

РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ИНВАЗИВНОСТИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

Проф. Л. В. ПОТАПОВА, проф. О. П. ЛИПКО,
проф. О. В. МЕРЦАЛОВА, А. А. ЧЕХУНОВА

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Представлены новые факторы иммунопатогенеза эндометриоза. Эктопическое разрастание эндометрия определяется тканью с нарушенной резистентностью в результате деструктивно-дегенеративных процессов. Развитие эндометриоза происходит в условиях повышенной экспрессии металлопротеиназ, способствующих ремоделированию подлежащей стромы, а также адгезинов в тканях перитонеума.

Ключевые слова: эндометриоз, инвазивность, металлопротеиназы, молекулы адгезии.

Эндометриоз относится к наиболее распространенным гинекологическим заболеваниям и поражает, по данным разных авторов, от 4 до 15% женщин репродуктивного возраста [1]. Снижение качества жизни, трудоспособности у таких пациенток сопряжено с экономическими потерями, которые в два раза превышают медицинские затраты [2]. Все это позволяет отнести генитальный эндометриоз к социально значимым заболеваниям.

Согласно приказу МЗ Украины от 15.12.2003 № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерсько-гінекологічної допомоги» генитальный эндометриоз — это доброкачественное гормонально зависимое заболевание, в основе которого лежит гетеротопия эндометрия на фоне нарушения функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, иммунного дисбаланса при наличии генетической предрасположенности.

Патогенез эндометриоза пока полностью не выяснен, исходя из современных представлений о природе этого заболевания считают, что оно имеет полиэтиологический характер. Мало изучены механизмы имплантации эндометриальных клеток с сохранением их жизнеспособности и последующей пролиферацией. Их персистенция, имплантация и дальнейший рост могут происходить только при определенных условиях: повышении роли факторов, потенцирующих прикрепление ретроградно забрасываемых эндометриальных клеток, а также недостаточности защитных факторов, которые могут способствовать лизису клеток.

Среди факторов, способствующих имплантации ectopического эндометрия, важное значение имеют протеиназы [3, 4]. Матриксные металлопротеиназы (ММП) принадлежат к семейству Zn_2^+ и Ca_2^+ -зависимых эндопептидаз, которые принимают участие в ремоделировании соединительной ткани путем разрушения ее органических компонентов при физиологических значениях pH [3]. ММП способны специфически гидролизировать основные белки межклеточного матрикса. Система ММП состоит из ферментативных компонентов

и ферментингибирующего компонента — тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMPs) [3]. Деграция внеклеточного матрикса ММП происходит в нормальных физиологических процессах, таких, как заживление ран, ангиогенез, а также при разных патологических процессах в гинекологии. Эти ферменты являются незаменимыми участниками большого количества физиологических процессов, в частности морфогенеза, резорбции и ремоделирования тканей, миграции, адгезии, дифференциации, пролиферации клеток.

Каждая из ММП классифицируется по подгруппам на основе их структуры и субстратной специфичности. Эти классы включают коллагеназы (металлопротеиназы-1, 8 и 13), желатиназы (металлопротеиназы-2 и 9), матрилизины (металлопротеиназы-7 и 26), стромелизины (металлопротеиназы-3, 10, 11 и 12), ММП мембранного типа (ММПМТ) (металлопротеиназы-14, 15, 16, 17, 24, 25) и др. Большинство ММП являются секретруемыми протеиназами, однако существует класс с трансмембранными областями и экспрессирующийся на клеточной поверхности — ММПМТ. Они могут функционировать как классические протеиназы в качестве соактиваторов других ММП. Неадекватная экспрессия ММП, без сомнения, может привести к патофизиологическим изменениям в результате изменения клеточного поведения. Наиболее выраженные изменения ММП наблюдаются в тех тканях, которые претерпевают интенсивную циклическую перестройку. Например, в эпителиальных клетках эндометрия женщины отмечается высокая активность ММП в пролиферативной, поздней секреторной и менструальной фазах цикла, когда отмечаются изменения в эндометрии и повышается уровень эстрогенов по отношению к прогестерону [3, 4].

Научные исследования указывают на функциональную роль ММП в развитии эндометриоза, они производятся эндометриальной тканью, и этот паттерн их экспрессии изменяется по сравнению с эутопичным эндометрием [5]. Эндометриальные

имплантанты отражают повышенные уровни ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-7, ММП-9. Эти данные можно расценить как усиление экспрессии ММП, что будет означать инвазивный характер эндометриоидных имплантантов. Исследователи [6] свидетельствуют, что глубокие эндометриоидные поражения ассоциируются с более выраженной экспрессией ММП. Роль ММП в этиологии эндометриоза имеет значение для расшифровки механизмов, которые приводят к аномальной экспрессии и функции таких протеаз. Эти механизмы могут включать врожденные аномалии в аутопическом эндометрии у женщин с эндометриозом, изменения в функциональном составе иммунных и перитонеальных клеток, которые соотносятся с воздействиями множества цитокинов и факторов роста, чье количество увеличено в перитонеальной жидкости (ПЖ) у пациенток с наружным генитальным эндометриозом.

В рамках физиологических возможностей иммунокомпетентных клеток осуществлять «надзорные» функции и мигрировать необходимо отметить, что такая миграция является одним из их уникальных биологических свойств и осуществляется при содействии молекул клеточной адгезии [7].

Учитывая важную роль адгезинов во взаимодействии различных типов клеток и прикреплении их к тканям (а развитие эндометриоза, как известно, связано с такими процессами), актуальным является также изучение интенсивности экспрессии молекул с адгезивными свойствами в ПЖ у больных с эндометриозом.

Таким образом, широкая распространенность эндометриоза диктует необходимость поиска факторов и механизмов его развития, которые расширяют представления о патогенезе заболевания и могут послужить основой для разработки новых методов диагностики и лечения данного заболевания.

Цель нашего исследования — изучение влияния экспрессии основных факторов инвазивности эндометрия — ММП, а также молекул адгезии на развитие и степень выраженности эндометриоза.

Нами было обследовано 60 женщин в возрасте 19–45 лет. Первую клиническую группу (контрольную) составили 30 здоровых фертильных женщин. Во вторую клиническую группу (основную) вошли 30 пациенток с наружными формами генитального эндометриоза I–II степени распространения по классификации Американского общества фертильности.

Всем женщинам проводились общеклинические (сбор анамнеза, осмотр), инструментальные (ультразвуковое исследование, лечебно-диагностическая лапароскопия, кольпоскопия) и специальные методы исследования. Изучались уровни экспрессии ММП и содержание молекул адгезии в периферической крови и ПЖ, которую получали во время лапароскопического вмешательства. Диагноз генитального эндометриоза был верифицирован также во время лапароскопии.

Для определения уровней ММП-2, ММП-9 использовался набор Human MMP-2, 9 Quantikine ELISA Kit фирмы RnD System (США). Данный анализ позволяет определять общую концентрацию ММП-2 и ММП-9 свободного и связанного с белками крови в культурах тканей и жидких средах организма.

Метод основан на принципе двухстороннего иммуноферментного анализа (ИФА). На планшетку, на ячейках которой абсорбированы антитела к ММП-2 и ММП-9, наносили образцы проб. После инкубации и промывания пробы обрабатывали антителами к ММП-2 и ММП-9, мечеными пероксидазой хрена, формируя таким образом комплекс «антитело-ММП-2,-9, антитело-пероксидаза». Количество связанной пероксидазы, равное количеству ММП-2 и ММП-9, устанавливали после добавления тетраметилбензидина и определения оптической плотности в спектрофотометре при использовании света с длиной волны 450 нм. Полученный результат оптической плотности экстраполировали на стандартную кривую для получения истинной концентрации ММП-2, ММП-9.

Содержание Е-селектина в ПЖ определяли методом ИФА, используя коммерческую тест-систему.

Статистическая обработка проведена с использованием программы Med Stat соответственно рекомендациями С. М. Гланц [8].

Основными жалобами больных с наружным генитальным эндометриозом были: ноющие боли внизу живота, дисменорея (86,7% случаев), менометроррагии (43,3%), пред- и постменструальные кровянистые выделения из половых путей (33,3%), бесплодие (23,3%). В основной клинической группе 53,3% женщин на фоне дисменореи и болей внизу живота отмечали эмоциональную лабильность, склонность к депрессии, снижение памяти, нарушения сна, другие психоастенические симптомы.

Для уточнения механизмов повышенной инвазивности эндометриальных клеток в процессе работы были исследованы уровни содержания металлопротеиназ в плазме крови. При индивидуальном анализе разных уровней протеаз повышенный уровень ММП-9 встречался достоверно чаще по сравнению с ММП-2.

Анализ полученных данных выявил показатели уровней ММП-9 в 1,9 раза, ММП-2 — в 1,3 раза выше у пациенток с наружным генитальным эндометриозом (табл. 1).

Результаты исследования указывают на повышенную активность ММП-2, ММП-9 в крови больных эндометриозом. Учитывая способность ММП оказывать литическое и ремоделирующее действие на соединительнотканый матрикс, нарушение экспрессии указанных протеаз может способствовать инфильтрации клеток эндометрия в подлежащую ткань. Полученные данные указывают на то, что, вероятно, повышенная инвазивная способность эндометрия существует еще на этапе

Таблиця 1

Уровень содержания матриксных металлопротеиназ 2 и 9 у обследованных женщин

Показатель	Контрольная группа, n = 30	Основная группа, n = 30
ММП-2, нг/мл	184,1±21,5	247,7±27,2*
ММП-9, нг/мл	100,0±11,6	193,8±23,4*

* $p < 0,05$ – статистически значимые отличия показателей контрольной и основной групп. То же в табл. 2.

его аутопической локализации и повышение активности ММП является одним из определяющих факторов развития эндометриоза, что согласуется с литературными источниками [9, 10].

В процессе нашей работы было установлено, что у больных с наружным генитальным эндометриозом концентрация в ПЖ растворимого Е-селектина превышает норму в 1,7 раза ($p < 0,05$) (табл. 2). Обращает на себя внимание тот факт, что в наибольшей концентрации Е-селектин определялся у пациенток с начальными формами наружного генитального эндометриоза.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о повышенной экспрессии молекул с адгезивными свойствами в перитонеальной полости больных с наружным эндометриозом. Индукторами их экспрессии, по всей вероятности, выступают факторы воспаления и провоспалительные цитокины ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-6, которые, как известно, обладают таким действием [11] и в повышенном количестве продуцируются мононуклеарами перитонеальной полости. Повышенная экспрессия адгезивных молекул в местах воспаления, как нам представляется, может слу-

Список литературы

1. Адамян Л. Эндометриозы / Л. Адамян, В. Кулаков, Е. Андреева. – М.: Медицина. 2006. – 416 с.
2. Adamson G. D. Creating solution in endometriosis: global collaboration through the World Endometriosis / G. D. Adamson, L. Hummelshoj // Research Foundation. – 2010. – № 2. – Р. 3–6.
3. Матриксные металлопротеиназы, их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал / Е. В. Маркелова, В. В. Здор, А. Л. Романчук, О. Н. Бирко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. – № 2. – С. 11–22.
4. Altered circulating levels of matrix metalloproteinases 2 and 9 and their inhibitors and effect of progesterone supplementation in women with endometriosis undergoing in vitro fertilization / A. K. Singh, R. Chattopadhyay, B. Chakravarty [et al.] // Fertil. Steril. – 2013. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23557756>
5. Endometriosis: pathogenesis and treatment / P. Vercellini, P. Viganò, E. Somigliana, L. Fedele // Nat. Rev. Endocrinol. – 2014. – № 10. – С. 261–275.

Таблиця 2

Концентрация растворимого Е-селектина в перитонеальной жидкости обследованных женщин

Показатель	Контрольная группа, n = 30	Основная группа, n = 30
Е-селектин, пг/мл	37,9±3,2	64,9±6,0*

жить указателем места локализации эндометриальных клеток.

Следует заметить, что в начале развития эндометриоза иммунные клетки перитонеальной полости не способны развивать защитные иммунные реакции и элиминировать эндометриальные эктопии в силу естественного ограничения на такие реакции (действия механизмов естественной толерантности).

Резюмируя полученные данные, можно сделать заключение, что развитие эндометриоза происходит в условиях повышенной экспрессии металлопротеиназ, способствующих ремоделированию подлежащей стромы, а также адгезинов в тканях перитонеума, ответственных за формирование прочных межклеточных контактов.

Таким образом, обнаружение иммунных механизмов, которые определяют повышенную инвазивность эндометриальных клеток, существенно расширяет наши представления о механизмах формирования эктопического роста. Обнаружение новых патогенетических факторов, регулирующих инвазивные способности ткани эндометрия, может послужить базой для лечения эндометриоза.

автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук; спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» /

Л. В. Потапова; Харьковский национальный медицинский университет.— Харьков, 2003.— 36 с.

РОЛЬ ІМУНОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ ІНВАЗИВНОСТІ В ПАТОГЕНЕЗІ ГЕНІТАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ

Л. В. ПОТАПОВА, О. П. ЛИПКО, О. В. МЕРЦАЛОВА, А. О. ЧЕХУНОВА

Подано нові фактори імунопатогенезу ендометріозу. Ектопічне розростання ендометрію визначається тканиною з порушеною резистентністю в результаті деструктивно-дегенеративних процесів. Розвиток ендометріозу відбувається за умов підвищеної експресії металопротеїназ, які сприяють ремоделюванню підлеглої строми, а також адгезинів у тканинах перитонеуму.

Ключові слова: ендометріоз, інвазивність, металопротеїнази, молекули адгезії.

THE ROLE OF IMMUNOLOGICAL FACTORS OF INVASIVENESS IN THE PATHOGENESIS OF GENITAL ENDOMETRIOSIS

L. V. POTAPOVA, O. P. LIPKO, O. V. MERTSALOVA, A. O. CHEKHUNOVA

This paper presents new factors of immunopathogenesis of endometriosis. Ectopic endometrial growth is determined by impaired tissue resistance as the result of the development of destructive-degenerative processes in it. The development of endometriosis occurs under both high expression of metalloproteinases, which causes remodeling of the stroma, and adhesins in the tissues of the peritoneum.

Key words: endometriosis, invasiveness, metalloproteinases, adhesion molecules.

Поступила 24.10.2018