

also due to the fact that the collagen of the newly formed scar is organized in accordance with the surrounding structures.

The enlargement of the wound on the scalp and the tension at the closing of its edges are particularly related, which is conditioned by biomechanical research data. The overwhelming reduction of tension and, accordingly, the improvement of reparative processes in the skin, occur when the incision lines correspond to the so-called "golden spiral".

To improve the cosmetic result during closing the defects of the skin, some authors recommend the so-called "Acute tissue expansion", which is carried out with the help of special expanders. This manipulation when combined with flap mobilization contributes to an increase in skin volume of up to 25% than using only skin flap mobilization. Moreover, long-term tissue expansion in the experiment yielded minimal differences in cosmetic results.

Thus, the analysis of literary sources indicates the relevance of the selected topic, the ambiguity of the use of conventional incisions and necessitates further studies of biomechanical and histological substantiation of incisions in the head and neck to create optimal conditions for wound healing.

Key words: operative accesses, lines of relaxation, lines of stress.

*Рецензент – проф. Гасюк П. А.
Стаття надійшла 25.09.2019 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-38-43

УДК 618.14-002:612.017

Орлова Ю. А.

ДО ПИТАННЯ ПАТОГЕНЕЗУ ДЕЯКИХ ПРОЗАПАЛЬНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ЛАНОК ЕНДОМЕТРІОЇДНОЇ ХВОРОБИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

13Vollmond13@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття являється фрагментом НДР кафедри акушерства і гінекології № 1 «Патогенетична роль ендотеліальної дисфункції та генетичні особливості при патології під час вагітності та гінекологічних захворюваннях», № державної реєстрації 0117U005253.

Вступ. Діагноз ендометріозу на сьогоднішній день все частіше встановлюється жінкам різного вікового спектру. Дана тенденція має несприятливі прогнози, адже вже зараз загальна розповсюдженість ендометріоїдної хвороби серед жінок сягає 10% [1]. Треба наголосити, що кількість жінок репродуктивного віку з даною патологією дедалі збільшується та за даними різних авторів знаходиться в інтервалі від 10 до 70% [2,3,4,5].

Ендометріоз становить серйозну проблему для нормального функціонування у різних сферах життєдіяльності пацієнтки та значно погіршує якість життя. Насамперед наявність больового синдрому різного ступеня виразності, який в інтервалі від 46% до 50,4% супроводжує вищезазначену патологію, в окремих випадках призводить до інвалідізації та зменшує потенціал до реалізації жінки в соціальному статусі [6,7,8,9]. Слід зазначити, що больовий синдром супроводжує таких жінок не тільки під час менструації, а ще й поза нею [7,10,11].

Однак, не тільки наявність больового синдрому привертає прискіпливу увагу лікарів. У таких жінок при наявності зовнішнього генітального ендометріозу відмічається надмірна втрата крові під час менструації в 40,3% випадків [7]. У жінок з аденоміозом надмірні менструальні виділення, а також аномальні маткові кровотечі поза менструальним циклом відмічаються у 90,4% випадків [12,13].

Ще одним серйозним наслідком ендометріоїдної хвороби є первинне і вторинне непліддя [6,9,14,15,16,17,18]. При цьому, первинне непліддя виявляється у більшому відсотку випадків та досягає

позначки 70,9% [6,7,9,16]. Вторинне непліддя вкладається в діапазон від 7,2% до 42,3% [7,9,16]. Це все призводить до відсутності можливості повноцінної дітородної функції таких жінок.

На тлі вище зазначених фізичних проблем, пов'язаних з ендометріозом у таких жінок виникають ментальні відхилення у вигляді тривожності, депресивних розладів, роздратованості, плаксивості та інше, що також обмежує жінку в соціальній сфері життєдіяльності [10,19,20].

Незважаючи на все різноманіття порушень у жінок, які викликані ендометріоїдною хворобою, історичну давність (адже ж вперше цю хворобу було описано ще в 1860 році) [21], масштабність та швидкість її вивчення в сучасній вітчизняній та світовій літературі, немає єдиної точки зору стосовно патогенетичних механізмів виникнення цієї патології. І хоча існує багато теорій розвитку ендометріоїдної хвороби, серед яких: імплантаційна, генетична, гормональна, дизонтогенетична, неопластична, метопластична, імунна та ін., жодна з них повною мірою не описує процеси, що призводять до розвитку ендометріозу [22,23,24]. Однак, значна частина наукових дослідників визнає, що ендометріоз – це захворювання з наявністю асептичного хронічного запалення та значних порушень в імунній відповіді таких жінок [25,26].

Основна частина. Згідно імплантаційної теорії розвитку ендометріозу у жінок під час секреторної фази менструального циклу, менструальна кров потрапляє в черевну порожнину за рахунок зворотнього механізму через маткові труби [22,23]. Однак, основне питання постає в тому, що ретроградна менструація відмічається практично у всіх здорових жінок (до 90% жінок) [27], але ендометріоз при цьому розвивається лише у 10% випадків [28].

Клітини ендометрію, що входять в склад менструальної крові, які потрапляють в черевну порожнину та починають вести самостійну автоматизовану ді-

яльність, мають високий потенціал до виживання. Відомо, що при ендометріозі адгезивна, інвазивна та апоптична функції цих клітин інверсійно змінені [22,23,29].

При реверсії клітин ендометрію у черевну порожнину викликається цілий каскад запальних реакцій. В навколишньому середовищі зазначених ендометріальних клітин, а саме в перитонеальній рідині, значно збільшується кількість макрофагів, хоча в нормі їх чисельність становить і так велику частку (до 85%). Макрофаги починають здійснювати активні рухи у локуси, де влаштувались клітини ендометрію таким чином розпочинаючи свою запальну дію [30].

Однак, визначна роль макрофагів при ендометріоїдній хворобі відмічена не лише при ознаках зовнішнього ендометріозу, але й при аденоміозі [31]. Дані клітини в різні фази менструального циклу присутні й у ендометрії здорових жінок [32], проте, їх кількість значно збільшена у жінок з наявним аденоміозом [31].

Хемотаксис макрофагів та їх попередників моноцитів у місця прикріплення клітин ендометрію виникає не без причини. В даній реакції активну участь приймають деякі хемокини, такі як хемокін мотив С–С ліганд 5 (CCL5) та моноцитарний хемотоксичний фактор–1 (MCP–1) [30,33], які до речі виявляються на високому рівні при дослідженні рідини з перитонеальної порожнини у жінок з ендометріоїдною хворобою [33,34,35] та вважаються медіаторами хронічного запалення [36].

Таким чином, виникає значне збільшення кількості макрофагів та їх активація в осередках ураження.

Існують два типи макрофагів. Перший тип, або класично активовані макрофаги (M1), мають прозапальну дію, натомість другий тип макрофагів (M2) має протилежну, чи так звану альтернативну активацію, чим обумовлює свій функціональний пул дій (проангіогенну, проонкогенну, регенеруючу функції) [37,38,39].

Класично активовані макрофаги активуються за рахунок інтерферону γ (IFN–γ) з або без участі ліпополісахариду (ЛПС), або цитокінами: фактором некрозу пухлин α (ФНП α) та гранулоцитарно-моноцитарним колоніестимулюючим фактором (GM–CSF). Альтернативно активовані макрофаги утворюються при наявності інтерлейкіну–4 (ІЛ–4), ІЛ–13 та ІЛ–10 та невеликої кількості макрофагального колоніестимулюючого фактору (CSF–1, M–CSF) (рис.) [38,39].

Такий розподіл на M1 та M2 пояснюється ще й відповідною імунною відповіддю за допомогою Т–лімфоцитів хелперів 1 типу (Тх1) чи за Тх2 типу. Це обумовлено тим, що частина цитокинів, які приймають участь у поляризації макрофагів виділяються саме Т–лімфоцитами хелперами певного виду [39].

На сьогоднішній день є теорія, що запальний процес при ендометріозі (зокрема генітальному ендометріозі) відбувається при наявності імунної відповіді за Тх2 типу, навіть при тому, що у черевній порожнині превалюють в нормі Тх1 типу [40]. Однак існують дані, що при ендометріоїдній хворобі імунна відповідь може проходити як за допомогою Тх 2 типу, так і за участю Тх1 типу [35,41], однак останній варіант може бути характерним для глибокого інфільтративного ендометріозу [42].

Ендометріоїдна хвороба за сучасними даними вважається хворобою макрофагів [43]. Відомо, що саме вони обумовлюють наявність хронічного тазового болю у таких жінок за рахунок стимулювання росту нервових волокон в осередках ендометріозу [31]. В різних дослідженнях показане збільшення кількості макрофагів у жінок з ендометріозом у різних середовищах організму [44], але інформація, що стосується превалювання того чи іншого виду поляризації до сих пір потребує роз'яснення.

Так в одних дослідженнях показане збільшення відношення M2/M1 у сторону M2 у тканинах ендометріоїдних кіст [45] та менструальній крові [44]. У ендометрію ж таких жінок дані стосовно типу поляризації макрофагів різняться. В одних джерелах вказується значне превалювання M2 типу [46], в інших, навпаки M1 [47,48]. Тому питання стосовно впливу того чи іншого підвиду макрофагів на генез ендометріоїдної хвороби залишається відкритим [48].

Як відомо макрофаги є продуцентами багатьох активних речовин, в тому числі цитокинів та хемокинів. При цьому, окремі підтипи асоціюють з певними цитокінами та хемокінами. Наприклад, M1 секретиють прозапальні цитокіни: ІЛ–1β, ІЛ–6, ФНП α, ІЛ–12, ІЛ–23, ІЛ–15, та хемокини: С–Х–С мотив хемокінового ліганду 10 (CXCL10), CCL8, CCL15, CCL19, CCL20, CXCL13, макрофаги 2 типу виробляють ІЛ–10 та CCL23, CCL13, CCL14, CCL23, CCL26 хемокини [39].

У жінок з ендометріоїдною хворобою в перитонеальній рідині за наведеними різноманітними даними дослідників підвищені ІЛ–8, ІЛ–6 [49,50], ІЛ–1β [49], ФНП α [51], інтерферон у індукційного протеїну (ІР–10), ІЛ–4 [30], ІЛ–10 [52]. Збільшення цих активних маркерів різним чином впливає на розвиток даної хвороби.

Відомо, що ендометріоїдні гетеротопії можуть функціонувати самостійно, виказуючи дивну життєздатність, проліферативну та адгезивну активність, мають поламки в аспектах запрограмованої загибелі клітин, активний неоангіогенез та здібність ховатись від імунної відповіді [7,9,11,53].

Активний ангіогенез, який існує й при ендометріозі, характерний також для пухлинних уражень. У випадках ендометріоїдної хвороби судини утворюють цілу сітку для функціонування ендометріоїдних гетеротопій [53]. Процеси утворення нових судин в ендометріоїдних гетеротопіях виникають у таких жінок за

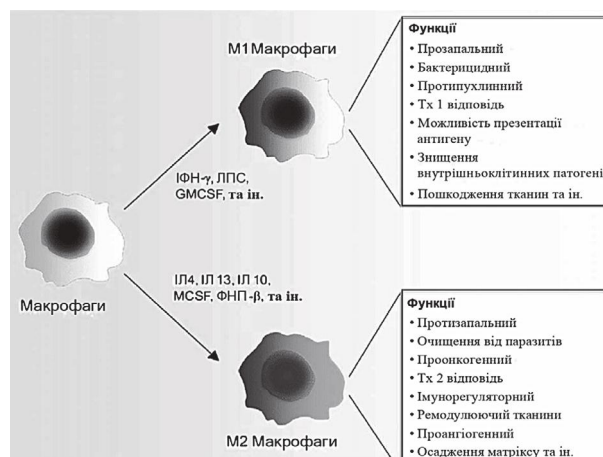


Рисунок – Поляризація макрофагів та специфічні функції M1 та M2.

рахунок ФНП α [51,54], ІЛ–8 [30], ІЛ–18 [55]. На противагу цим факторам антиангіогенну дію має ІЛ–12 [56], але його концентрація у жінок з ендометріюїдною хворобою значно зменшена, що призводить до активного росту судин [57,58]. Також ІЛ–12 є прозапальним цитокіном та зменшує проліферативну активність ектопічних клітин ендометрію [56].

Ангіогенез є процесом, який залежить від ступеня гіпоксії у жінок з ендометріозом. За участю макрофагів відбувається підвищення рівнів фактору росту ендотелію судин (VEGF), внаслідок чого виникає ангіогенез індукований гіпоксією [55].

Посилення та активізація процесів розростання ендометріюїдних вогнищ пов'язано з порушенням експресії та дисбалансом серед рівнів ІЛ–1 [59], ІЛ–4 [60], ІЛ–33 [61] та ІЛ–16 [55]. Відмічається, що сімейство інтерлейкінів 1 підвищують не тільки проліферативну, а ще й імплантаційну здібність ендометріюїдних клітин, що впливає на створення сприятливого фону для даних процесів [59]. Слід зазначити, що саме ІЛ–1 β із сімейства ІЛ–1 визначає частково клінічні прояви ендометріюїдної хвороби, а саме больовий синдром. Він сприяє збільшенню рівнів циклооксигенази 2 типу (ЦОГ–2) та побічно опосередковує збільшення простагландинів Е2 (ПГЕ2) – медіаторів болю. Окрім прийняття участі у виникненні больового синдрому, ЦОГ–2 та ПГЕ2 сприяють підвищенню життєздатності ендометріюїдних гетеротопій [62].

При ендометріюїдній хворобі виникає такий патологічний процес, як уникання від імунної відповіді ендометріюїдних клітин. При цих процесах також порушується елімінація даних клітин. Забезпечення цих патологічних ланцюгів виконує ІЛ–6 [40,54]. При дослідженнях перитонеальної рідини жінок з ендометріюїдною хворобою визначається значне його збільшення [63]. Однак, він виконує це не самостійно, а за рахунок прогресивного посилення секреції гаптоглобіну. Також існують дані, що ІЛ–6 впливає на ембріогенез та спричиняє непліддя у жінок з ендометріозом [64].

В аспекті імунологічної відповіді у жінок з ендометріозом відмічене пригнічення натуральних кілерів (NK–клітин), а саме їх активності та цитотоксичності. При ендометріозі дані патологічні ланки обумовлені підвищеною продукцією ІЛ–10 [25] та ІЛ–6 [40,54]. Натомість протилежну дію має ІЛ–12, однак його секреція у таких жінок зменшена [65]. Таким чином ендометріюїдні гетеротопії не тільки прогресивно збільшують свою кількість, а ще й можуть нормаль-

но функціонувати, тому як завадити їм NK–клітини не мають змоги.

На сьогоднішній день відомо, що при ендометріюїдній хворобі підтримується хронічне асептичне запалення. В деяких літературних даних вказується, що можливо в цьому приймає безпосередню участь CSF–1. Він відповідає за диференціацію, зріст та проліферацію макрофагів [66,67]. За літературою він є предиктором онкогенності при різних гінекологічних захворюваннях [66]. Також його збільшення відмічено в перитонеальній рідині у жінок з ендометріозом [66,67].

Відомо, що CSF–1 асоціюється з макрофагами 2 типу, а GM–CSF з макрофагами 1 типу [68]. Однак, враховуючи, що у жінок з ендометріозом у різних тканинах тип поляризації макрофагів чітко не диференційований, то уточнення з приводу концентрації CSF–1 в різних субстратах таких жінок також потребує роз'яснення.

Висновок. Ендометріюїдна хвороба – це комплексне поліетіологічне захворювання з наявністю хронічного асептичного запалення та порушенням імунної відповіді. Наслідками даної хвороби є ціла низка патологічних станів, що обмежує повноцінну життєдіяльність жінки та її репродуктивний потенціал. В процесах ініціації та подальшого розвитку ендометріюїдної хвороби приймають безпосередню участь макрофаги та речовини, які вони виділяють. Поламки в імунному статусі, що виявляється не тільки в змінній імунній відповіді, а ще й в униканні клітин ендометрію від знищення NK–клітинами в кінцевому підсумку приводить до порушення процесів елімінації ендометріюїдних клітин та подальшому прогресуванню хвороби. Однак враховуючи, що до сьогоднішнього часу залишаються невирішеними питання стосовно безпосередньої участі поляризації макрофагів у генезі ендометріозу та факторів, які сприяють підтриманню хронічного асептичного запалення це потребує подальшого вивчення та деталізації для повноцінного розуміння патогенетичних ланок ендометріюїдної хвороби.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи розповсюдженість даного захворювання та подальшу тенденцію до його збільшення у жінок репродуктивного віку, невирішені питання в патогенетичному ланцюгу ендометріюїдної хвороби, необхідно конкретизувати деякі аспекти механізму розвитку даного патологічного стану з подальшим впровадженням комплексу заходів щодо удосконалення діагностичних та лікувальних тактик лікарів.

Література

1. Zaporozhan VM, Tatarchuk TF, Kaminskyi VV, Boichuk AV, Bulavenko OV, Vdovychenko YuP, et al. Natsionalnyi konsensus shchodo vedennia patsientok iz endometriozom. Reproduktyvna endokrynolohiia. 2015 Ver;4(24):7-12. [in Ukrainian].
2. Unanyan AL. Endometrioz i reproduktivnoe zdorov'ye zhenshchin. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya. 2010;4(3):6-11. [in Russian].
3. Pshenichnyuk EYu, Asaturova AV, Adamyan LV, Zaytsev NV. Immunogistokhimicheskiye osobennosti eutopicheskogo i ektopicheskogo endometriya u patsientok s residiviruyushchim techeniem endometrioidnykh kist yaichnikov. Akusherstvo i ginekologiya. 2018;3:84-95. [in Russian].
4. Veropotvelyan PN, Guzhevskaya IV, Veropotvelyan NP. Endometrioz u patsientok s otsrochennoy beremennost'yu, stradayushchikh besplodiem. Zdorov'ye zhenshchiny. 2012;5(71):155-9. [in Russian].
5. Slesareva KV, Ermolova NV, Linde VA, Kolesnikova LV, Tomay LR. K voprosu o patogeneze naruzhnogo genital'nogo endometriosa. Zhurnal fundamental'noy meditsiny i biologii. 2013;1:18-22. [in Russian].
6. Zaynetdinova LF, Telesheva LF, Shamaeva TN, Koryaushkina AV. Kliniko-anamnesticheskie osobennosti u zhenshchin s naruzhnym genital'nym endometriozom. Chelovek. Sport. Meditsina. 2017;17(2):52-61. [in Russian].
7. Pechenikova VA, Kostyuchek DF, Durasova EN. Kliniko-morfologicheskie i morfofunktsional'nye osobennosti endometriosa yaichnikov. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2010;LIX(5):110-7. [in Russian].

8. Unanyan AL, Sidorova IS, Nikonets AD, Kostina YuV, Kuzenkova NN, Elisavetskaya AM, i dr. Dismenoreya, endometrioz, adenomioz: kliniko-patogeneticheskie vzaimootnosheniya. *Ginekologiya*. 2018;20(1):9-15. [in Russian].
9. Yarmolinakaya MI, Rusina EI, Khachatryan AR, Florova MS. Klinika i diagnostika genital'nogo endometriozia. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2016;LXV(5):4-21. [in Russian].
10. Loginova ON, Sonova MM. Klinicheskie osobennosti naruzhnogo genital'nogo endometriozia. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2011;5(3):5-9. [in Russian].
11. Durasova EN, Kostyuchek DF, Pechenikova VA. Sravnitel'nyy analiz endometriozia yaichnikov i kist yaichnikov neendometrioidnoy prirody. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2011;LX(1):31-7. [in Russian].
12. Unanyan AL, Sidorova IS. Differentsirovannyi podkhod k lecheniyu adenomioza. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2011;5(2):16-20. [in Russian].
13. Unanyan AL, Sidorova IS, Kogan EA. Aktivnyy i neaktivnyy adenomioz: kliniko-morfologicheskie varianty razvitiya, differentsirovannyi podkhod k terapii. 2012;6(2):25-30. [in Russian].
14. Bichurina AS, Gushchin VA, Koryaushkina AV. Kliniko-anamnesticheskie osobennosti zhenshchin s genital'nym endometriozom. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2017;LXVI(Spetsvypusk):100-1. [in Russian].
15. Padrul' MM, Shirokina EV, Makhmudova SE. Problema diagnostiki endometriozia v ramkakh sistemnogo zabolevaniya. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2018;XXXV(1):21-6. [in Russian].
16. Krasil'nikova AK, Malysheva AI, Sotnikova NYu, Antsiferova YuS. Klinika «malykh» form endometriozia. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii*. 2018;23(3):18-21. [in Russian].
17. Ermolova EV, Suturina LV, Labygina AV, Sharifullin MA, Sholokhov LF, Lazareva LM, i dr. Kliniko-gormonal'naya kharakteristika bol'nykh s endometrioz-assotsirovannym besplodiem. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2005;5(43):32-4. [in Russian].
18. Gromova AM, Taranovska OO, Lihachov VK, Nesterenko LA, Martunenko VB. Suchasni aspektu likuvannya neplidnya, obumovlenogo endometriozom. *Visnik problem biologiyi i meditsynu*. 2009;4:73-5. [in Ukrainian].
19. Ruzhenkov VA, Shvets KN. Mediko-psikhologicheskie kharakteristiki i psikhologicheskie rasstroystva pri genital'nom endometrioze (rasprostranennost', klinika i terapiya). *Nauchnye vedomosti BelGU. Ser.: Meditsina. Farmatsiya*. 2016;35(19):23-9. [in Russian].
20. Ishan-Khodzhaeva FR. Vliyaniye kliniko-laboratornykh kharakteristik na psikhoemotsional'nyy status zhenshchin s endometriozom i besplodiem. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2018;67(1):20-5. [in Russian].
21. Linde VA, Tomay LR, Gun'ko VO, Pogorelova TN, Ermolova NV, Slesareva KV, i dr. Proteotomnye tekhnologii v izuchenii endometriozia. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2013;4:12-6. [in Russian].
22. Kononov AV, Mozgovoy SI, Mozgovaya EI, Novikov DG. Endometrioz: teorii proiskhozhdeniya. 2008;1(65):32-6. [in Russian].
23. Hryshchenko VI, Shcherbyna MO, redaktory. U 2 kn. Kn. 2: *Ginekologiya: pidruchnyk*. Kyiv: VSV «Medytsyna»; 2011. 376 s. + 8 s. kolor. Vkl [in Ukrainian].
24. Pashkov VM, Lebedev VA. Sovremennyye predstavleniya ob etiologii i patogeneze genital'nogo endometriozia. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2007;6(3):52-61. [in Russian].
25. Yang H, Zhou W, Chang K, Mei J, Huang L, Wang M. The crosstalk between endometrial stromal cells and macrophages impairs cytotoxicity of NK cells in endometriosis by secreting IL-10 and TGF- β . *Reproduction*. 2017;154(6):815-25.
26. Lin YH, Chen YH, Chang HY, Au HK, Tzeng CR, Huang YH. Chronic Niche Inflammation in Endometriosis-Associated Infertility: Current Understanding and Future Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2385.
27. Korchynska OO, Mashtepa AM, Voloshyna UV, Petrenko TH. Endometrioz yak odna iz suchasnykh problem u hinekolohii ta akusherstvi. *Ukraina. Zdorovia natsii*. 2015;2(34):104-15. [in Ukrainian].
28. Solodovnikova NG, Niauri DA. Rol' tsitokinov v razvitii naruzhnogo genital'nogo endometriozia. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2006;Ser.11(2):115-22. [in Russian].
29. Gutikova LV, Pavlovskaya MA. Znachenie matriksnykh metalloproteinaz v patogeneze genital'nogo endometriozia. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2016;4:43-9. [in Russian].
30. Sokolov DI, Kondrat'yeva PG, Yarmolinakaya MI, Kramareva NL, Selyutin AV, Rulev VV, i dr. Soderzhanie khemokinov i tsitokinov v peritoneal'noy zhidkosti bol'nykh naruzhnym genital'nym endometriozom razlichnoy stepeni tyazhesti. *Meditsinskaya immunologiya*. 2007;9(1):85-90. [in Russian].
31. Slavicheva OS, Bondarenko SA, Sulaeva ON. Rol' makrofagov v razvitii bolevoogo sindroma pri adenomioze. *Ukrayns'kiy zhurnal meditsini, biologii ta sportu*. 2015;2(2):192-5. [in Russian].
32. Berbic M, Schulke L, Markham R, Tokushige N, Russell P, Fraser IS. Macrophage expression in endometrium of women with and without endometriosis. *Human Reproduction*. 2009;24(2):325-32.
33. Slobodyanyuk BA, Popov AA, Chanturiya TZ, Manannikova TN, Machanskite OV, Fedorov AA, i dr. Immunologicheskie aspekty endometrioidnoy bolezni. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2015;37:123-8. [in Russian].
34. Herington JL, Bruner-Tran KL, Lucas JA, Osteen KG. Immune interactions in endometriosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7(5):611-26.
35. Chanturiya TZ. Rol' immunologicheskikh faktorov pri razvitii razlichnykh form endometriozia. *Aktual'nye problemy meditsiny i biologii*. 2018;3:25-30. [in Russian].
36. Conti P, DiGiacchino M. MCP-1 and RANTES are mediators of acute and chronic inflammation. *Allergy Asthma Proc*. 2001 May-Jun;22(3):133-7.
37. Rath M, Müller I, Kropf P, Closs EI, Munder M. Metabolism via Arginase or Nitric Oxide Synthase: Two Competing Arginine Pathways in Macrophages. *Front Immunol*. 2014;5:532.
38. Saqib U, Sarkar S, Suk K, Mohammad O, Baig MS, Savai R. Phytochemicals as modulators of M1-M2 macrophages in inflammation. *Oncotarget*. 2018;9(25):17937-50.
39. Monastyrskaya EA, Lyamina SV, Malyshev IYu. M1 i M2 fenotipy aktivirovannykh makrofagov i ikh rol' v immunnom otvete i patologii. *Patogeneze*. 2008;6(4):31-9. [in Russian].
40. Ponomarenko IV, Koneva OA, Altukhova OB. Molekulyarnyye osnovy etiopatogeneza i kliniki endometriozia. *Nauchnye vedomosti BelGU. Ser.: Meditsina. Farmatsiya*. 2016;19(240),35:11-6. [in Russian].
41. Podgaec S, Abrao MS, Dias JA, Rizzo LV, de Oliveira RM, Baracat EC. Endometriosis: an inflammatory disease with a Th2 immune response component. *Human Reproduction*. 2007 May;22(5):1373-9.
42. Podgaec S, Junior AND, Chapron Ch, de Oliveira RM, Baracat EC, Abrão MS. Th1 and Th2 immune responses related to pelvic endometriosis. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2010;56(1):92-8.
43. Capobianco A, Rovere-Querini P. Endometriosis, a disease of the macrophage. *Front Immunol*. 2013;4:9.
44. Haslinda Yu, Sa'adi A, Hendarto H, Hoesin F. M1 M2 macrophage expression in menstrual blood flakes of women with endometriosis. *Majalah Obstetri & Ginekologi*. 2016;24(2):64-9.
45. Ivanov IA, Tsiy'yan BL, Vologzhanin DA, Vardanyan SV, Orbeli MA, Repetun AN, i dr. Tsitokiny makrofagal'nogo zvena pri endometrioze. *Tsitokiny i vospalenie*. 2013;12(1-2):88-93. [in Russian].
46. Wu J, Xie H, Yao S, Liang Y. Macrophage and nerve interaction in endometriosis. *J Neuroinflammation*. 2017;14(1):53.
47. Matteo M, Cicinelli E, Neri M, Carrubba R, Carpagnano FA, Romeo F, et al. Pro-inflammatory M1/Th1 type immune network and increased expression of TSG-6 in the eutopic endometrium from women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Nov;218:99-105.
48. Vallvé-Juanico J, Houshdaran S, Giudice LC. The endometrial immune environment of women with endometriosis. *Human Reproduction Update*. 2019;25(5):565-92.

49. Pavlov RV, Sel'kov SA. Osobennosti populyatsionnogo sostava i funktsional'noy aktivnosti kletok peritoneal'noy zhidkosti u zhenshchin s naruzhnym genital'nym endometriozom. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2008;LVII(3):67-71. [in Russian].
50. Kocbek V, Vouk K, Bersinger NA, Mueller MD, Rižner TL. Panels of Cytokines and Other Secretory Proteins as Potential Biomarkers of Ovarian Endometriosis. The Journal of Molecular Diagnostics. 2015;17(3):325-34.
51. Peng Y, Ma J, Lin J. Activation of the CXCL16/CXCR6 Axis by TNF- α Contributes to Ectopic Endometrial Stromal Cells Migration and Invasion. Reproductive Sciences. 2019;26(3):420-7.
52. Suen JL, Chang Yu, Chiu PR, Hsieh TH, His E, Chen YuCh, et al. Serum Level of IL-10 Is Increased in Patients with Endometriosis, and IL-10 Promotes the Growth of Lesions in a Murine Model. The American Journal of Pathology. 2014;184(2):464-71.
53. Yarmolinskaya MI, Molotkov AS, Denisova VM. Rol' matriksnykh metalloproteinaz v patogeneze genital'nogo endometrioza. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2012;LXI(2):92-100. [in Russian].
54. Ahn SH, Monsanto SP, Miller C, Singh SS, Thomas R, Tayade C. Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis. Biomed Res Int. 2015;2015:795976.
55. Asghari S, Valizadeh A, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Yousefi M. Endometriosis: Perspective, lights, and shadows of etiology. Biomed Pharmacother. 2018;106:163-74.
56. Zięteć A, Futyma K, Nowakowski Ł, Gogacz M, Rechberger T. Progress on macrophage's proinflammatory products as markers of acute endometriosis. Journal of Acute Disease. 2015;4(3):169-72.
57. Zeyneloglu HB, Senturk LM, Seli E, Bahtiyar OM, Olive DL, Arici A. The peritoneal fluid levels of interleukin-12 in women with endometriosis. AJRJ. 1998;39:152-6.
58. Nie MF, Xie Q, Wu YH, He H, Zou LJ, She XL, et al. Serum and Ectopic Endometrium from Women with Endometriosis Modulate Macrophage M1/M2 Polarization via the Smad2/Smad3 Pathway. J Immunol Res. 2018;2018:6285813.
59. Sikora J, Ferrero S, Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z. The Delicate Balance between the Good and the Bad IL-1 Proinflammatory Effects in Endometriosis. Current Medicinal Chemistry. 2018;25(18):2105-21.
60. OuYang Z, Hirota Y, Osuga Y, Hamasaki K, Hasegawa A, Tajima T, et al. Interleukin-4 stimulates proliferation of endometriotic stromal cells. Am J Pathol. 2008;173(2):463-9.
61. Miller JE, Monsanto SP, Ahn SH, Khalaj K, Fazleabas AT, Young SL, et al. Interleukin-33 modulates inflammation in endometriosis. Sci Rep. 2017;7(1):17903.
62. Wu MH, Hsiao KY, Tsay SJ. Endometriosis and possible inflammation markers. Gynecology and minimally invasive therapy. 2015;4:61-7.
63. Li S, Fu X, Wu T, Yang L, Hu C, Wu R. Role of Interleukin-6 and Its Receptor in Endometriosis. Med Sci Monit. 2017;23:3801-7.
64. Malvezzi H, Hernandez C, Piccinato C, Podgaec S. Interleukin in endometriosis-associated infertility-pelvic pain: systematic review and meta-analysis. Reproduction. 2019;158(1):1-12.
65. Itoh H, Sashihara T, Hosono A, Kaminogawa S, Uchida M. Interleukin-12 inhibits development of ectopic endometriotic tissues in peritoneal cavity via activation of NK cells in a murine endometriosis model. Cytotechnology. 2011;63(2):133-41.
66. Budrys NM, Nair HB, Liu YG, Kirma NB, Binkley PA, Kumar Sh, et al. Increased expression of macrophage colony-stimulating factor and its receptor in patients with endometriosis. Fertil Steril. 2012;97(5):1129-35.
67. Aligeti S, Kirma NB, Binkley PA, Schenken RS, Tekmal RR. Colony-stimulating factor-1 exerts direct effects on the proliferation and invasiveness of endometrial epithelial cells. Fertil Steril. 2011;95(8):2464-6.
68. Jones CV, Ricardo SD. Macrophages and CSF-1: implications for development and beyond. Organogenesis. 2013;9(4):249-60.

ДО ПИТАННЯ ПАТОГЕНЕЗУ ДЕЯКИХ ПРОЗАПАЛЬНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ЛАНОК ЕНДОМЕТРІОЇДНОЇ ХВОРОБИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Орлова Ю. А.

Резюме. В представленому аналітичному огляді літератури подана інформація щодо поширеної гінекологічної патології – ендометріоїдної хвороби. Актуальність даної проблеми представляється вагомою у зв'язку з поширенням розповсюженості серед жінок різного віку, погіршенням якості їх життя та обмеженням репродуктивного потенціалу.

Огляд літератури має на меті вивчення останніх даних стосовно патогенетичних ланок хронічного запалення та порушень в імунній системі у жінок з ендометріозом. Вважається, що ендометріоз – це хвороба макрофагів. Активні речовини, що продукуються цими клітинами викликають цілий каскад запальних реакцій.

На сьогоднішній день залишається багато невирішених питань в аспекті ініціювання та підтримання патологічного ланцюга запальної реакції у жінок з зазначеною хворобою. Зокрема ролі типу поляризації макрофагів та CSF-1 у даних процесах. Тому подальше вивчення дискусійних питань в генезі ендометріозу представляється корисним для впровадження нових діагностичних та лікувальних тактик.

Ключові слова: ендометріоз, макрофаги, аденоміоз, непліддя, больовий синдром.

К ВОПРОСУ ПАТОГЕНЕЗА НЕКОТОРЫХ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ЗВЕНЬЕВ ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Орлова Ю. А.

Резюме. В представленном аналитическом обзоре литературы подана информация о распространенной гинекологической патологии – эндометриоидной болезни. Актуальность данной проблемы представляется значимой в связи с увеличением распространенности среди женщин всех возрастов, ухудшением качества их жизни и ограничением репродуктивного потенциала.

Цель обзора литературы – это изучение последних данных о патогенетических звеньях хронического воспаления и нарушений в иммунной системе у женщин с эндометриозом. Считается, что эндометриоз – это болезнь макрофагов. Активные вещества, продуцируемые этими клетками вызывают целый каскад воспалительных реакций.

На сегодняшний день остается много нерешенных вопросов в аспекте иницирования и поддержания патологической цепи воспалительной реакции у женщин с указанной болезнью. В частности роли типа поляризации макрофагов и CSF-1 в данных процессах. Поэтому дальнейшее изучение дискуссионных вопросов в генезе эндометриоза представляется полезным для внедрения новых диагностических и лечебных тактик.

Ключевые слова: эндометриоз, макрофаги, аденомиоз, бесплодие, болевой синдром.

TO THE QUESTION OF THE PATHOGENESIS OF SOME PRO-INFLAMMATORY AND IMMUNOLOGICAL LINKS OF THE ENDOMETRIOID DISEASE (REVIEW ARTICLE)

Orlova Yu. A.

Abstract. The purpose of the literature review is to study the latest data on the pathogenetic links of chronic inflammation and disorders in the immune system in women with endometriosis.

The diagnosis of endometriosis is now increasingly established in women of all ages. This trend has a poor prognosis, as already the total prevalence of endometrioid disease in women is 10%. It should be noted that the number of women of reproductive age with this pathology is increasing and according to various authors is in the range from 10 to 70%.

Endometriosis poses a serious problem for normal functioning in various areas of the patient's life and significantly impairs the quality of life. This is manifesting in the presence of pain, excessive menstrual bleeding and impaired reproductive potential, which is manifesting in primary and secondary infertility.

However, in the presence of a wide variety of theories of the development of this pathology, including: implantation, genetic, hormonal, dysontogenetic, neoplastic, metaplastic, immune theories, etc., none of them fully describes the processes that lead to the development of endometriosis. However, many researchers recognize that endometriosis is a disease with aseptic chronic inflammation and significant impaired immune responses in these women.

Implantation theory is that when the menstrual blood reverses through the fallopian tubes, the cells of the endometrium penetrate into the structures of the abdominal cavity due to their adhesive and invasive properties.

However, retrograde menstruation is present in 90% of women, and endometriosis occurs in only 10% of women.

Further, beyond the postulates of implantation theory, macrophages found in peritoneal fluid in 85% and in endometrial tissues of normal women increase in number and cause a whole pool of inflammatory reactions.

Depending on the subspecies of M1 or M2 macrophages, they secrete a diverse number of cytokines and chemokines that, due to their functions, cause various processes in the abdomen and uterus.

However, the role of the type of macrophage polarization in the genesis of endometrioid disease has not yet been fully identified, as some studies have shown an increase in the ratio of M2/M1 to M2 in endometrial cyst tissues and menstrual blood. In the endometrium of such women, the data regarding the type of polarization of macrophages differ. One source indicates a significant prevalence of M2 type, in others, the opposite of M1.

Nowadays, it is known that chronic aseptic inflammation is maintained in endometrioid disease. Some literature data indicate that macrophage colony-stimulating factor (CSF-1) may be directly involved in this. It is responsible for the differentiation, proliferation and growth of macrophages. According to the literature, it is a predictor of oncogenicity in various gynecological diseases. CSF-1 increase in peritoneal fluid in women with endometriosis has also been observed.

Breakdowns in the immune status, which is manifested not only in the altered immune response, but also in the evasion of endometrial cells by the destruction of NK cells eventually leads to impaired endometrial cells elimination processes and further disease progression.

However, given that there are still unresolved questions about the direct involvement of macrophage polarization in the genesis of endometriosis and factors that contribute to the maintenance of chronic aseptic inflammation, this requires further study and detail to fully understand the pathogenetic patterns of endometrioid disease for implementation of necessary actions to improve diagnostic and treatment.

Key words: endometriosis, macrophages, adenomyosis, infertility, pain syndrome.

*Рецензент – проф. Тарасенко К. В.
Стаття надійшла 19.09.2019 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-43-47

УДК 616.314-008.87:575]-053.2

Островская С. С., Герасимчук П. Г.

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОРАЛЬНОГО МИКРОБИОМА У ДЕТЕЙ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия
Министерства здравоохранения Украины» (г. Днепр)

s.ostr2018@gmail.com

Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами. Данная работа является фрагментом научной темы кафедры «Развитие и морфофункциональное состояние органов и тканей экспериментальных животных и людей в норме, в онтогенезе под влиянием внешних факторов», № государственной регистрации 0111U009598.

Патогенные бактерии, входящие в состав орального микробиома способствуют развитию стоматологического кариеса, который является одним из наиболее распространенных заболеваний полости рта как у взрослых, так и у детей, поскольку перо-

ральная микробиота играет жизненно важную роль в поддержании гомеостаза полости рта и активно влияет на многие процессы в организме, особенно у детей. Так, например, задержка роста в детском возрасте связана с декомплементацией желудочно-кишечного тракта, что обусловлено чрезмерным ростом ротоглоточных таксонов [1]. На основании результатов исследований была обнаружена корреляция между различными степенями дисбактериоза желудочно-кишечного тракта и минерализации твердых тканей зуба с патологическими изменениями в полости рта. В первой подгруппе обследуе-