

История изучения эндометриоза и влияние гуморальных и иммунных факторов на его патогенез

1. Мишунин Георгий Александрович, студент 2 курса 2-го медицинского факультета. Медицинская Академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО КФУ им. В. И. Вернадского. г. Симферополь, Россия
2. Купша Елена Ивановна, Доцент, кандидат медицинских наук. Медицинская Академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО КФУ им. В. И. Вернадского. г. Симферополь, Россия

В данной статье рассказывается об основных этапах изучения различных болезней, которые сейчас классифицируются как разные формы эндометриоза, и о ученых, непосредственно участвовавших в данных открытиях. Также в данной статье подробно описаны цели, методики, наблюдения и результаты исследований, с помощью которых изучали определенные иммунные и гуморальные факторы, влияющие на развитие эндометриоза. К данным гуморальным факторам относятся: экспрессия рецепторов окситоцина в соединительной зоне миометрия, влияющих на патологическую перистальтику матки; зависимость объемов эндометриозных поражений от концентрации хорионического гонадотропина в крови в модели эндометриозных мышей; влияние эстрогенов на способность к адгезии эндометрия в эктопической области; влияние эстрогенов на протекание начальных этапов развития эндометриоза; зависимость между степенью нейроангиогенеза в эндометриозных поражениях и концентрацией 17β -эстрадиол в крови. Иммунными факторами в развитии эндометриоза являются дисбаланс между Th1 и Th2 подмножествами T-регуляторных клеток, что обуславливается экспрессией определенных генов, и снижение количественного содержания T-регуляторных клеток в крови. Используя полученные результаты данных исследований, складывается вывод о том, какие факторы влияют на разные стадии развития эндометриоза. Ключевые слова: эндометриоз, развитие эндометриоза, причины эндометриоза.

The history of the study of endometriosis and the impact of humoral and immune factors on its pathogenesis

1. Mishunin Georgy Alexandrovich, second year student of the 2st medical faculty. Medical Academy named after S.I. Georgievsky FGAOU VO KFU them V. I. Vernadsky. Simferopol, Russia
2. Kupsha Elena Ivanovna, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences. Medical Academy named after S.I. Georgievsky FGAOU VO KFU them V. I. Vernadsky. Simferopol. Russia

This article describes the main stages of studying various diseases, which are now classified as different forms of endometriosis, and about the scientists who directly participated in these discoveries. This article also describes in detail the goals, methods, observations and results of studies that have been used to study certain immune and humoral factors that influence the development of endometriosis. These humoral factors include: expression of oxytocin receptors in the connective zone of the myometrium, affecting the uterus pathological peristalsis; the dependence of the volume of endometriotic lesions on the concentration of chorionic gonadotropin in the blood in the model of endometriotic mice; the effect of estrogen on the ability of adhesion of the endometrium in the ectopic region; the effect of estrogens on the course of the initial stages of endometriosis development; the relationship between the degree of neuroangiogenesis in endometriotic lesions and the concentration of 17β -estradiol in the blood. Immune factors in the development of endometriosis are an imbalance between Th1 and Th2 subsets of T-regulatory cells, which is caused by the expression of certain genes, and a decrease in the amount of T-regulatory cells in the blood. Using the results obtained from these

studies, it is concluded that what factors affect the different stages of endometriosis development. Key words: endometriosis, development of endometriosis, causes of endometriosis.

Введение. Эндометриоз- адгезия клеток эндометрия на ткани и органы вне полости матки и дальнейшие их пролиферация и десквамация в течение менструальных циклов. Вследствие того, что эктопический эндометрий, в отличие от эутопического, после десквамации не покидает полость, где он располагается, а остается там же и снова адгезирует, сначала возникают кисты, а затем и опухоли, разрушающие прилежащие ткани. Ключевые слова: эндометриоз, причины эндометриоза, развитие эндометриоза.

В связи с тем, что в последнее время случаи эндометриоза участились (статистика), изучение данной патологии становится все более актуальной. Поэтому возник спор, существуют ли ранние описания болезней, которое классифицируются под названием “эндометриоз”. Первый возникающий при этом вопрос: «Кто определил эндометриоз?» Чтобы ответить, использовались два взаимодополняющих метода: поиск ранних описаний симптомов, связанных с эндометриозом, и, альтернативно, поиск исследователей, описывавших патологическую симптоматику, которые мы связываем с наличием эндометриоза в его различных формах. Первым методом не позволил обнаружить каких-либо доказательств того, что на заре становления медицины как науки кто-либо описывал макроскопические особенности эндометриоза. В середине XIX века Карл Рокитанский (1804-878) предположил, что эндометриальные железы и строма могут присутствовать в эндометриозной ткани при неоплазии яичников и матки. Однако, первым ученым, проанализировавшим гистологические препараты с аномальной локализации эндометрия, был Каллен. Он впервые упомянул аденомиому (перитонеальный эндометриоз). С другой стороны, Рокитанский первым описал форму аденомиоза (аденоматозный полип). Ранние описания эндометриомы яичников как «гематомы яичника» или «шоколадных кист» относятся к концу XIX века. Первое упоминание о “яичнике, содержащем слизистую оболочку матки”, было опубликовано в 1899 году Расселом, но Сампсон первым указал на специфическую эндометриальную активность, такую как десквамация во время менструации и децидуализация во время беременности; впоследствии он представил теорию о патогенезе данного заболевания.^[1] В 1979 году Американское общество фертильности предложило новую систему классификации эндометриоза для корреляции хирургических подходов, однако и эта система была пересмотрена в 1996 году (rASRM).^[2]

Соединительная зона (JZ), или зона эндометрио-миометрического соединения, соответствующая подсосудистому слою миометрия связана с перистальтикой матки. Гиперперистальтика или дисперистальтика являются одними из причин возникновения

таких заболеваний, как бесплодие и эндометриоз. Основными компонентами, необходимыми для сокращения миометрия являются окситоцин (ОТ) и рецепторы окситоцина (OTR). Цель проводившегося исследования заключалась в изучении экспрессии OTR в истмической и фундальной областях маток женщин с и без эндометриозом.

Биопсийные материалы маток, содержащие эндометрий и JZ, были взяты из истмических и фундальных областей эндометриозных и здоровых женщин после гистерэктомии. Экспрессию OTR исследовали с помощью иммуногистохимии.

В контрольной группе экспрессия OTR в истмической области была значительно выше таковой в фундальной зоне в фазе пролиферации. Однако в фазе секреции наблюдалось обратное. В миометрии при эндометриозе экспрессия OTR в истмической зоне не отличалась от таковой в фундальной зоне как в пролиферативной, так и в секреторной фазах. При этом наблюдалось, что экспрессия OTR в JZ при эндометриозе превышает экспрессию OTR нормальной матке как в пролиферативной, так и в секреторной фазах.

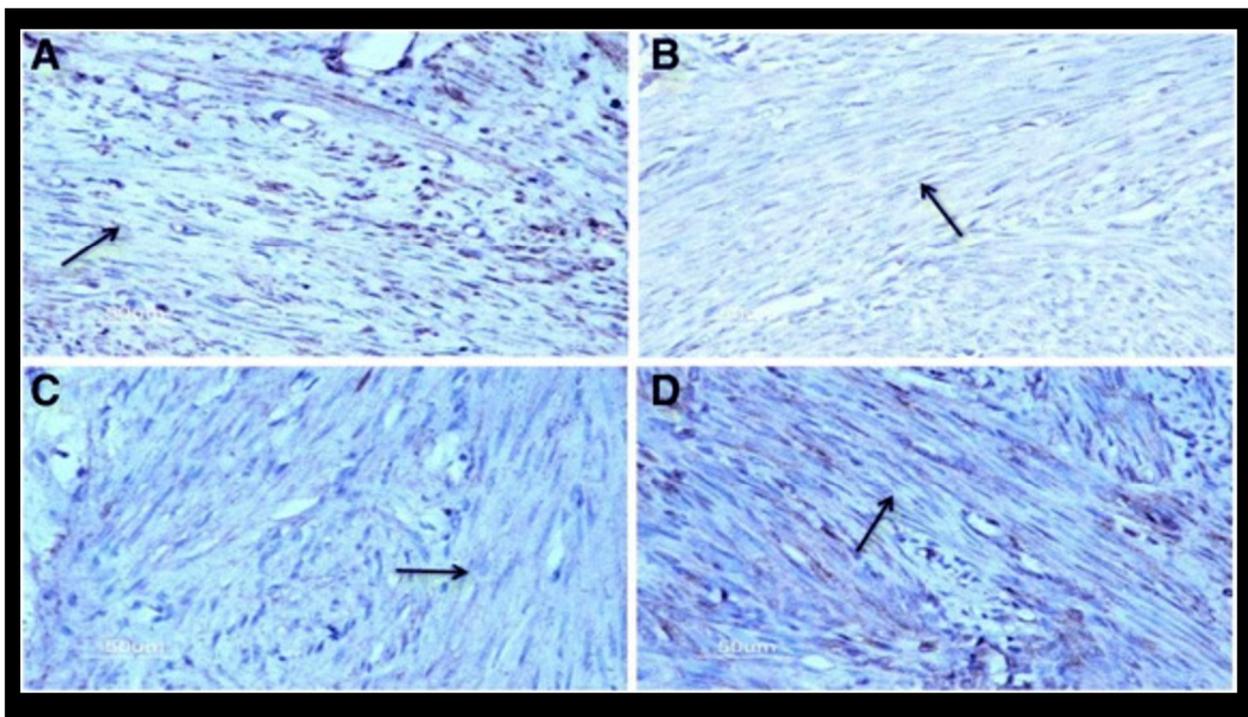


Рис. 1. Экспрессия OTR в истмической (A, C) и фундальной (B, D) областях здоровой матки в фазах пролиферации (слева) и секреции (справа).

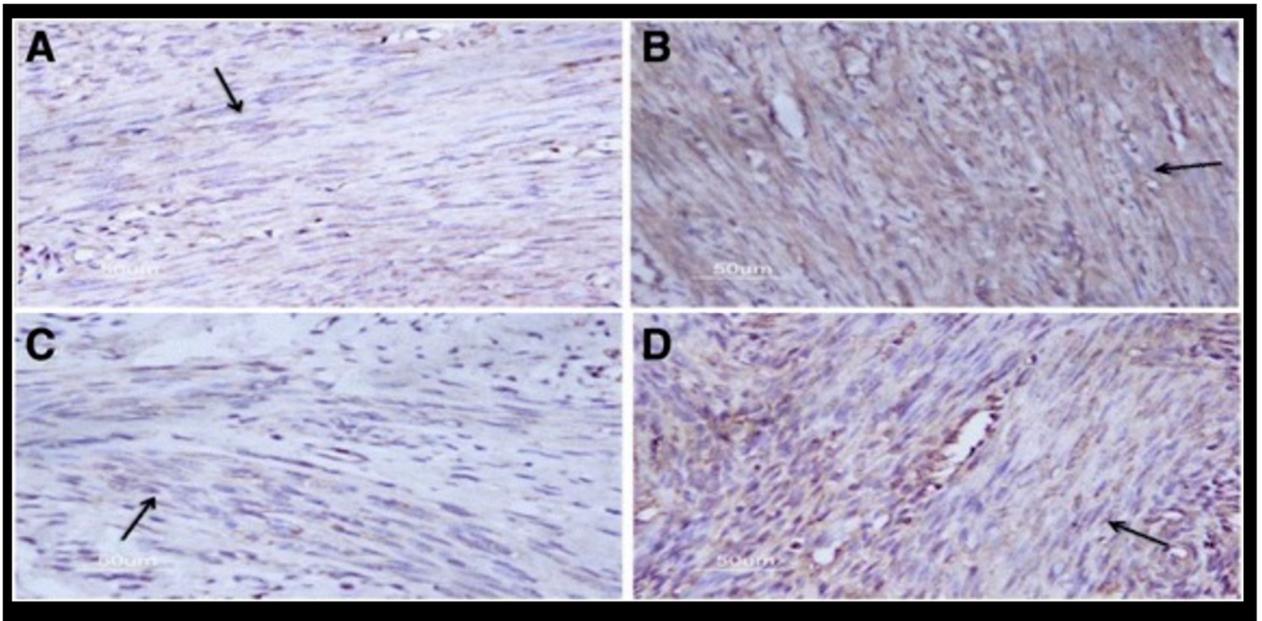


Рис. 2. Экспрессия OTR в истмической (А, С) и фундальной (В, D) областях эндометриозной матки в фазах пролиферации (слева) и секреции (справа).

Полученные данные позволяют понять, что увеличенная экспрессия OTR в миометрии повышает вероятность аномальных сокращений матки, вследствие чего возможен заброс отслоившегося эндометрия в эктопическую зону и развитие эндометриоза. [3]

Поскольку эндометриоз представляет собой адгезию эктопической группы клеток эндометрия вне матки, способных реагировать на гуморальное воздействие, изучение влияния гормонов на патогенез данного заболевания является наиболее эффективным терапевтическим подходом к лечению эндометриоза.

Так, исследовалось влияние хорионического гонадотропина, далее ХГЧ, на рост эндометриотических опухолей в модели эндометриозных крыс. 24 крысы с эндометриозом были разделены на 4 равные группы. Первой группе ежедневно один раз в день вводили 19,4 МЕ/100г веса ХГЧ, второй- 25,8 МЕ/100г веса, третьей- 51,6 МЕ/100г веса. Четвертая группа являлась контрольной и ей вводили 0,9% NaCl/100г веса. Через 15 дней (3 эстральных цикла у крыс) провели исследование объема эктопического эндометрия, а также экспрессию лептина в эутопическом и эктопическом эндометрии.

Данные показали, что объем эндометриотических поражений значительно снизился, по сравнению с периодом до начала лечения. При этом экспрессия лептина в эктопическом эндометрии также снизилась.

Данное исследование показало, что снижении экспрессии белкового гормона лептина, посредством ХГЧ-терапии, является эффективным методом лечения эндометриотических поражений. [4]

Среди нескольких факторов развития эндометриоза, как выяснилось в ходе исследования, эстроген играет ключевую роль.

Обработанные красителем GFP ткани эндометрия лабораторных мышей экспериментально трансплантировались в брюшину мышей дикого типа в присутствии и отсутствии эстрогена. По сравнению с необработанными группами, имплантация эктопического эндометрия была выше, когда и реципиентным, и донорским мышам вводили эстроген. Тем не менее, этот эффект не был устойчивым, так как через 14 дней эктопический эпителий регрессировал. Также у данных трансплантатов не было характерных признаков эндометриозных поражений (наличие желез и стромы) даже при продолжительной обработке донорских мышей эстрогеном. Во всех случаях клетки эктопической ткани подвергалась регрессии апоптозом независимо от введения эстрогена.

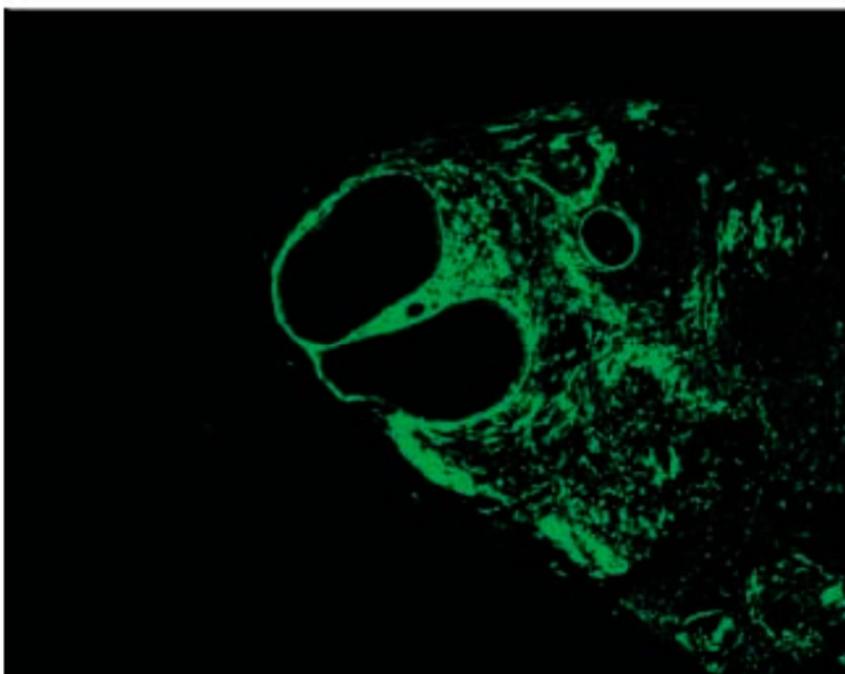


Рис. 3. Окраска GFP перитонеального эндометриоза.

Данное исследование показало, что эстроген играет ключевую роль в имплантации патологического эндометрия, но не в дальнейшем его существовании. [5]

Так как о ранних стадиях эндометриоза известно в меньшей степени, нежели о поздних, проводилась экспериментальная трансплантация эндометрия с целью изучения

начальных этапов развития эндометриоза. При трансплантации эндометрия изучалась также зависимость развития эндометриотзных поражений от эстрадиола (E2) и рецепторов эстрогена (ER2 α) в течении 72 часов после трансплантации.

При пересадке эндометрия ER2 α нокаутных мышей диким мышам наблюдается существенная инфильтрация нейтрофилами и макрофагами перитонеальной полости. Изучая клеточную инфильтрацию, экспрессию гена и перитонеальную жидкость выяснилось, что E2/ ER2 α играют второстепенную роль в развитии поражений. Иммуно-опосредованная сигнализация преобладает над опосредованной E2 сигнализацией, и, спустя 48 часов после начала заболевания, обнаруживается ослабленный (притупленный) интерлейкин (IL)-6-опосредованный ответ.

Полученные данные свидетельствуют, что начальные стадии развития эндометриоза в основном зависят от иммунной системы, в то время как перекрестная передача, основанная на E2 / ER α / IL-6, играет частичную роль. Результаты исследования показывают, что существует две фазы в развитии эндометриоза- иммунозависимая и гормонзависимая, и что врожденный иммунитет может предотвратить прикрепление эктопического эндометрия и дальнейший его рост. [6]

Как уже было выяснено, эндометриоз- эстрогензависимое нейрососудистое заболевание, характеризующееся ростом ткани эндометрия вне полости матки. Предполагается, что эстрогензависимая регуляция SLIT, влияющих на нейроангиогенез, играет важную роль в развитии эндометриоза. При сравнении эктопического и аутопического эндометрия было обнаружено, что концентрация мРНК, кодирующих SLIT3, в первом значительно превышала таковой во втором. Эстрогензависимую регуляцию экспрессии SLIT3 исследовали с помощью 17 β -эстрадиола и селективных агонистов для каждого подтипа рецептора эстрогена (для ER α - 4-[2,3-би (4-гидроксифенил) -4-пропил-1H-пиразол-5-илиден] циклогексо-2,5-диен-1-он (PPT)^[7]; для ER β - 2,3-би (4-гидроксифенил) пропионитрил (DPN)^[8]).

В эндометриозных клетках мышей, обработанных DPN, наблюдалось повышение концентрации мРНК SLIT3, по сравнению с мышами, которых обрабатывали PPT, и уменьшение плотности развития нервов. В тоже время обнаружилось повышение концентрации мРНК SLIT3 в эндотелиальных клетках эндометриозных поражений мышей, обработанных DPN, и в спинномозговых ганглиях мышей, обработанных PPT.

С помощью функциональных анализов подтвердили, что SLIT3 в большей степени влияет на ангиогенез. Результаты исследования свидетельствуют о том, что

эстрогензависимая экспрессия SLIT3 играет ключевую роль в нервно-сосудистом взаимодействии с развивающимся эндометриозным поражением.^[9]

Так как первичные причины развития эндометриоза до конца не выяснены, в качестве фона для его возникновения был рассмотрен комплекс конституционных факторов, включая иммунную системы. Проводилось исследование, целью которого было выявления Th1 и Th2 клеток, как Т-регуляторное подмножество, экспрессирующих транскрипционные факторы, в эктопическом эндометрии женщин с эндометриозом, связанным с бесплодием.

Экспрессию генов T-bet, GATA3 и Foxp3 исследовали с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в клетках эктопических образцов эндометрия 20 женщин с бесплодием, ассоциированным эндометриозом, и 20 женщин с бесплодием трубного происхождения. Наблюдалось увеличение экспрессии генов T-bet и GATA3 с преобладающим уровнем T-bet и снижение экспрессии гена Foxp3.

Выявленные изменения экспрессии данных генов свидетельствуют о дисбалансе Т-хелперных клеток типа Th1 и Th2, и о нарушении регуляторной функции Т-клеток, что может быть одной из многих причин развития эндометриоза.^[10]

Также одной из причин развития эндометриоза является изменение иммунного ответа на эктопический эндометрий, способствующее его имплантации и пролиферации. Хотя регуляторные Т-клетки (Treg) играют ключевую роль в опосредованном Т-клетками иммунном ответе и развитии иммунных реакций, их значение в развитии эндометриоза еще до конца не выяснено. В последнее время CD4⁺CD45RA⁻forkhead box 3 (Foxp3) hi T-cells, активированные Treg, были идентифицированы как функционально истинная супрессивная популяция клеток Treg.

Основываясь на этом, проводилось исследование, целью которого было установить роль Treg клеток в развитии эндометриоза. В процессе исследования три фракции Treg клеток (CD45RA⁺FoxP3^{low} resting Tregs, CD45RA⁻FoxP3^{high} effector Tregs, and CD45RA⁻FoxP3^{low} non-Tregs), полученных из аутопического и эктопического эндометрия, периферической крови (PB) и перитонеальной жидкости (PF) женщин с эндометриозом (n=27) и аутопического эндометрия, PB и PF здоровых женщин (n=28), изучали с помощью проточной цитометрии. Исследование эндометриоза в мышинной модели производилась на фоне пониженного количества Foxp3^{tm3Ayr/J} (Foxp3^{DTR}) C57BL/6 Treg клеток в их организме(n=28).

У женщин, больных эндометриозом, доля активированных Treg клеток в эктопическом и эутопическом эндометрии, но не в PB и PF, была значительно снижена по сравнению с таковой у женщин без эндометриоза. У мышей с “дефицитом” Treg клеток не только уровень воспалительных цитокинов и факторов ангиогенеза был увеличен, по сравнению такового в контрольной группе, но и наблюдалось значительное увеличение эндометриозных поражений.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что снижение количественного состава Treg клеток способствует развитию локального воспаления и, одновременно, облегчает прикрепление и рост эктопического эндометрия. ^[11]

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод, что в начальные стадии развития эндометриоза напрямую зависят от гуморальных факторов, а именно: патологическая перистальтика матки напрямую зависит от концентрации окситоцина в крови и от экспрессии рецепторов окситоцина в соединительной зоне миометрия; способность адгезировать на различных тканях организма является следствием влияния 17β -эстрадиола и экспрессии эстрогенных рецепторов на поверхности эктопических клеток эндометрия. Но при этом концентрация хорионического гонадотропина обратно пропорционально влияет на объем тканей уже сформированного эндометриозного поражения, а увеличение концентрации тех же эстрогенов напрямую влияет на прорастание сосудов в развивающийся эктопический эндометрий. От гуморальных же факторов зависит поздние стадии развития эндометриоза, так как дисбаланс между Th1 и Th2 подмножеством T-регуляторных клеток и снижение количественного состава самих T-регуляторных клеток угнетает иммунный ответ на эктопически развивающийся эндометрий.

Список литературы:

1. Gynecol Obstet Invest. 2014;78(1):1-9. doi: 10.1159/000358919. Epub 2014 May 16.
2. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018 Aug; 51:111-118. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.003. Epub 2018 Jun 15.
3. Reprod Biol Endocrinol. 2017 Jan 3;15(1):1. doi: 10.1186/s12958-016-0220-7.

4. Gynecol Obstet Invest. 2015;79(3):189-94. doi: 10.1159/000367655. Epub 2015 Feb 14.
5. J Biosci. 2017 Jun;42(2):251-263.
6. Endocrinology. 2018 Jan 1;159(1):103-118. doi: 10.1210/en.2017-00562.
7. J Physiol Pharmacol. 2017 Dec;68(6):847-858.
8. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017 Nov; 174:296-302. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.10.012. Epub 2017 Oct 12.
9. Endocrinology. 2014 Oct;155(10):4015-26. doi: 10.1210/en.2014-1086. Epub 2014 Jul 22.
10. Cent Eur J Immunol. 2018;43(1):90-96. doi: 10.5114/ceji.2018.74878. Epub 2018 Mar 30.
11. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Sep 1;102(9):3206-3217. doi: 10.1210/jc.2017-00052.