

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

Левкович М.А., Ермолова Н.В., Аванесова Т.Г.

ФГБУ "Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии" Министерства здравоохранения России, Ростов-на-Дону

THE IMMUNOPATHOGENESIS OF GENITAL ENDOMETRIOSIS

Levkovich M.A., Ermolova N.V. Avanesova T. G.

Rostov research Institute of obstetrics and Pediatrics Ministry of health of Russia, Rostov-on-don

Эндометриоз является хроническим воспалительным заболеванием, поражающим приблизительно от 10% до 50% женщин репродуктивного возраста и характеризуется присутствием эндометриальной ткани вне полости матки, дисменореей, диспареунией, хронической тазовой болью [1,2,3]. Особого внимания заслуживает наружный генитальный эндометриоз (НГЭ), так как он приводит не только к инвалидизации, нарушению эмоционального и психического состояния женщины, но часто является причиной бесплодия [4,5,6].

В настоящее время существуют сложности в прогнозировании развития заболевания, в этой связи своевременное выявление и корректное лечение эндометриоза остается крайне затруднительным.

Различные теории, объясняющие патогенез эндометриоза, указывают, на то, что этиология эндометриоза является сложной и многофакторной, включая гормональные, генетические, иммунные компоненты. В то время как ретроградная менструация может быть одним из инициирующих шагов в патогенезе наружного генитального эндометриоза, генетические факторы и факторы окружающей среды, которые инактивируют разрушение эктопических очагов и ремоделируют брюшину, обеспечивают распространение эндометриоидных гетеротопий [7,8]. Известно, что эндометриоз возникает вследствие ретроградного потока эндометриальных клеток через фаллопиевы трубы в брюшную полость во время менструации. Гормональные или иммунологические факторы, очевидно, стимулируют преобразование нормальной ткани брюшины в подобную оболочке матки ткань [9].

Выход провоспалительных продуктов и факторы оксидативного стресса вызывают развитие воспаления, которое приводит к увеличению численности лимфоцитов и активированных макрофагов, продуцирующих цитокины, происхо-

дит окисление ферментов, что способствует эндотелиальному росту [10].

Многими учёными отмечено, что у женщин с эндометриозом часто встречаются аутоиммунные заболевания, этот факт позволяет выдвинуть предположение о возможной роли нарушения иммунного ответа в патогенезе эндометриоза у этих пациенток. Известно, что эндометриоз является заболеванием с нарушением антирепликативных механизмов иммунной системы. У женщин с эндометриозом регистрируется более высокая концентрация активированных макрофагов, снижение компонентов клеточного иммунитета и подавление функции НК-клеток [11]. Выявленное снижение способности лимфоидных клеток к секреции интерферонов подтверждает предположение о нарушении при эндометриозе надзорных функций иммунной системы, регулирующих процессы пролиферации и локализации клеток. Регургитация эндометриальных клеток в брюшную полость запускает воспалительный ответ, вовлекая активированные макрофаги и лейкоциты на местном уровне. Такой воспалительный ответ может вызвать изменения в «иммунном контроле», который обеспечивает ежемесячную утилизацию обломков эндометриальных клеток и препятствует их внедрению и росту в эктопических очагах [12,13].

Чрезвычайная важность локального взаимодействия компонентов иммунной системы и патологически изменённых клеток в развитии системной воспалительной реакции проявляется появлением в перитонеальной жидкости высокого содержания активированных макрофагов, продуцирующих провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8), фактора роста эндотелия сосудов, фактора роста фибробластов, что является токсичным для сперматозоидов [12].

Считается, что одной из причин повышенной выработки различных воспалительных медиаторов при НГЭ является активация факторов

врождённого иммунитета, в частности, толл-подобных рецепторов (TLRs), связывание которых микробными продуктами приводит к воспалительному ответу, опосредованному продукцией цитокинов, хемокинов, что в дальнейшем определяет характер, направление и интенсивность адаптивного иммунного ответа. Повышение концентрации ЛПС в перитонеальной жидкости может вызвать TLR-опосредованный синтез цитокинов и развитие воспаления тазовых органов, приводя к стимуляции роста эндометриоидных гетеротопий [4]. Считается, что эндометриоз-ассоциированное бесплодие может быть обусловлено нарушениями в иммунной системе и опосредоваться несколькими путями. Бесплодие может развиваться из-за повышенного фагоцитоза макрофагами сперматозоидов и яйцеклеток, в свою очередь, повышенное содержание макрофагов в перитонеальной жидкости обусловлено развитием воспаления, вызванного присутствием самих гетеротопий, а активация фагоцитарной активности обусловлена наличием повышенного содержания ионов железа, попадающих в брюшную полость с ретроградной менструацией, наличием антител к фосфолипидам, эндометрию и сперматозоидам. Еще одна причина бесплодия при эндометриозе – количественные изменения в цитокиновой системе на локальном уровне [4].

Выживание и резистентность к обесцениваемому иммунными клетками апоптозу, осуществляется за счёт маскировки эктопических клеток от иммунной системы, модуляции экспрессии молекул HLA класса I [14]. Как клетки иммунной системы, так и эндометриальные клетки выделяют цитокины и факторы роста, которые вызывают пролиферацию клеток и неоангиогенез; таким образом, способствуя внедрению и росту эктопических очагов. Вследствие чего, возможно, у женщин с эндометриозом отмечается более высокая экспрессия цитокинов и сосудисто-эндотелиальных факторов роста в перитонеальной жидкости, которые способствуют быстрому увеличению эндометриальных клеток и развитию кровеносных сосудов [15].

Альтерация эндометриоидных клеток поддерживает антиапоптотический и пропролиферативный фенотип, который является основополагающим для выживания эндометриальных клеток в брюшной полости, образования эктопических очагов и для их дальнейшего существования и роста [16].

Существует ряд доказательств, предполагающих стимуляцию антиапоптотических генов и угнетение генов, регулирующих апоптоз в эктопических эндометриальных клетках. Клетки эн-

дометрия у больных с эндометриозом вырабатывают более высокие уровни антиапоптотических факторов. Подавление апоптоза эндометриальных клеток может также быть опосредованно транскрипционной активацией генов, которые обычно поддерживают воспаление, неоангиогенез и пролиферацию клеток [17].

В патогенезе эндометриоза принимают участие гены, кодирующие ферменты детоксикации, рецепторы эстрогена и врожденного иммунитета. Генетические мутации, которые вызывают повреждение клетки, способствуют развитию эндометриоза [18,19].

Таким образом, нарушение иммунного надзора и генетическая предрасположенность позволяют эктопическим очагам расти в aberrантной среде, могут также способствовать прогрессированию заболевания. Улучшение понимания патогенеза эндометриоза позволит разработать новые подходы к профилактике, лечению этого заболевания и приведёт к восстановлению репродуктивной функции.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Giudice L. C. Endometriosis//The-New England Journal of Medicine. - 2010. -vol. 362.-n.25. - p. 2389–2398.
2. Carneiro M. M., Filogônio I. D., Costa L. M. P., De Ávila I., Ferreira M. C. Accuracy of clinical signs and symptoms in the diagnosis of endometriosis.- //Journal of Endometriosis.- 2010.-v. 2.-n. 2.- p. 63–70.
3. Burney R. O., Giudice L. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis// Fertility and Sterility. - 2012. - v. 98. - p. 511–519.
4. Адамян Л.В., Демидов В.Н., Гус А.И. и др. Диагностика эндометриоза // В кн.: «Лучевая диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии». – М.: ГЭОТАР- Медиа.- 2012. – С.409–451.
5. Ярмолинская М.И., Тарасова М.А., Сельков С.А. и др. Наружный генитальный эндометриоз: пособие для врачей / СПб., 2010. – 84 с.
6. Sourial S., Tempest N., Napangama D. Theories on the Pathogenesis of Endometriosis//International Journal of Reproductive Medicine.-V.2014.-Article ID 179515.- p. 9.
7. Koninckx R., Ussia A., Adamyan L., Wattiez A., Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment// Fertility and Sterility.- 2012. -v. 98.- p. 564–571.
8. Santamaria X., Massasa E. E., Taylor H. S. Migration of cells from experimental endometriosis to the uterine endometrium//Endocrinology.-2012. - vol. 153. - p. 5566–5574,
9. Burney R. O., Giudice L. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis// Fertility and Sterility.- 2012. v. 98.- p. 511–519.
10. Gupta S., Agarwal A., Krajcir N., Alvarez J. G. Role of oxidative stress in endometriosis// ReproductiveBioMedicine Online.-2006.- v. 13.- n. 1.-p. 126–134.
11. Sikora J., Mielczarek-Palacz A., Kondera-Anasz Z. Role of Natural Killer cell activity in the pathogenesis of

endometriosis// Current Medicinal Chemistry.-2011.- v. 18.- n. 2.- p. 200–208.

12. Kyama C. M., Mihalyi A., P. Simsa et al. Role of cytokines in the endometrial-peritoneal cross-talk and development of endometriosis//Frontiers in Bioscience. - 2009. - v. 1. - p. 444–454.

13. Christodoulakos G., Augoulea A., Lambrinouaki I., et al. Pathogenesis of endometriosis: the role of defective 'immunosurveillance'// European Journal of Contraception and Reproductive Health Care.- 2007.-v.- 12, n. 3.-p. 194–202.

14. Semino C., Semino A., Pietra G. et al. Role of major histocompatibility complex class I expression and natural killer-like T cells in the genetic control of endometriosis//Fertility and Sterility.-1995.- v. 64.- n. 5.- p. 909–916.

15. Laschke M. W., Giebels C., Manger M. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle// Human Reproduction Update.- 2011.-v.- 17.-n. 5.- p. 628–

636.

16. Hapangama D. K., Turner M. A., Drury J. et al. Aberrant expression of regulators of cell-fate found in eutopic endometrium is found in matched ectopic endometrium among women and in a baboon model of endometriosis// Human Reproduction.- 2010.- v. 25.- n. 11.- p. 2840–2850.

17. González-Ramos R., Van Langendonck A., Defrre S. et al. Involvement of the nuclear factor- κ B pathway in the pathogenesis of endometriosis//Fertility and Sterility.- 2010.- v. 94.-n. 6.-p. 1985–1994.

18. Augoulea A., Alexandrou A., Creatsa M., Vrachnis N., Lambrinouaki I. Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress//Archives of Gynecology and Obstetrics.- 2012.-p. 1–5.

19. Albertsons H. M., Chattier R. , Farrington P., Ward K. Genome-wide association study link novel loci to endometriosis//PLOS ONE.-2013.- v. 8.- Art.ID e58257.

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Лучникова Т.А., Приходько О.Б.

ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава РФ, г. Благовещенск

INFLUENCE OF GENETIC MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION ON THE COURSE OF ASTHMA DURING PREGNANCY

Luchnikova T.A., Prihodko O.B.

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

Изучение вопроса взаимного отягощения бронхиальной астмы (БА) и беременности остаётся актуальным в связи с увеличением распространённости БА у женщин репродуктивного возраста, а, следовательно, повышением риска развития акушерских осложнений, увеличением случаев неблагоприятных перинатальных исходов, заболеваемости новорожденных и детей [1,2,3,4]. Влияние беременности на течение БА до сих пор остаётся спорным вопросом и варьирует в широких пределах: улучшение отмечают 18-69% женщин, ухудшение – 22-48,6%, отсутствие влияния беременности на течение БА – 27-43% случаев [2,3,5,6].

За последние 5 лет в Амурской области выявлено утяжеление течения БА у беременных, что связано с изменением социального портрета женщины, изменением климатических условий

(наводнение 2013 г.) [7,8]. За последние десятилетия проведено множество исследований, касающихся влияния определённых генов на течение БА, в том числе и генов эндотелиальной синтазы (eNOS). В частности, широко обсуждается роль полиморфизма 4a/4b в 4 интроне в утяжелении течения БА [9]. Также хорошо изучена роль полиморфизма eNOS 894 G>T и 786 T>C при развитии сердечно-сосудистых заболеваний и влияние на сосудистый эндотелий. Но при этом отсутствуют работы по определению роли полиморфизма генов метаболизма фолатов на течение БА, хотя, по мнению ряда авторов [9,10], у больных БА отмечается гипергомоцистеинемия, которая также ведёт к повреждению сосудистого эндотелия.

Цель исследования – определить влияние генетических полиморфизмов метаболизма фолатов и эндотелиальной синтазы оксида азота как