УДК 618.14-002-07-08

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ НЮАНСЫ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Носенко М.А.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, e-mail: fortis.fortis@inbox.ru

В обзоре приведены сведения о способности отдельных инфекционных агентов не только инициировать хроническое воспаление в эндометрии, но и вмешиваться в механизмы апоптоза клеток хозяина. Отмечено, что дефектный эндометриальный рост — критический фактор, регулируемый различной экспрессией генов, контролирующих клеточный цикл и определяющий потери беременности на ранних сроках. Роль апоптоза в функционировании нормального эндометрия подтверждают данные о гормонально обусловленных циклических изменениях активности основного регулятора этого процесса — bcl-2 в эпителии желез эндометрия. Особый интерес представляют сведения о том, что дисбаланс цитокинов нарушает синтез стероидной сульфатазы, деградация ферментных систем, в свою очередь, запускает локальную гиперэстрогению, реализующуюся в избыточную пролиферацию эндометрия. Указывается, что признанная информационная значимость оценочно-прогностических предикторов расстройств универсальных адаптивных механизмов в ответ на хронический очаг воспаления определяет эффективность патогенетической стратификации.

Ключевые слова: хронический эндометрит, апоптоз, патогенез хронического эндометрита, дисбаланс цитокинов, макротипы

THE PATHOGENETIC NUANCES OF CHRONIC ENDOMETRITIS (LITERATURE REVIEW)

Nosenko M.A.

Rostov State Medical University of Health Service Ministry, Rostov-on-Don, e-mail: fortis.fortis@inbox.ru

The review adduces the information about the ability of some infectious agents not only to initiate a chronic inflammation in the endometrium, but also to intervene in the mechanisms of apoptosis of the host cells. It is noted that the defective endometrial growth is a critical factor adjustable by different expression of the genes controlling the cell cycle and determining the loss of early pregnancy. The role of apoptosis in the normal functioning of the endometrium is confirmed by the data about hormone conditioned cyclic activity changes of the main regulator of this process (bcl-2) in the epithelium of endometrial glands. A particular interest is represented the information that cytokine imbalance disrupts the synthesis of steroid sulfatase, degradation enzyme systems, in turn, starts a local hyperestrogenia, realized in excessive proliferation of the endometrium. It is indicated that the declared informational importance of evaluative and prognostic predictors of the disorders of the universal adaptive mechanisms in response to chronic inflammation determines the effectiveness of pathogenetic stratification.

Keywords: chronic endometritis, apoptosis, pathogenesis of chronic endometritis, imbalance of cytokines, macrotype

Хронический эндометрит (ХЭ), несмотря на многочисленность научных исследований и сведения о его значительной распространенности, продолжает оставаться terra incognita современной гинекологии [6,7,8,11]. Современные представления о патогенезе ХЭ базируются на сведениях о способности отдельных инфекционных агентов не только инициировать хроническое воспаление в эндометрии [5], но и вмешиваться в механизмы апоптоза клеток хозяина [27]. Информация подобного рода крайне противоречива, однако своевременна для детализации с учетом обилия публикаций, посвященных проблеме изучения особенностей эндометриальной функции у женщин с репродуктивными неудачами на клеточном и молекулярном уровне [2, 34].

Ряд работ свидетельствует, что дефектный эндометриальный рост – критический фактор, регулируемый различной экспрессией генов, контролирующих клеточный

цикл и определяющий потери беременности на ранних сроках [17, 23, 31].

Вопросы дисбаланса про- и антиапоптических факторов широко освещены при гиперпластических процессах матки, причем, согласно мнению одних авторов, определяющим развитие этих состояний фактором является избыточная пролиферация [15], других – прогрессирующее снижение способности клеток к апоптозу [3]. Вместе с тем, интересны публикации о роли инфекционно-воспалительных изменений слизистой оболочки матки в патогенезе гиперплазии эндометрия. Е.М. Демидова и соавт. (2005) [1] представили сведения о том, что в 76,5% случаев заболеваний пусковым механизмом клеточной пролиферации выступала инфекция. Следовательно, потребно обсуждение концепции поддержания воспалительного процесса в слизистой матки не только за счет инфекционного агента, но и дисбаланса процессов апоптоза и пролиферации. Готовность клетки к вступлению в апоптоз определяется экспрессией специфических рецепторов – Fas, TNFR1 и т.д. [27]. В индукторную фазу при воздействии на эти рецепторы экзогенных стимулов (FasL, TNFα) индуцируется каскад реакций, запускающих апоптоз.

Воздействие внешних и внутренних сигналов апоптоза приводит к протеолитической активации каскада особых ферментов - каспаз [3]. На первом этапе, при индукции инициирующих каспаз – 2, 8 и 9 апоптоз обратим. Переход в деградационную стадию происходит при активации инициирующими каспазами эффекторных каспаз. Существует целый ряд белков, способных регулировать или ингибировать активацию каспаз. Передача сигнала к апоптозу осуществляется через адаптерные белки, одним из которых является АРАГ (фактор-1, активирующий апоптозную протеазу). В качестве триггерных механизмов, запускающих процесс апоптоза, также упоминают клетки – киллеры, вирусы [3].

Несмотря на то, что наличие апоптических телец в эндометрии выявлено впервые D. Hopwood и D. A. Levinson в 1976 году, традиционным в тот период оставалось мнение об отторжении эндометрия вследствие ишемического некроза. Более поздние исследования R. Garry [22] опровергли представления о том, что регенерацию эндометрия после менструации обеспечивают процессы апоптоза и интенсивной макрофагальной активности, связанной с ремоделированием желез базального слоя, но не митотическое клеточное деление и экспрессия Кі-67. Новые эндометриальные клетки имеют стромальное происхождение как следствие клеточной дифференциации стромальных клеток в пределах остатка базального слоя, но не остатков желез, как предполагали ранее [21].

Роль апоптоза в функционировании нормального эндометрия подтвердили данные о гормонально обусловленных циклических изменениях активности основного регулятора этого процесса — bcl-2 в эпителии желез эндометрия [28]. Являясь протоонкогеном, bcl-2 ингибирует апоптоз, не стимулируя клеточную пролиферацию, хотя и способствует жизни клеток во внециклическом режиме [29].

В соответствии с заключением R. Romero et al. (2004) [33], продукты жизнедеятельности инфектов при микробной инвазии, индуцируя провоспалительные медиаторы — цитокины и хемокины, могут вызывать апоптоз трофобласта и каскад событий, приводящих к потере эмбриона.

По мнению V.L. Kovalenko (2009) [25] наряду с персистенцией возбудителя, ко-

торый может быть одним из факторов, предрасполагающих к невынашиванию беременности, важную роль в ранних репродуктивных потерях играет дисбаланс факторов роста, протеаз и их ингибиторов, являясь причиной ремоделирования слизистой оболочки матки с прогрессирующим коллагеногенезом и атрофией железистого аппарата.

Особый интерес представляют сведения о том, что дисбаланс цитокинов нарушает синтез стероидной сульфатазы, деградация ферментных систем, в свою очередь, запускает локальную гиперэстрогению, реализующуюся в избыточную пролиферацию эндометрия [19].

Доступна информация о подавлении апоптоза при хламидийной инфекции посредством индукции антиапоптотических белков семейства IAP [30, 32, 35].

Хламидийная инфекция влияет на белки, входящие в оба ключевых семейства протеинов-регуляторов митохондриального пути апоптоза: вызывает деградацию проапоптотических белков семейства BH3-only [18,37] и стимулирует экспрессию антиапоптотических белков семейства Bcl [32]. Хламидийный блок апоптоза возрастал за счет снижения ферментативной активности каспазы-8 в инфицированных клетках [18]. Имеются данные о подавлении апоптоза при хламидиозе посредством индукции антиапоптотических белков семейства ІАР [32]. Персистенция хламидий сопровождается изменением не только их структуры, но и экспрессии ключевых антигенов инфекта [20]. У аберрантных форм снижен синтез всех основных компонентов, обеспечивающих прочность сосудистой стенки, идет непрерывная продукция белка теплового шока, что запускает реакцию гиперчувствительности замедленного типа. Хроническая персистенция хламидийной инфекции приводит к постоянной конфронтации между иммунной системой человека и хламидийными белками теплового шока, поэтому для эффективности терапии, направленной на сохранение репродуктивного здоровья женщины, необходимо распознавание состояния иммунной системы, ее клеточного и гуморального звеньев, показателей неспецифической резистентности.

С учетом замечаний, что полноценная циклическая трансформация эндометрия в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий диагностируется только в 50% случаев [14], объясним интерес к пролиферации и каскаду вовлеченных в управление процессом сигнальных молекул. Совокупность данных анализа эндометриальной перестройки при репродук-

тивных «неудачах» вскрывает зависимость неадекватного роста — толщины и объема эндометрия с недостаточностью пролиферации на определенных репродуктивных стадиях, акцентируя внимание на том, что причиной потерь беременности является инфекция [26]. Однако снижение Кі-76 не коррелирует с изменением сосудистых маркеров (VIII — маркер эндотелиальных клеток (перицитов)) и гладкомышечных клеток — SCMA, поэтому объем васкуляризации полагают неизменным [23].

При XЭ по данным исследований также были выявлены белок сигнального адаптера миелоидной дифференциации-88 и акцессорные молекулы (ФНО, связанный с рецептором фактора-6 и трансформирующим фактором роста β-активированной киназы), низкая тканевая экспрессия металлопротеиназы-9 [2], усиленная экспрессия P-P65 и IкВα, измененный паттерн экспрессии TLR4 и соответствующих сигнальных молекул, которые по мнению J. Ju (2014) [24] могут иметь значение в возникновении и прогрессирования XЭ.

Познавательна информация о том, что векторизация иммунного гомеостаза в сторону избыточной продукции эмбриотропных аутоантител, пассивного повышения неспецифической резистентности - выраженного сдвига лейкоцитарной формулы влево, возрастания уровня СD3+, СD4+, NK, IgM и ЦИК на фоне угнетения CD95+, бактерицидной активности лейкоцитов, IgG , IgАявляется отличительной особенностью при смешанном макротипе ХЭ [4,5]. Аутоиммунный характер иммунного ответа наибольшее угнетение клеточного звена с выраженным снижением количества NK, индукторов апоптоза CD95+ и фагоцитарной активности (БА лейкоцитов, АФ нейтрофилов и моноцитов), НАДФ - оксидазной активности нейтрофилов, IgM и ЦИК на фоне уровней повышенных значений IgA и IgG выступает маркером адаптивного дисбаланса при гиперпластическом макротипе ХЭ [10, 16]. Несостоятельность иммунного ответа при гипопластическом макротипе ХЭ реализуется в доминанте стрессовых реакций, гипореактивнности, угнетенности клеточно-опосредованных реакций (снижение уровня, иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+, натуральных киллеров CD16+, IgG, Ig M, выраженное – фагоцитарного звена на фоне индукции CD95+ и повышенных значений IgA и ЦИК) [9,13].

Следует резюмировать, что признанная информационная значимость оценочнопрогностических предикторов расстройств универсальных адаптивных механизмов в ответ на хронический очаг воспаления определяет эффективность патогенетической стратификации [12].

Список литературы

- 1. Демидова Е.М. Роль эндометрия в генезе невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. -2005. -№ 6. C. 11-13.
- 2. Довлетханова Э.Р. Влияние персистенции хламидий на состояние эндометрия больных с бесплодием / Э.Р. Довлетханова, Т.В. Клинышкова, Е.Л. Стрекалова // Материалы VII Российского Форума «Мать и дитя». М., 2005. С. 373-374.
- 3. Киселёв В.И. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов / В.И. Киселёв, А.А. Ляшенко. М.: Димитрейд График Групп, 2005. 347 с.
- 4. Петров Ю.А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика: дис. . . . д-ра мед.наук. М., 2012. С. 267.
- 5. Петров Ю.А. Нюансы иммунологической перестройки при хроническом эндометрите // Валеология. 2011. N = 4. C.44-50.
- 6. Петров Ю.А. Современные аспекты лечения хронического эндометрита // Фундаментальные исследования. 2011. № 11. С. 563-565.
- 7. Петров Ю.А. Информативность гистероскопии в диагностике хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях // Фундаментальные исследования. 2012. №1-1 С. 85-88.
- 8. Петров Ю.А. Сонографические аспекты диагностики хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях // Казанский мед. журн. 2011. –Т.92, №4. С.522-525.
- 9. Петров Ю.А. Эффективность сонографической диагностики хронического эндометрита // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. -2011. -№55. С. 248-253.
- 10. Петров Ю.А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2012 47 с
- 11. Петров Ю.А. Возможности таргентной терапии хронического эндометрита с учетом патоморфотипа / Петров Ю.А., Радзинский В.Е., Калинина Е.А., Широкова Д.В. // Медицинский вестник Юга России. − 2015. -№4. −С. 71-75.
- 12. Радзинский В.Е. Хронический эндометрит в современной перспективе / В.Е. Радзинский, Ю.А. Петров, М.Л. Полина // Казанский медицинский журнал. 2012. —1.93. №1. —
- 13. Радзинский В.Е. Эффективность импульсной электротерапии в комплексном лечении больных хроническим эндометритом / В.Е. Радзинский, Ю.А. Петров, М.Л. Полина // Казанский медицинский журнал. 2012. Т.93, №1. С. 72-76.
- 14. Таюкина И.П. Морфофункциональное состояние эндометрия и экспрессия рецепторов половых стероидных гормонов у пациенток с бесплодием / И.П. Таюкина, Л.Р. Мустафина, О.А. Тихоновская // Сибирский медицинский журнал. 2010. Т. 25, № 4(2). С. 110-112.
- 15. Хамадьянов У.Р. Совершенствование прегравидарной подготовки женщин, планирующих экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов / У.Р. Хамадьянов, В.И. Иваха, Э.М. Камалов // Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М., 2010. С. 257-258.
- 16. Широкова Д.В. Морфофункциональная вариабельность эндометрия как основа дифференцированного лечения бесплодия / Д.В. Широкова, Е.А. Калинина, М.Л. Полина, Ю.А. Петров // Современные проблемы науки и образования. 2015. №6-0. С. 270.
- 17. Bagchi M.K. Control of uterine cell proliferation and differentiation by C/EBPbeta: functional implications for establishment of early pregnancy / M.K. Bagchi, S.R. Mantena, A. Kannan // Cell Cycle. -2006. Vol. 5, N 9. P. 922–925.

- 18. Böhme L. Chlamydia trachomatis-infected host cells resist dsRNA-induced apoptosis / L. Böhme, M. Albrecht, O. Riede // Cell Microbiol. 2010. Vol. 12, № 9. P. 1340-1351.
- 19. Choi Y.K. Cytokine gene polymorphisms in recurrent spontaneous abortions: a comprehensive review / Y.K. Choi, J. Kwak-Kim //Am J Reprod. Immunol. 2008. Vol.60, № 2. P. 91-110.
- 20. Ellinidi A.N. Immune responses associated with chlamydial HSP60 and MOMP/pgp3 antigen-specific antibodies of women with chronic endometritis and salpingitis / A.N. Ellinidi, V.N. Ellinidi, N.I. Davydova // 9th world congress on controversies in abstetrics and gynecology and infertility: Program and Abstracts. Barselona. 2007. P.74.
- 21. Garry R. A re-appraisal of the morphological changes within the endometrium during menstruation: a hysteroscopic, histological and scanning electron microscopic study / R. Garry, R. Hart, K.A. Karthigasu // Hum Reprod. 2009. Vol. 24, № 6. P. 1393-1401.
- 22. Garry R. Structural changes in endometrial basal glands during menstruation / R. Garry, R. Hart, K.A. Karthigasu // BJOG. -2010. N $\!_{\odot}$. 117. P. 1175–1185.
- 23 .Germeyer A. Changes in cell proliferation, but not in vascularisation are characteristic for human endometrium in different reproductive failures--a pilot study / A. Germeyer, M. von Wolff, J. Jauckus // Reprod Biol Endocrinol. 2010. Vol.21, N 8. P. 67.
- 24. Ju J. Toll-like receptor-4 pathway is required for the pathogenesis of human chronic endometritis / J. Ju, L. Li, J. Xie // Exp Ther Med. -2014. -Vol.8, No.6. -P.1896-1900.
- 25. Kovalenko V.L. The characteristics of the epithelium and endometrial extracellular matrix in miscarriage during early pregnancy associated with chronic endometritis / V.L. Kovalenko, E.L. Kazachkov, E.E. Voropaeva // Arkh Patol. 2009. Vol.71, N₂ 5. P. 40-43.
- 26. Koler M. Disrupted gene pattern in patients with repeated in vitro fertilization (IVF) failure / M. Koler, H. Achache, A. Tsafrir // Hum Reprod. 2009. Vol. 24, № 10. P. 2541–2548
- 27. Margalioth E.J., Ben-Chetrit A., Gal M. et al. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET // Hum Reprod. 2006. V. 21. N 12. P. 3036–3043.

- 28. Mertens H.J. The expression of apoptosis-related proteins Bcl-2 and Ki67 in endometrium of ovulatory menstrual cycles / H.J. Mertens, M.J. Heineman, J.L. Evers // Gynecol Obstet Invest. − 2002. − Vol. 53, № 4. − P. 224-230.
- 29. Mitselou A. Immunohistochemical study of apoptosis-related Bcl-2 protein and its correlation with proliferation indices (Ki67, PCNA), tumor suppressor genes (p53, pRb), the oncogene c-erbB-2, sex steroid hormone receptors and other clinicopathological features, in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium / A. Mitselou, E. Ioachim, E. Kitsou // In Vivo. 2003. Vol. 17, № 5. P. 469-477.
- 30. Miyairi I. Chlamydia and programmed cell death / I. Miyairi, G.I. Byrne // Curr Opin Microbiol. 2006. Vol. 9, №1. P. 102-108.
- 31. Peng B. Phagocytosis of apoptotic trophoblast cells by human endometrial endothelial cells induces proinflammatory cytokine production/B. Peng, K. Koga, I. Cardenas//Am J Reprod Immunol. − 2010. − Vol. 64, № 1. − P.12-19. 32.Rajalingam K. IAP-IAP complexes required for apoptosis resistance of C. trachomatis-infected cells / K. Rajalingam, M. Sharma, N. Paland // PLoS Pathog. − 2006. − Vol. 2, № 10. − P.114.
- 33. Romero R. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? / R. Romero, J. Espinoza, M. Mazor // Fertil Steril. 2004. Vol. 82, N 4. P. 799-804.
- 34. Savaris R.F. Endometrial gene expression in early pregnancy: lessons from human ectopic pregnancy / R.F. Savaris, A.E. Hamilton, B.A. Lessey // Reprod Sci. 2008. Vol. 15, № 8. P. 797–816.
- 35. Shima K. Impact of a low-oxygen environment on the efficacy of antimicrobials against intracellular Chlamydia trachomatis / K. Shima, M. Szaszák, W. Solbach // Antimicrob Agents Chemother. − 2011. − Vol. 55, № 5. − P. 2319-2324.
- 36. Sukhikh G.T. Heterogeneity of serum activities of matrix metalloproteinases in chronic endometritis / G.T. Sukhikh, G.M. Soboleva, E.S. Silantyeva // Bull Exp Biol Med. 2007. Vol.143, № 4. P.476-478.
- 37. Ying S. Premature apoptosis of Chlamydia-infected cells disrupts chlamydial development / S. Ying, M. Pettengill, E.R. Latham // J Infect Dis. 2008. Vol. 198, N 10. P. 1536-1544.