тел.: (067) 266-86-51. *E-mail: Elena2910801@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4840-0033

Ковалишин Оріся Анатоліївна – д-р мед. наук, доц., декан, медичний факультет, Львівський національний медичний університет; тел.: (067) 335-07-00. *E-mail: orusia75@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9710-0694

Information about the authors

Gladenko Svitlana E. – MD, PhD, Head of Gynecological Department, Communal Non-Commercial Enterprise «Sumy Central Clinical Hospital»; tel.: (097) 341-06-79. *E-mail: gladenko_svitlana@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-6660-1410

Netskar Iryna P. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetric, Gynecology and Perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (097) 965-19-65. *E-mail: netskar19doctor@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4162-7179

Susidko Olena M. – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, «Medical Center of Doctor Nikolaev», Dnipro; tel.: (067) 266-86-51. *E-mail: Elena2910801@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4840-0033

Kovalishin Orysya A. – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Dean of Medical Faculty, Lviv Medical University; tel.: (067) 335-07-00. *E-mail: orusia75@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9710-0694

ПОСИЛАННЯ

1. Stachs A, Stubert J, Reimer T, Hartmann S. Benign Breast Disease in Women. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(33-34):565-74. doi: 10.3238/arztebl.2019.0565.
2. Damasceno KA, Bertagnoli AC, Estrela-Lima AL, Gleidice E, Di Santis, GW, et al. Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors: benign mixed tumors, carcinomas in mixed tumors and carcinosarcomas. *Braz. J. Vet. Pathol.* 2017;10(3):87-99. doi.org/10.24070/bjvp.1983-0246.v10i3p87-99.
3. Fernández-Ferreira R, Arroyave-Ramírez A, Motola-Kuba D, Alvarado-Luna G, Mackinney-Novelo I, Segura-Rivera R. Giant Benign Mammary Phylloides Tumor: Report of a Case and Review of the Literature. *Case Rep Oncol.* 2021;14(1):123-33. doi: 10.1159/000510741.
4. Gladenko S. The current state of the problem of menstrual disorders in women with diffuse dysplasia of the mammary glands. *Perinatal Reprod: Res Practice.* 2021;1(3):72-84. doi: 10.52705/2788-6190-2021-3-8.
5. Unsworth A, Anderson R, Britt K. Stromal fibroblasts and the immune microenvironment: partners in mammary gland biology and pathology? *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2014;19(2):169-82. doi: 10.1007/s10911-014-9326-8.
6. Veltmaat JM, Ramsdell AF, Sterneck E. Positional variations in mammary gland development and cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2013;18(2):179-88. doi: 10.1007/s10911-013-9287-3.
7. Lloyd-Lewis B, Davis FM, Harris OB, Hitchcock JR, Lourenco FC, Pasche M, et al. Imaging the mammary gland and mammary tumours in 3D: optical tissue clearing and immunofluorescence methods. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):127. doi: 10.1186/s13058-016-0754-9.
8. Balachander N, Masthan KM, Babu NA, Anbazhagan V. Myoepithelial cells in pathology. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015;7(Suppl 1):190-3. doi: 10.4103/0975-7406.155898.
9. Shapoval Y. State of cellular and humoral systemic immunity in women of reproductive age under the development of proliferative processes in the endometrium of the uterus and breast glands. *Science-Rise: Med Sci.* 2022;48(3):21-6. doi: 10.15587/2519-4798.2022.257621.
10. Khikmatova NI; Sanoev BA. Morphological and Immunohistochemical Characteristics of Nodal Mastopathy. *Int J Health Systems Med Sci.* 2023;2(5):72-8.
11. Kroon S, Dempsey K, Boieri M, Demehri S. Abstract B102: Epithelium-derived cytokines in breast carcinogenesis. *Cancer Immunology Research.* 2020;8(3):102-102. doi: 10.1158/2326-6074.TUMIMM19-B102.
12. Balkwill F, Montfort A, Capasso M. B regulatory cells in cancer. *Trends Immunol.* 2013;34(4):169-73. doi: 10.1016/j.it.2012.10.007.
13. Degnim AC, Brahmbhatt RD, Radisky DC, Hoskin TL, Stallings-Mann M, Laudenschlager M, et al. Immune cell quantitation in normal breast tissue lobules with and without lobulitis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144(3):539-49. doi: 10.1007/s10549-014-2896-8.
14. Godone RLN, Leitão GM, Araújo NB, Castelletti CHM, Lima-Filho JL, Martins DBG. Clinical and molecular aspects of breast cancer: Targets and therapies. *Biomed Pharmacother.* 2018;106:14-34. doi: 10.1016/j.biopha.2018.06.066.
15. Lukavenko IM. Modern methods of diagnosis and forecasting of proliferative forms of benign breast dysplasia [Internet]. Riga: Baltija Publishing; 2021. doi: 10.30525/978-9934-26-090-2-6
16. Rusidzé M, Adlanmérini M, Chantallat E, Raymond-Letron I, Cayre S, Arnal JF, et al. Estrogen receptor- α signaling in post-natal mammary development and breast cancers. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(15):5681-705. doi: 10.1007/s00018-021-03860-4.
17. Dawson CA, Visvader JE. The Cellular Organization of the Mammary Gland: Insights From Microscopy. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2021;26(1):71-85. doi: 10.1007/s10911-021-09483-6.
18. Brady NJ, Chuntova P, Schwertfeger KL. Macrophages: Regulators of the Inflammatory Microenvironment during Mammary Gland Development and Breast Cancer. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:4549676. doi: 10.1155/2016/4549676.
19. Goff SL, Danforth DN. The Role of Immune Cells in Breast Tissue and Immunotherapy for the Treatment of Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2021;21(1):63-73. doi: 10.1016/j.clbc.2020.06.011.
20. Plaks V, Boldajipour B, Linnemann JR, Nguyen NH, Kersten K, Wolf Y, et al. Adaptive Immune Regulation of Mammary Postnatal Organogenesis. *Dev Cell.* 2015;34(5):493-504. doi: 10.1016/j.devcel.2015.07.015.
21. Douglas NC, Papaioannou VE. The T-box transcription factors TBX2 and TBX3 in mammary gland development and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2013;18(2):143-7. doi: 10.1007/s10911-013-9282-8.
22. Hashimoto D, Chow A, Noizat C, Teo P, Beasley MB, Leboeuf M, et al. Tissue-resident macrophages self-maintain locally throughout adult life with minimal contribution from circulating monocytes. *Immunity.* 2013;38(4):792-804. doi: 10.1016/j.immuni.2013.04.004.
23. Kowner KC, To SQ, Leung YK, Ho SM, Clyne CD. Endocrine disruption of the epigenome: a breast cancer link. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(2):T33-55. doi: 10.1530/ERC-13-0513.
24. Butler JE, Rainard P, Lippolis J, Salmon H, Kacsokovics I. The Mammary Gland in Mucosal and Regional Immunity. *Mucosal Immunology.* 2015;2269-306. doi: 10.1016/B978-0-12-415847-4.00116-6.
25. Son YM, Sun J. Co-ordination of mucosal B cell and CD8 T cell memory by tissue-resident CD4 helper T cells. *Cells.* 2021;10(9):2355. doi: 10.3390/cells10092355.

Стаття надійшла до редакції 13.06.2023. – Дата першого рішення 21.06.2023. – Стаття подана до друку 18.07.2023