

Экспрессия маркеров апоптоза NF-κB, Bcl-2 и Caspase-8 в эндометрии при наружном генитальном эндометриозе и хроническом эндометрите

Г.И. Табеева[✉], А.В. Трегубова, А.В. Асатунова, М.Р. Думановская, А.С. Магнаева, А.А. Сметник, С.В. Павлович

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Апоптоз является одним из 12 подтипов физиологической запрограммированной гибели клетки, с помощью которого осуществляется управление клеточной популяцией, объемом ткани и гомеостазом. В эндометрии апоптоз играет особенно важную роль, поскольку слизистая оболочка тела матки подвергается ежемесячной десквамации, нуждаясь в постоянном контроле пролиферации и дифференцировки клеток, баланс между анти- и проапоптотическими факторами играет ключевую роль в циклическом ремоделировании эндометрия. В исследовании проведена оценка экспрессии таких факторов апоптоза, как Caspase-8, NF-κB транскрипционный фактор, Bcl-2, у пациенток с хроническим эндометритом – ХЭ (n=23), наружным генитальным эндометриозом – НГЭ (n=20), неизменным эндометрием (контрольная группа; n=7). Статистически значимые различия выявлены в отношении всех исследуемых маркеров ($p<0,05$). Усиление экспрессии факторов апоптоза, вероятно, демонстрирует высокую провоспалительную активность эндометрия как при ХЭ, так и при НГЭ. В случае НГЭ данный эффект более выражен на транскрипционном уровне в виде повышения экспрессии транскрипционного фактора NF-κB как в железистых, так и в стромальных клетках эндометрия. Вероятно, это обусловлено системным характером хронического воспалительного процесса. Для ХЭ, несмотря на антиапоптотическую активность Bcl-2, повышение экспрессии Caspase-8 в эндометрии, возможно, также указывает именно на преобладание активации врожденного иммунитета. Таким образом, дисбаланс про- и антиапоптотических факторов может являться одновременно индуктором цитотоксических и цитопротективных звеньев в генезе НГЭ и ХЭ, но требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, хронический эндометрит, иммуногистохимия, апоптоз, Caspase-8, транскрипционный фактор, Bcl-2

Для цитирования: Табеева Г.И., Трегубова А.В., Асатунова А.В., Думановская М.Р., Магнаева А.С., Сметник А.А., Павлович С.В. Экспрессия маркеров апоптоза NF-κB, Bcl-2 и Caspase-8 в эндометрии при наружном генитальном эндометриозе и хроническом эндометрите. Гинекология. 2023;25(2):137–142. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202003

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Expression of NF-κB, Bcl-2 and Caspase-8 apoptosis markers in endometrium in external genital endometriosis and chronic endometritis

Guzal I. Tabeeva[✉], Anna V. Tregubova, Aleksandra V. Asaturova, Madina R. Dumanovskaya, Alina S. Magnaeva, Antonina A. Smetnik, Stanislav V. Pavlovich

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Apoptosis is one of the 12 subtypes of physiological programmed cell death by which cell population, tissue volume, and homeostasis are controlled. In the endometrium, apoptosis plays a critical role since the uterus mucosa undergoes monthly desquamation, requiring constant cell proliferation and differentiation control. The balance between anti- and proapoptotic factors is crucial in cyclic endometrial remodeling. The study evaluated the expression of apoptosis factors such as Caspase-8, NF-κB transcription factor, and Bcl-2, in patients with chronic endometritis (CE, n=23), external genital endometriosis (EGE, n=20), and intact endometrium (control group; n=7). Statistically significant differences were found for all test markers ($p<0.05$). The increased expression of apoptosis factors is probably related to high endometrial pro-inflammatory activity in both CE and EGE. For EGE, this effect is more pronounced at the transcription level in the form of an increase in the expression of the transcription factor NF-κB in both glandular and stromal endometrial cells. It is probably due to the systemic nature of the chronic inflammatory process. For CE, despite the antiapoptotic activity of Bcl-2, an increase in Caspase-8 expression in the endometrium may also indicate a predominance of innate immunity activation. Thus, the imbalance of pro- and antiapoptotic factors can be an inducer of both cytotoxic and cytoprotective mechanisms of EGE and CE. However, it requires further research.

Keywords: external genital endometriosis, chronic endometritis, immunohistochemistry, apoptosis, Caspase-8, transcription factor, Bcl-2

For citation: Tabeeva GI, Tregubova AV, Asaturova AV, Dumanovskaya MR, Magnaeva AS, Smetnik AA, Pavlovich SV. Expression of NF-κB, Bcl-2 and Caspase-8 apoptosis markers in endometrium in external genital endometriosis and chronic endometritis. Gynecology. 2023;25(2):137–142. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202003

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Табеева Гюзаль Искандеровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: doctor.gttab@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1498-6520

Трегубова Анна Васильевна – мл. науч. сотр. 1-го патологоанатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_tregubova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-4601-1330

Асатунова Александра Вячеславовна – д-р мед. наук, зав. 1-м патолого-анатомическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_asaturova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-8739-5209

[✉]Guzal I. Tabeeva – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: doctor.gttab@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1498-6520

Anna V. Tregubova – Res. Assist., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_tregubova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-4601-1330

Aleksandra V. Asaturova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_asaturova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-8739-5209

Введение

Апоптоз – это физиологический процесс запрограммированной гибели клетки, представляющий собой один из механизмов управления количеством клеточных популяций, объемом тканей и их гомеостазом. Известно, что в эндометрии он осуществляет важную регулируемую функцию, влияя на клеточную пролиферацию и дифференцировку. А баланс между анти- и проапоптотическими факторами принимает участие в циклическом ремоделировании эндометрия. Согласно данным литературы, в норме наибольшая апоптотическая активность в эндометрии отмечена в позднюю секреторную фазу и во время менструации [1]. Это приводит к элиминации клеток функционального слоя эндометрия, регуляции иммунного ответа без развития патологической воспалительной реакции и в дальнейшем – к циклической активации пролиферации клеток базального слоя.

Согласно ряду исследований изменение экспрессии регуляторов внешнего (рецепторного) и внутреннего (митохондриального) путей активации апоптоза в эндометрии обнаружено при различной патологии женской репродуктивной системы. Нарушение апоптоза является одним из патогенетических звеньев хронического воспаления, лежащего в основе таких заболеваний, как эндометриоз и хронический эндометрит (ХЭ). Кроме того, ХЭ чаще гистологически верифицируется у женщин с эндометриозом, чем без него (38,5 и 14,1%; $p < 0,001$ соответственно), что клинически проявляется аномальными маточными кровотечениями и репродуктивными нарушениями [2]. Результатами ряда исследований продемонстрировано снижение апоптотической активности клеток эутопического эндометрия при эндометриозе, чем авторы объясняют аномальное выживание клеток в эктопических очагах [3–6]. Тем не менее в литературе малочисленные данные исследований, касающиеся активности факторов апоптоза при ХЭ, довольно разноречивы. Часть из них выявила изменения экспрессии генов факторов, регулирующих апоптоз, свидетельствующие о снижении его активности [7, 8].

В то же время экспериментально выявлено, что как патогенные (pathogen-associated molecular pattern), так и эндогенные молекулы (damage-associated molecular pattern) могут способствовать активации не только анти-, но и проапоптотических факторов, способствуя поддержанию воспалительного процесса при различных заболеваниях, в том числе ХЭ [9, 10]. Кроме того, в литературе отсутствуют сравнительные исследования, изучающие апоптоз при эндометриозе и ХЭ.

В связи с этим **целью данной работы** явилось изучение особенностей регуляции апоптоза в эндометрии женщин с ХЭ и наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) на основе изучения экспрессии таких его регуляторов, как транскрипционный фактор (NF- κ B), Bcl-2 и Caspase-8.

Материалы и методы

Материалом для настоящего ретроспективного исследования послужили образцы эндометрия женщин с подтвержденным гистологическим методом НГЭ ($n=23$) и ХЭ ($n=20$). Для контроля таким же методом отобрано 7 образцов нормального эндометрия женщин, прооперированных по поводу цистаденом яичников. Гистопрепараты эндометрия получены при раздельном диагностическом выскабливании матки или пайпель-аспирации в пролиферативную фазу менструального цикла (8–11-й день) в процессе обследования пациенток в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» (всего $n=50$). У всех женщин отмечен регулярный ритм менструации; гормональные и антибактериальные препараты в течение 3 мес, предшествующих забору материала, ни одна из них не получала. Возраст женщин всех 3 групп сопоставим между собой. Медиана возраста пациенток с НГЭ составила 33,5 (Q–Q3 – 26–45), ХЭ – 35 (27–43), женщин группы контроля – 34 (27–45) года. Показанием для проведения хирургического вмешательства лапароскопическим в сочетании с гистероскопическим доступом больным с подозрением на НГЭ в 17,4% (4/23) случаев явилось бесплодие, в 82,6% (19/23) – болевой синдром. Показанием для проведения биопсии эндометрия у больных с подозрением на ХЭ путем гистероскопии или пайпель-аспирации явились аномальные маточные кровотечения по типу межменструальных в 35% (7/20), бесплодие – в 60% (12/20), невынашивание беременности – в 5% (1/20) случаев. Гистологическое исследование проводилось традиционным способом. Диагноз ХЭ установлен на основании выявления диагностических маркеров – наличия 5 и более плазматических клеток [11]. Наличие очагов НГЭ у больных ХЭ исключено при проведении магнитно-резонансной томографии органов малого таза. В подавляющем большинстве случаев (82,6%) в биоптатах эндометрия группы женщин с НГЭ выявлены лимфоидная инфильтрация, очаговый склероз и фиброзные изменения стромы, гиперплазия базального слоя, в остальных 17,4% (4/23) случаев – ХЭ.

Все образцы ткани подвергались обработке согласно стандартному гистологическому протоколу. Гистологическое исследование биоптатов яичников выполняли в 1-м патологоанатомическом отделении (заведующая отделением – доктор медицинских наук А.В. Асатурова) ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» с помощью микроскопа Leica DM 3000 (Leica, Германия). Иммуногистохимическое исследование проведено с использованием биомаркеров HNF-beta 1 (клон ab187744, разведение 1:100, Abcam, США), Bcl-2 (клон 124, RTU, Cell Marque, США), Caspase-8 (клон ab4052, разведение 1:100 Abcam, США). Все препараты оцифрованы с помощью сканирующего микроскопа Aperio AT2 (Leica, Германия). Подсчет экспрессии осуществлялся количественным методом с использованием программного обеспечения ImageJ (открытый доступ), вычисление интенсивности экспрессии оценивалось с помощью определения

Думановская Мадина Равиленовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: dumanovskaya@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7286-6047

Магнаева Алина Станиславовна – мл. науч. сотр. 1-го патологоанатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: alinamagnaeva03@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5223-9767

Сметник Антонина Александровна – канд. мед. наук, зав. отд-нием гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_smetnik@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-0627-3902

Павлович Станислав Владиславович – канд. мед. наук, ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: s_pavlovich@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-1313-7079

Madina R. Dumanovskaya – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: dumanovskaya@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7286-6047

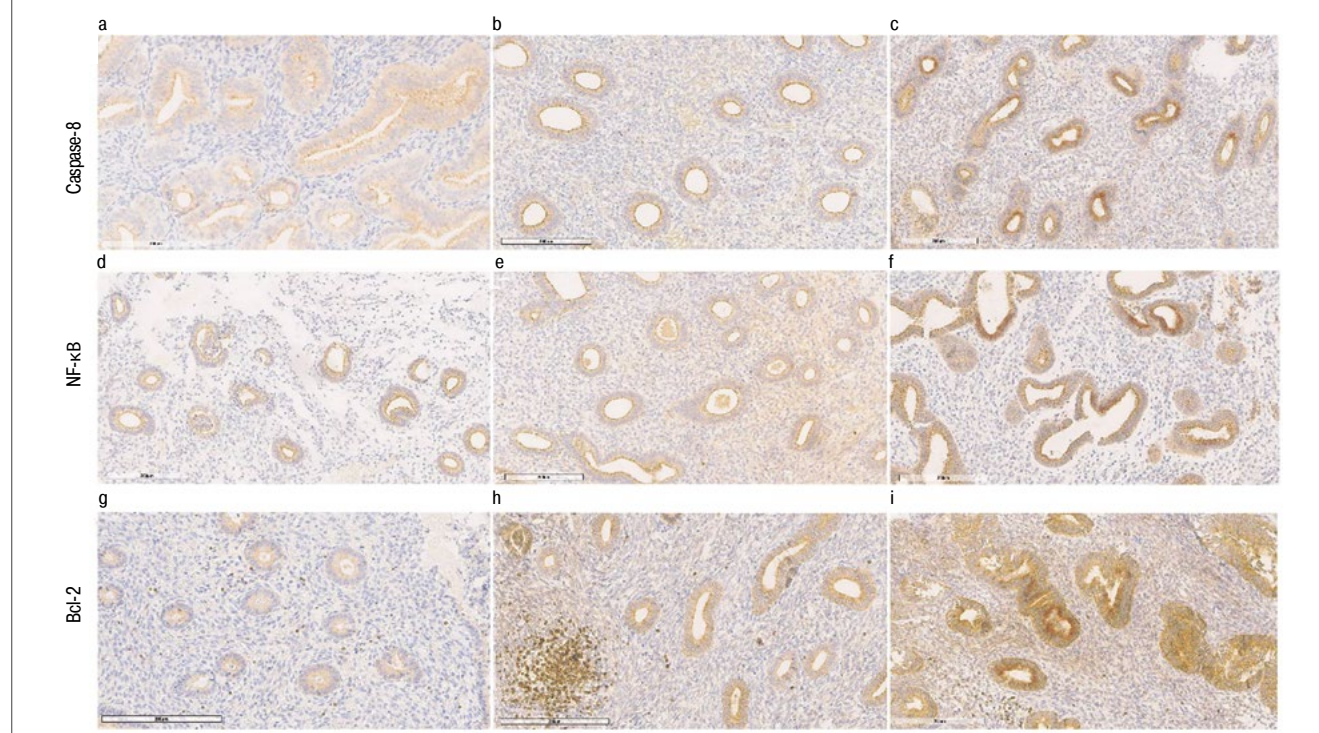
Alina S. Magnaeva – Res. Assist., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: alinamagnaeva03@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5223-9767

Antonina A. Smetnik – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_smetnik@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-0627-3902

Stanislav V. Pavlovich – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: s_pavlovich@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-1313-7079

Таблица 1. Экспрессия NF-κB, Bcl-2, Caspase-8 в стромальных клетках и клетках железистого эпителия эндометрия в группе больных ХЭ и НГЭ и контрольной группе**Table 1. Expression of transcription factor (NF-κB), Bcl-2, Caspase-8 in stromal cells and cells of the glandular epithelium of the endometrium in patients with chronic endometritis, external genital endometriosis, and control group**

Маркеры	Эндометрий, группа контроля		ХЭ		НГЭ		p-value
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
Caspase-8, железы	0,113	0,0935–0,169	0,326	0,113–0,445	0,101	0,091–0,142	0,023
Caspase-8, строма	0,060	0,0435–0,069	0,133	0,066–0,218	0,056	0,050–0,065	0,009
NF-κB, железы	0,384	0,374–0,411	0,442	0,405–0,524	0,472	0,422–0,494	0,043
NF-κB, строма	0,248	0,184–0,263	0,311	0,272–0,348	0,307	0,250–0,362	0,022
Bcl-2, железы	0,098	0,089–0,153	0,142	0,123–0,186	0,104	0,091–0,114	<0,001
Bcl-2, строма	0,052	0,047–0,065	0,061	0,056–0,077	0,053	0,043–0,065	0,02

Рис. 1. Иммунофенотипическая картина эндометрия у пациенток, включенных в исследование: a, d, g – группа контроля; b, e, h – ХЭ; c, f, i – НГЭ, ×100.**Fig. 1. Immunophenotypic pattern of the endometrium in study patients: a, d, g – control group; b, e, h – chronic endometritis; c, f, i – external genital endometriosis, ×100.**

оптической плотности и измерялось в условных единицах от 0 до 255 (рис. 1).

Статистический анализ

Для статистического анализа мы использовали медиану (Me), квантили (Q1–Q3) и критерий Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони. С помощью критерия Шапиро–Уилка установлено, что различия распределения изучаемых выборок и нормального распределения статистически значимы ($p < 0,05$), следовательно, признается ненормальное распределение данных.

Результаты

Результаты исследования продемонстрировали экспрессию исследуемых факторов апоптоза (NF-κB, Bcl-2, Caspase-8) в железистом эпителии и стромальных клетках эндометрия.

Экспрессия Caspase-8

При сравнении уровня экспрессии Caspase-8 в железистом эпителии и стромальных клетках эндометрия па-

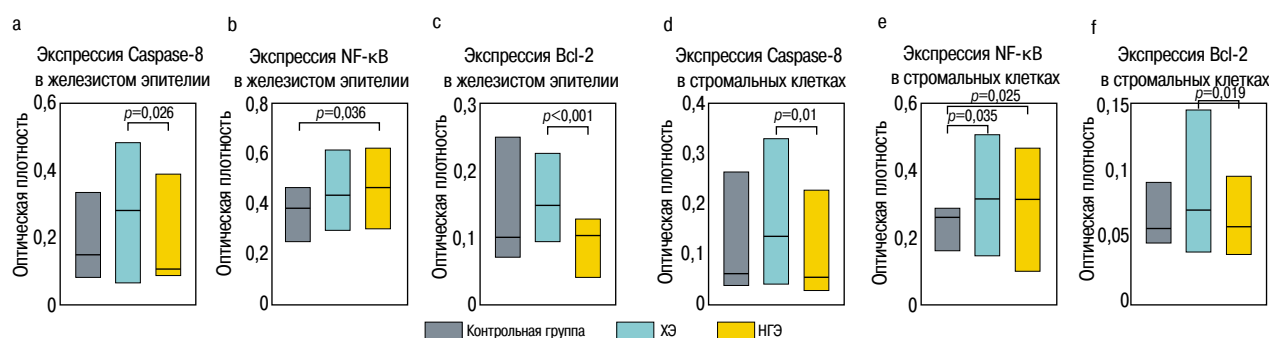
циенток исследуемых групп установлены статистически значимые различия ($p = 0,023$ и $p = 0,009$ соответственно); см. рис. 1, a–c, табл. 1. При попарном сравнении групп установлено, что экспрессия в железистом эпителии и стромальных клетках в группе ХЭ оказалась значимо выше по сравнению с группой НГЭ ($p = 0,026$ и $p = 0,01$ соответственно); рис. 2, a, d.

Экспрессия NF-κB

При сравнении уровня экспрессии NF-κB в железистом эпителии и стромальных клетках эндометрия пациенток исследуемых групп установлены статистически значимые различия ($p = 0,043$ и $p = 0,022$ соответственно); см. рис. 1, d–f, табл. 1. При попарном сравнении групп установлено, что экспрессия в железистом эпителии эндометрия пациенток с НГЭ оказалась значимо выше по сравнению с нормальным эндометрием группы контроля ($p = 0,036$). Также отмечалась повышенная экспрессия в стромальных клетках эндометрия пациенток с ХЭ и НГЭ по сравнению с нормальным эндометрием группы контроля ($p = 0,035$ и $p = 0,025$ соответственно); рис. 2, b, e.

Рис. 2. «Плавающие» гистограммы демонстрируют диапазон экспрессии Caspase-8, NF-κB и Bcl-2 в стромальных клетках и клетках железистого эпителия эндометрия пациенток исследуемых групп.

Fig. 2. Floating column charts show the range of Caspase-8, NF-κB and Bcl-2 expression in stromal cells and glandular epithelium of the endometrium of study patients.



Экспрессия Bcl-2

При сравнении уровня экспрессии Bcl-2 в железистом эпителии и стромальных клетках эндометрия пациенток исследуемых групп установлены статистически значимые различия ($p<0,001$ и $p=0,02$ соответственно); см. рис. 1, g–i, табл. 1. При попарном сравнении групп установлено, что экспрессия как в железистом эпителии, так и в стромальных клетках в группе ХЭ оказалась значимо выше по сравнению с группой НГЭ ($p<0,001$ и $p=0,019$ соответственно); рис. 2, c, f.

Обсуждение

Согласно данным литературы факторы, регулирующие апоптоз, экспрессируются как в железистых, так и стромальных клетках эндометрия [12]. Результатами настоящего исследования также продемонстрирована экспрессия исследуемых факторов (NF-κB, Bcl-2, Caspase-8) в обоих компартментах эндометрия, статистически более выраженная в железистом эпителии как в группе контроля, так и в группе ХЭ и НГЭ [1, 13].

На транскрипционном уровне на активность про- и антиапоптотических факторов оказывает влияние NF-κB. Повышение экспрессии белков семейства NF-κB в эндометрии отмечено в секреторной фазе и в период имплантации. При снижении уровня прогестерона NF-κB участвует в запуске провоспалительных событий в эндометрии, влияя на активность литических ферментов и продукцию матриксных металлопротеиназ, связанных с менструацией [14]. Одним из основных регуляторов клеточной гибели является внутриклеточный белковый фактор Bcl-2. Свое антиапоптотическое действие он реализует путем контроля проницаемости мембраны митохондрий, подавляя аномальное высвобождение кальция из эндоплазматической сети. Ингибируя выброс цитохрома C через мембранные каналы, а также непосредственно связывая его, Bcl-2 предотвращает активацию каспаз (внутренний путь регуляции апоптоза) [15, 16]. Экспрессия Bcl-2 изменяется в клетках эндометрия под действием как NF-κB, так и других факторов транскрипции (P-53, RB-1, APC и др.), половых стероидов, претерпевая циклические изменения. При этом максимальных значений экспрессия Bcl-2 в железистых клетках эндометрия достигает к концу пролиферативной фазы, снижаясь до минимальных к концу секреторной фазы и в период менструации [1, 17, 18]. Так, одна из функций Bcl-2 в эндометрии заключается в ингибировании апоптоза во время фазы пролиферации [19].

Каспазы являются ключевыми медиаторами запрограммированной гибели клеток. Процесс активации ферментов

начинается с включения каспаз-индукторов апоптоза. Среди них Caspase-8, цитозольная протеаза, принимает участие как во внутреннем (митохондриальном), так и во внешнем (мембранном) пути его регуляции [20, 21]. Взаимодействие каспаз и преапоптотических белков семейства Bcl-2 приводит к расщеплению и инактивации клеточных белковых структур, что влечет за собой гибель клетки.

В литературе много исследований, направленных на изучение особенностей изменения апоптоза при различных патологиях, ассоциированных с пролиферативными, аутоиммунными и воспалительными процессами. Наиболее распространенными в гинекологии заболеваниями, в основе которых лежит хроническое воспаление, и часто взаимосвязанными друг с другом являются эндометриоз и ХЭ. В ранее проведенных работах у больных НГЭ верификация ХЭ по результатам гистологического исследования наблюдалась в 24,4–38,5% случаев [2, 22]. В ходе выполнения настоящего исследования данный показатель составил 17,4%.

Результаты сравнительного анализа представленной работы свидетельствуют об aberrантной экспрессии всех исследованных факторов в эндометрии группы женщин с ХЭ и NF-κB – в группе с НГЭ. Иммуногистохимический анализ продемонстрировал идентичное повышение экспрессии NF-κB в стромальных клетках в пролиферативной фазе менструального цикла изучаемых групп по сравнению с группой контроля. В то же время при НГЭ в железистых клетках эндометрия экспрессия NF-κB достоверно более выражена, чем в группах ХЭ и контроля. Являясь центральным звеном в патогенезе хронических воспалительных и аутоиммунных процессов, NF-κB способен активироваться как через фосфорилирование своей субъединицы – p65 (МАРК путь), так и под воздействием внутри- и внеклеточных факторов экзогенного и эндогенного происхождения (цитокинов, факторов роста, вирусов, липополисахаридов бактерий). При выходе из цитоплазмы в ядро клетки он связывается с промоторами генов воспаления (COX-2, iNOS, фактор некроза опухоли α, интерлейкин – ИЛ-1, ИЛ-6 и т.д.), апоптоза, способствуя их активации [23].

Согласно данным литературы при НГЭ и ХЭ повышение транскрипции NF-κB, изменение экспрессии матриксных металлопротеиназ происходит посредством взаимодействия эндогенных лигандов с Toll-подобными рецепторами (TLR), что приводит к активации иммунной системы [22, 24]. Совпадая с полученными нами данными, в исследовании F. Wang и соавт. иммуногистохимическая оценка экспрессии NF-κB при НГЭ показала высокие значения в

железистых клетках эктопического и эутопического эндометрия по сравнению с нормальным эндометрием группы контроля (пролиферативная фаза). При этом максимальные показатели характерны для эндометриоидных гетеротопий [25]. В исследовании отечественных авторов также показано повышение экспрессии белка p65, NF-κB и фактора некроза опухоли α в эндометрии пролиферативной фазы менструального цикла больных аденомиозом по сравнению с группой контроля [26]. Л.Ф. Зайнетдиновой и соавт. выявлено, что у больных ХЭ и НГЭ I–II стадии распространения NF-κB более значительно повышен при наличии генитальной инфекции и уреаплазмы. Предполагается, что инфекционные агенты активируют экспрессию генов иммунного ответа, направленного на элиминацию возбудителей [27].

Следует отметить, что в литературе обсуждаются механизмы влияния как существующих (агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона), так и новых экспериментальных терапевтических стратегий лечения эндометриоза, которые во многом реализуют свой потенциал через ингибирование NF-κB [28]. Существуют также данные, демонстрирующие снижение экспрессии мРНК NF-κB в поздней секреторной фазе у больных НГЭ по сравнению с контролем при отсутствии значительных циклических изменений в остальные фазы менструального цикла [29]. Несмотря на повышенную активность основного транскрипционного фактора апоптоза, активность Bcl-2 и Caspase-8 при НГЭ достоверно не отличалась от группы контроля.

В то же время в эндометрии больных ХЭ наблюдалась функциональная разнонаправленная активность факторов Bcl-2 и Caspase-8. Несмотря на повышение экспрессии антиапоптотического фактора Bcl-2, показатель экспрессии Caspase-8 также оказался высоким по сравнению с группой НГЭ и контроля. Данные литературы подтверждают сверхэкспрессию как гена Bcl-2, так и самого фактора в эндометрии при ХЭ [30, 31]. Такими изменениями авторы объясняют высокую выживаемость и устойчивость клеток эндометрия к апоптозу при ХЭ и рассматривают их в качестве возможного механизма аномальной пролиферации с формированием микрополипов (менее 1 мм), часто характерных для этой патологии [5, 32, 33].

Несмотря на традиционно закономерное для апоптоза снижение активности Caspase-8, что выявлено в эндометрии больных ХЭ в работе С. Di Pietro и соавт. [7], в настоящем исследовании определены противоположные изменения экспрессии данного фермента.

Серией недавних исследований доказаны противоречивые эффекты Caspase-8 в патогенезе воспалительных заболеваний, что, вероятно, зависит как от регулирующих ее стимулов, так и видов клеток организма [34–36].

Наряду с более изученными противовоспалительными эффектами, направленными на активацию апоптоза, подавление некроптоза (программируемая некротическая гибель клетки) и сборки инфламмосомного комплекса NLRP3, ингибирование гена RIG-I (ген I, индуцируемый ретиновой кислотой) путем расщепления фермента RIPK1 (рецептор-взаимодействующая протеинкиназа 1) и подавления NF-κB, изучено противоположное действие Caspase-8. В условиях клеточного стресса, дисфункции эндоплазматической сети, определенного типа возбудителя Caspase-8 может напрямую стимулировать активацию ИЛ-1β, гасдермина D, способствуя пироптозу, также и через активацию TLR-стимулированной экспрессии NF-κB [8].

Оценка экспрессии факторов апоптоза, вероятно, демонстрирует высокую провоспалительную активность эндометрия как при ХЭ, так и при НГЭ. В случае НГЭ данный

эффект более выражен на транскрипционном уровне в виде повышения экспрессии NF-κB как в железистых, так и в стромальных клетках эндометрия. Вероятно, это обусловлено системным характером хронического воспалительного процесса. Для ХЭ, несмотря на антиапоптотическую активность Bcl-2, повышение экспрессии Caspase-8 в эндометрии, возможно, также указывает именно на преобладание активации врожденного иммунитета. Таким образом, дисбаланс про- и антиапоптотических факторов может являться одновременно индуктором цитотоксических и цитопротективных звеньев в генезе таких заболеваний женской репродуктивной системы, как эндометриоз и ХЭ, но требует дальнейшего изучения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» (№122020900125-8).

Funding source. The work was performed within the framework of the state task of the Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (№122020900125-8).

Литература/References

1. Vaskivuo TE, Stenbäck F, Karhumaa P, et al. Apoptosis and apoptosis-related proteins in human endometrium. *Mol Cell Endocrinol.* 2000;165(1-2):75-83. DOI:10.1016/S0303-7207(00)00261-6
2. Cicinelli E, Trojano G, Mastromauro M, et al. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link. *Fertil Steril.* 2017;108(2):289-95.e1. DOI:10.1016/j.fertnstert.2017.05
3. Meresman GF, Vighi S, Buquet RA, et al. Apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2000;74(4):760-6. DOI:10.1016/S0015-0282(00)01522-3
4. Watanabe H, Kanzaki H, Narukawa S, et al. Bcl-2 and Fas expression in eutopic and ectopic human endometrium during the menstrual cycle in relation to endometrial cell apoptosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176(2):360-8. DOI:10.1016/S0002-9378(97)70499-X
5. Кондратьева П.Г., Соколов Д.И., Ярмолинская М.И., и др. Апоптоз при наружном генитальном эндометриозе (обзор литературы). *Вестник Санкт-Петербургского университета.* 2009;11(4):213-21 [Kondrat'eva PG, Sokolov DI, Iarmolinskaia MI, et al. Apoptoz pri naruzhnom genital'nom endometrioze (obzor literatury). *Vestnik Sankt-peterburgskogo universiteta.* 2009;11(4):213-21 (in Russian)].
6. Гришкина А.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., и др. Морфологические изменения и особенности экспрессии факторов апоптоза в эндометрии женщин с бесплодием, обусловленным эндометриозом. *Современные проблемы науки и образования.* 2019;5 [Grishkina AA,

- Chistyakova GN, Remizova II, et al. Morphological changes and features of the expression of the apoptosis factors in endometrium from women with endometriosis-associated infertility. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniia*. 2019;5 (in Russian)].
7. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR, et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2013;69(5):509-17. DOI:10.1111/aji.12076
 8. Han JH, Park J, Kang TB, Lee KH. Regulation of Caspase-8 Activity at the Crossroads of Pro-Inflammation and Anti-Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3318. DOI:10.3390/ijms22073318
 9. Wan FC, Zhang C, Jin Q, et al. Protective effects of astaxanthin on lipopolysaccharide-induced inflammation in bovine endometrial epithelial cells. *Biol Reprod*. 2020;102(2):339-47. DOI:10.1093/biolre/iox187
 10. Kelly P, Meade KG, O'Farrelly C. Non-canonical Inflammasome-Mediated IL-1 β Production by Primary Endometrial Epithelial and Stromal Fibroblast Cells Is NLRP3 and Caspase-4 Dependent. *Front Immunol*. 2019;10:102. DOI:10.3389/fimmu.2019.00102
 11. Margulies SL, Dhingra I, Flores V, et al. The Diagnostic Criteria for Chronic Endometritis: A Survey of Pathologists. *Int J Gynecol Pathol*. 2021;40(6):556-62. DOI:10.1097/PGP.0000000000000737
 12. Rotello RJ, Lieberman RC, Lepoff RB, Gerschenson LE. Characterization of uterine epithelium apoptotic cell death kinetics and regulation by progesterone and RU 486. *Am J Pathol*. 1992;140(2):449-56.
 13. Ponce C, Torres M, Galleguillos C, et al. Nuclear factor kappa-B pathway and interleukin-6 are affected in eutopic endometrium of women with endometriosis. *Reproduction*. 2009;137(4):727-37. DOI:10.1530/REP-08-0407
 14. King AE, Critchley HO, Kelly RW. The NF-kappaB pathway in human endometrium and first trimester decidua. *Mol Hum Reprod*. 2001;7(2):175-83. DOI:10.1093/molehr/7.2.175
 15. Lam M, Dubyak G, Chen L, et al. Evidence that BCL-2 represses apoptosis by regulating endoplasmic reticulum-associated Ca²⁺ fluxes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(14):6569-73. DOI:10.1073/pnas.91.14.6569
 16. Kang Q, Zou H, Yang X, et al. Characterization and prognostic significance of mortalin, Bcl-2 and Bax in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncol Lett*. 2018;15(2):2161-8. DOI:10.3892/ol.2017.7570
 17. Henriques S, Silva E, Cruz S, et al. Oestrous cycle-dependent expression of Fas and Bcl2 family gene products in normal canine endometrium. *Reprod Fertil. Dev*. 2015;28(9):1307-17. DOI:10.1071/RD14245
 18. Otsuki Y. Apoptosis in human endometrium: apoptotic detection methods and signaling. *Med Electron Microsc*. 2001;34(3):166-73. DOI:10.1007/s007950100011
 19. Otsuki Y, Misaki O, Sugimoto O, et al. Cyclic bcl-2 gene expression in human uterine endometrium during menstrual cycle. *Lancet*. 1994;344(8914):28-9. DOI:10.1016/s0140-6736(94)91051-0
 20. Wang S, El-Deiry WS. TRAIL and apoptosis induction by TNF-family death receptors. *Oncogene*. 2003;22(53):8628-33. DOI:10.1038/sj.onc.1207232
 21. Atasoy P, Bozdoğan O, Ereku S, et al. Fas-mediated pathway and apoptosis in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium. *Gynecol. Oncol*. 2003;91(2):309-17. DOI:10.1016/s0090-8258(03)00411-6
 22. Qiao X, Wu L, Liu D, et al. Existence of chronic endometritis and its influence on pregnancy outcomes in infertile women with minimal/mild endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;160(2):628-34. DOI:10.1002/ijgo.14326
 23. González-Ramos R, Defrère S, Devoto L. Nuclear factor-kappaB: a main regulator of inflammation and cell survival in endometriosis pathophysiology. *Fertil Steril*. 2012;98(3):520-8. DOI:10.1016/j.fertnstert.2012.06.021
 24. Turner ML, Cronin JG, Healey GD, Sheldon IM. Epithelial and stromal cells of bovine endometrium have roles in innate immunity and initiate inflammatory responses to bacterial lipopeptides in vitro via Toll-like receptors TLR2, TLR1, and TLR6. *Endocrinology*. 2014;155(4):1453-65. DOI:10.1210/en.2013-1822
 25. Wang F, He YL, Peng DX, Liu MB. Expressions of nuclear factor-kappaB and intercellular adhesion molecule-1 in endometriosis. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2005;25(6):703-5.
 26. Косарева П.В., Трясина Е.Н., Самоделькин Е.И. Изучение иммуногистохимической экспрессии отдельных про- и антиапоптотических факторов в эндометрии пациенток с аденомиозом. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2018;10(3):56-63 [Kosareva PV, Tryastina EN, Samodelkin EI. The study of immunohistochemical expression of certain pro- and antiapoptotic factors in endometrium of patients with adenomiosis. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2018;10(3):56-63 (in Russian)]. DOI:10.22328/2077-9828-2018-10-3-56-63
 27. Зайнетдинова Л.Ф., Коряушкина А.В., Телешева Л.Ф., Сычугов Г.В. Особенности процессов клеточного обновления в эутопическом эндометрии у женщин с наружным генитальным эндометриозом и хроническим эндометритом. *Уральский медицинский журнал*. 2020;3(186):71-7 [Zaynetdinova LF, Koryaushkina AV, Telesheva LF, Sychugov GV. Peculiarities of cellular update processes in eutopic endometrium in women with external genital endometriosis and chronic endometritis. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2020;3(186):71-7 (in Russian)].
 28. Kaponis A, Iwabe T, Taniguchi F, et al. The role of NF-kappaB in endometriosis. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2012;4(4):1213-34. DOI:10.2741/s327
 29. Ponce C, Torres M, Galleguillos C, et al. Nuclear factor kappaB pathway and interleukin-6 are affected in eutopic endometrium of women with endometriosis. *Reproduction*. 2009;137(4):727-37. DOI:10.1530/REP-08-0407
 30. Mohamed AAA, Yang D, Liu S, et al. Endoplasmic reticulum stress is involved in lipopolysaccharide-induced inflammatory response and apoptosis in goat endometrial stromal cells. *Mol Reprod Dev*. 2019;86(7):908-21. DOI:10.1002/mrd.23152
 31. Vatansever HS, Lacin S, Ozbilgin MK. Changed Bcl:Bax ratio in endometrium of patients with unexplained infertility. *Acta Histochem*. 2005;107(5):345-55. DOI:10.1016/j.acthis.2005.06.012
 32. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, et al. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005;12(6):514-8. DOI:10.1016/j.jmig.2005.07.394
 33. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril*. 2008;89(3):677-84. DOI:10.1016/j.fertnstert.2007.03.074
 34. Sarhan J, Liu BC, Muendlein HI, et al. Caspase-8 induces cleavage of gasdermin D to elicit pyroptosis during Yersinia infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(46):E10888-97. DOI:10.1073/pnas.1809548115
 35. Schwarzer R, Jiao H, Wachsmuth L, et al. FADD and Caspase-8 Regulate Gut Homeostasis and Inflammation by Controlling MLKL- and GSDMD-Mediated Death of Intestinal Epithelial Cells. *Immunity*. 2020;52(6):978-93.e6. DOI:10.1016/j.immuni.2020.04.002
 36. Tummers B, Mari L, Guy CS, et al. Caspase-8-Dependent Inflammatory Responses Are Controlled by Its Adaptor, FADD, and Necroptosis. *Immunity*. 2020;52(6):994-1006.e8. DOI:10.1016/j.immuni.2020.04.010

Статья поступила в редакцию /

The article received:

26.09.2022

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

22.02.2023