

interleukin-6, Fas ligand, interleukin-1 α , and interleukin-1 β in the aqueous humor of patients with open angle glaucoma using multiplex bead analysis//Mol Vis.—2013.—№19.—P.2306-2311.

6. Chidlow G., Wood J., Ebnetter A., Casson R. Interleukin-6 is an efficacious marker of axonal transport disruption during experimental glaucoma and stimulates neuritogenesis in cultured retinal ganglion cells// Neurobiology of Disease.—2012.—№48.—P.568-581.

7. Kuchtey J., Kunkel J., Burgess G. et al. Elevated Transforming Growth Factor b1 in Plasma of Primary Open—Angle Glaucoma Patients// Invest Ophthalmol Vis Sci.—2014.—№55(8)—P.5291-5297.

8. Medeiros F., Zangwill L., Bowd C. et al. The structure and function relationship in glaucoma: implications for detection of progression and measurement of rates of change//Invest Ophthalmol Vis Sci.—2012.—№53(11)—P.6939-6946.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ИЗМЕНЕНИЙ ИММУНИТЕТА ПРИ ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Цигулева О.А., Барсукова Н.И., Обухова Л.Е.

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул

SOME ASPECTS OF CHANGES OF IMMUNITY AT GENITAL ENDOMETRIOSIS

Tsiguleva O.A., Barsukova N.I., Obukhova L.E.

Altai State Medical University, Barnaul

Генитальный (внутренний) эндометриоз – аденомиоз тела матки существенно отличается от наружного эндометриоза. Можно сказать, что это два различных заболевания по патогенезу, эпидемиологии и клинической картине. Аденомиоз встречается у 25% женщин репродуктивного возраста [1]. В структуре причин женского бесплодия аденомиоз занимает второе место после трубного фактора. Аденомиоз характеризуется срывом физиологического взаимодействия между эндометрием и соединительнотканными структурами миометрия, что, в конце концов, приводит к деструкции стромы [2]. В последние годы появилось много сообщений о роли неинфекционных патогенов в развитии деструктивных процессов, в том числе при аденомиозе [1, 2]. Поскольку тенденция к прогрессированию при аденомиозе чрезвычайно выражена, о чем сообщают и другие авторы [3], мы ставили целью изучение иммунных механизмов, способствующих прогрессированию данного заболевания. Одним из секретируемых нейтрофилами в ходе иммунного ответа протеолитических ферментов

является лейкоцитарная эластаза [4]. Лейкоцитарная эластаза (ЛЭ), попадая во внеклеточное пространство (полость матки) расщепляет эластиновые и коллагеновые волокна, выступает в качестве мощного деструктивного фактора. Также нас интересовала роль провоспалительных цитокинов: IL-6, IL-8, TNF- α , INF- γ , поддерживающих уровень воспаления. Известно, что IL-6 регулирует процесс созревания В-клеток и продукцию иммуноглобулинов, участвует в активации Т-лимфоцитов. Также IL-6 регулирует иммунный ответ, являясь регулятором синтеза острофазных белков. Обычно уровень IL-6 коррелирует с показателями С-реактивного белка (СРБ), поскольку IL-6 и СРБ являются производными печени. Индуктором синтеза IL-6 является TNF- α [5]. IL-8 индуцируется макрофагами, его уровень коррелирует с их количеством. Выброс IL-8 растет при воспалении, в том числе неинфекционного характера [5, 6]. INF- γ увеличивает сосудистую проницаемость, экспрессию HLA-антигенов, продукцию простагландинов. Вследствие этого резко увеличивается биологическая активность

веществ, участвующих в развитии и нарастании патологических процессов. ФНО- α оказывает мощное цитотоксическое действие, стимулируя системную реакцию и тканевое повреждение [5, 6]. INF- γ – интерферон, запускающий цепь событий, в ответ на внедрение вирусов. Но не только вирусы гибнут. В ряде случаев запускается гибель собственных клеток организма. Под воздействием большого количества протеинкиназы, вырабатываемой под влиянием INF- γ , активируется синтез рибонуклеаз, расщепляющих РНК-клеток, ведущих к апоптозу. INF- γ , возможно, способствует при аденомиозе разрушению здоровых клеток.

При изменении иммунного ответа идет увеличение активности $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора и СРБ, синтезирующихся в печени. Протеиназный ингибитор ($\alpha 1$ - ПИ) выбран для изучения, как антипротеолитический барьер на пути воспаления, падение уровня которого является неблагоприятным фактором, указывающим на прогрессирование аденомиоза [7]. СРБ в норме в сыворотке крови отсутствует. Главной причиной появления в крови СРБ являются воспалительные реакции. СРБ вступает в преципитацию с антигенами тканей при их некрозе или распаде. Современный метод турбидиметрии гарантирует обнаружение СРБ даже при минимальной степени воспаления. В наше исследование включено 49 пациенток с аденомиозом, в возрасте от 30 до 45 лет. Всем проведено клиничко-лабораторное обследование, а также УЗИ органов малого таза, гистероскопия, а при необходимости – гистероэктомия. После гистероэктомии проводилось гистологическое изучение тканей. Контрольную группу составили 30 пациенток той же возрастной группы, которым проведено такое же клиничко-лабораторное обследование и гистероскопия, но в связи с другими диагнозами. Клинически оценивали в основной группе болевой синдром и дисменорею по шкале [2] в баллах: 1-3 балла – слабая боль и легкая анемия (Hb-90-110 г/л) – 1 подгруппа (15 пациенток). Выраженная боль и анемия средней степени (Hb – 70-90 г/л) – 4-6 баллов – 2 подгруппа (18 пациенток). Очень сильная боль и тяжелая анемия (< 70 г/л) – 7-9 баллов – 3 подгруппа (16 пациенток). Эндометриоидные кисты также играют роль в прогрессировании

аденомиоза [8]. Гиперпластические процессы в эндометрии выявлены в 1 подгруппе у 3 пациенток, во 2 подгруппе – у 7, в 3 подгруппе – у 13. Такая статистика соответствует более высокому уровню провоспалительных цитокинов у женщин, с наличием эндометриальных узлов. ЛЭ и $\alpha 1$ – ПИ определяли спектрофотометрическим энзиматическим методом в сыворотке крови (ООО «Биофарм-тест»). Уровень цитокинов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ЗАО «Вектор-Бест»). ЛЭ в 1 подгруппе составило $258,2 \pm 5,7$ нмоль/(мин • мл). Во 2 подгруппе – $300,7 \pm 1,7$ нмоль/(мин • мл). В 3 подгруппе – $339,5 \pm 9,5$ нмоль/(мин • мл). Контроль – $170,5 \pm 2,7$ нмоль/(мин • мл); $p < 0,001$. $\alpha 1$ – ПИ в 1 подгруппе – $46,2 \pm 0,2$ ИЕ/мл, во 2 подгруппе – $48,2 \pm 1,8$ ИЕ/мл, в 3 подгруппе – $26,0 \pm 0,5$ ИЕ/мл. Контроль $\alpha 1$ – ПИ – $30,5 \pm 0,2$ ИЕ/мл; $p < 0,05$. Увеличение уровня $\alpha 1$ – ПИ направлено на ограничение деструктивных процессов и свидетельствует о сохранности антипротеолитического потенциала. При исследовании очагов аденомиоза выявлены следующие 4 типа изменений эпителия: пролиферация, гиперплазия без атипии, гиперплазия с начинающейся атипией и атрофия. Доказано, что аденомиоз матки морфологически отличается от наружного эндометриоза по экспрессии молекулярных маркеров, высокой активности Е-кадхерина, выраженной экспрессии металлопротеиназ, определяемых иммуногистохимическим методом. Выявлено 2 типа гистологических очагов аденомиоза: активные, с преобладанием стромы и изменением железистого эпителия и неактивные, характеризующиеся атрофией и склерозированной стромой. По видимому, автономный рост очагов аденомиоза, осуществляется через механизм усиленного выброса эстрогенов, по типу аутокринной регуляции [9]. При исследовании иммунных сдвигов методом имунотурбидиметрии СРБ – маркер воспалительного процесса составил в 1 подгруппе пациенток с аденомиозом $3,0 \pm 0,7$ мг/л, во 2 подгруппе – $4,5 \pm 0,5$ мг/л, в 3 подгруппе – $7,1 \pm 1,2$ мг/л. В контроле СРБ составил $1,2 \pm 0,8$ мг/л; $p < 0,001$. СРБ – самый быстрый индикатор повреждения тканей при воспалении. СРБ, как известно, стимулирует иммунные реакции: фагоцитоз, взаимодействие Т- и В-клеток, активирует систему комплемен-

та. Увеличение СРБ на всех стадиях аденомиоза свидетельствует об участии иммунной системы в прогрессировании данного заболевания. Помимо роста СРБ обнаружен высокий уровень цитокинов: IL-6, IL-8, TNF- α , INF- γ . Такой рост провоспалительных цитокинов определялся у женщин с эндометриозом, наряду с подъемом ЛЭ и падением α 1-ПИ. Уровень IL-6 в 1 подгруппе составил $6,4 \pm 0,2$ пкг/мл. Во 2 подгруппе – $7,5 \pm 0,1$ пкг/мл. В 3 подгруппе – $8,7 \pm 0,7$ пкг/мл. Контроль IL-6 – $2,5 \pm 0,1$ пкг/мл; $p < 0,001$. Следовательно, уровень цитокина IL-6 нарастает параллельно степени тяжести клинического процесса. IL-8 в 1 подгруппе составил $5,0 \pm 0,2$ пкг/мл; во 2 подгруппе – $5,5 \pm 0,1$ пкг/мл; в 3 подгруппе – $6,9 \pm 0,1$ пкг/мл. Контроль IL-8 – $4,2 \pm 0,2$ пкг/мл; $p < 0,05$. Таким образом, оба интерлейкина IL-6 и IL-8 задействованы в воспалительном процессе и поддерживают его высокий уровень. Значения TNF- α и INF- γ также превышали допустимую норму. TNF- α в 1 подгруппе составил $8,5 \pm 0,1$ пг/мл, во 2 – $9,5 \pm 0,2$ пг/мл, в 3 – $10,0 \pm 0,9$ пг/мл. Контроль TNF- α – $0,7 \pm 0,02$ пг/мл; $p < 0,001$. Таким образом, TNF- α возрастал параллельно увеличению тканевого повреждения при аденомиозе. INF- γ – интерферон, имеющий достаточно широкую норму: 128 – 256 ЕД/мл, участвует в иммунитете в нескольких направлениях, о которых мы писали ранее. В 1 подгруппе INF- γ находился в пределах нормы – $250 \pm 0,6$ ЕД/мл, во 2 подгруппе – $284,4 \pm 1,4$ ЕД/мл, в 3 подгруппе достигал $311 \pm 1,9$ ЕД/мл. Контроль INF- γ – $140 \pm 12,3$ ЕД/мл; $p < 0,001$.

Проведенным исследованием удалось доказать, что уровень лейкоцитарной эластазы прямо пропорционален клинической тяжести аденомиоза. Подъем IL-6 и IL-8 способствуют распространению эндометриальных узлов при аденомиозе. Уровень TNF- α и INF- γ резко нарастают в зависимости от степени тяжести процесса. Антипролиферативный потенциал (α 1 - ПИ) не в состоянии блокировать воспалительный процесс, при достижении активности в 4 балла и более он становится неэффективным. Назначение гепатопротекторов может быть полезно при лечении аденомиоза на ранних стадиях развития, но это станет дальнейшим этапом нашей работы.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. Изд-е 2-е. – М.: Медицина, 2006. – 416 с.
2. Адамян Л.В., Гаврилорва Т.Ю., Степанян А.А., Яровая Г.А. Система протеолиза в генезе аденомиоза // Акушерство и гинекология. – 2005. №5. – С. 22-25.
3. Баскаков В.П., Цевелев Ю.В., Кира Е.В. Эндометриодная болезнь – СПб., 2002. – С. 136-141.
4. Яровая Г.А., Доценко В.Л., Нешкова Е.А. Патогенетическая роль лейкоцитарной эластазы. Новый спектрофотометрический метод ее определения в плазме крови человека // Информационный бюллетень. – М., 1995. - № 1. – С. 16-18.
5. Иммунология / под ред. академика Р.М. Хаитова – М.: Медицина, 2000. - 425 стр.
6. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровня цитокинов в клинической практике // «Цитокины и воспаление» - СПб., 2003, - Том 2, № 3 – С. 11-21.
7. Berkkanoglu M., Arici A. Immunology and endometriosis // AGRI. – 2003. – Vol. 50. – P. 48-59.
8. Lehnardt S. Innate immunity and Neuroinflammation in the CNS: The Role of Microglia in Toll-Like Receptor-Mediated Neuronal Injury // Glia. – 2010. – Vol. 58, №3. – P. 253-263.
9. Nakatani K., Takeshita S., Tsujimoto H. et al. Inhibitory effect of serrine protease inhibitors on neutrophil-mediated endometrial cell injury // J. Leukoc. Biol. – 2001. – Vol. 69, №2. – P. 241-247.