

Хронический эндометрит. Местные прооксидантные, антиоксидантные и иммунометаболические нарушения

О.А. Гизингер^{✉1}, Ю.А. Сорокин², В.Е. Радзинский¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

²АО «Группа компаний «Медси»», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Определить локальные особенности процессов липопероксидации, антиоксидантной защиты, состояния матриксных металлопротеиназ при хроническом эндометрите (ХЭ).

Материалы и методы. Обследованы 80 женщин в возрасте 29,33±6,71 года (min-max [24–36]) с гистологически и иммуногистохимически подтвержденным ХЭ и репродуктивными потерями в анамнезе (1-я группа). Контрольную группу составили 30 пациенток без подтвержденного результатами гистохимического исследования ХЭ и отсутствием репродуктивных потерь в анамнезе, страдающих бесплодием трубно-перитонеального генеза в возрасте 30,11±6,9 года (min-max [24–37]; 2-я группа). Всем 110 пациенткам проведена трансвагинальная эхография органов малого таза, выполнено гистологическое, иммуногистохимическое исследование проб эндометрия. Проанализирована активность факторов липопероксидации: первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов в гептановой и изопропанольной фракциях аспирата полости матки, ферментов антиоксидантной системы (супероксиддисмутаза, каталазы, глутатионпероксидаза, дезоксирибонуклеаза I – ДНКазы) спектрофотометрическим методом, состояние матриксных металлопротеиназ-2, -9 изучено с помощью проточной флуориметрии.

Результаты. У пациенток 1-й группы по данным трансвагинальной эхографии органов малого таза М-эхо – 6,29±1,22 мм, 2-й группы – 9,10±1,15 мм. При ХЭ выявлено нарушение прооксидантных и активности антиоксидантных факторов в эндометрии у женщин с ХЭ и репродуктивными потерями в анамнезе. В гептановой фракции фенольного экстракта концентрация первичных продуктов перекисного окисления липидов (диеновых конъюгатов) оказалась на 12,98% выше, чем в контроле, содержание вторичных продуктов перекисного окисления липидов (кетодиенов) – выше на 15,45%, конъюгированных триенов – на 18,67% выше значений в контрольной группе, что свидетельствует об усилении перекисного окисления липидов мембран клеток эндометрия при ХЭ. В изопропанольной фазе производится детекция продуктов липопероксидации ацильных остатков фосфолипидов. В изопропанольной фракции липидного экстракта количество диеновых конъюгатов оказалось выше, кетодиенов – на 24,32% и конъюгированных триенов – на 26,14%. Зарегистрировано повышение активности ферментов супероксиддисмутаза на 23,98%, каталазы – на 14,34%, глутатионпероксидазы – на 12,39%, ДНКазы – в 2,9 раза относительно показателей 2-й группы.

Заключение. ХЭ сопровождается изменениями в системе прооксидантных и антиоксидантных факторов, содержания продуктов тканевого ремоделирования. Усиление лейкоцитарной инфильтрации, нарушение баланса первичных, вторичных и конечных продуктов липопероксидации, ферментов супероксиддисмутаза, каталазы, глутатионпероксидазы, ДНКазы, экспрессии матриксных металлопротеиназ-2, -9 – патогенетические изменения, лежащие в основе оксидативного стресса в эндометрии.

Ключевые слова: хронический эндометрит, эндометрий, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, дезоксирибонуклеаза I, матриксные металлопротеиназы-2, -9

Для цитирования: Гизингер О.А., Сорокин Ю.А., Радзинский В.Е. Хронический эндометрит. Местные прооксидантные, антиоксидантные и иммунометаболические нарушения. Гинекология. 2024;26(2):165–170. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202800

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г

Актуальность исследования патогенетических изменений при хроническом эндометрите (ХЭ) обусловлена тем, что данная патология негативно сказывается на репродуктивном здоровье женщин, является важнейшей медицинской и социальной проблемой. Воспалительный процесс в эндометрии сопровождается оксидативным стрессом, на фоне которого регистрируется дисбаланс факторов прооксидантной и антиоксидантной защиты [1]. Гипоксия тканей, нарушение активности ферментов антиоксидантной защиты при избытке факторов липопероксидации способствуют запуску воспалительных реакций и синтезу провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ)-1, 6. При ХЭ имеет место цепь патогенетических событий, которые приводят к нарушению имплантации плодного яйца и проблемам с зачатием [2]. На молекулярном

уровне гипоксия тканей эндометрия приводит к нарушению процесса окислительного фосфорилирования на уровне мембран митохондрий, которое снижает количество аденозинтрифосфата (АТФ) – вещества, критически важного для реализации метаболических процессов в клетках эндометрия [3], уменьшает индукцию молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1, способствующих направленной миграции нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов к месту воспаления. Недостаток АТФ ведет к нарушению работы Ca²⁺-зависимых аденозинтрифосфатаз, дезоксирибонуклеаз, накоплению внутриклеточного кальция, инициирует запуск внутриклеточных воспалительных каскадов, гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, усиление выработки активных форм кислорода (АФК) [4]. Роль АФК состоит в присоединении электронов к кислороду в ходе перекисного окисления

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гизингер Оксана Анатольевна – д-р биол. наук, проф., каф. микробиологии им. В.С. Киктенко Медицинского института. ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: OGizinger@gmail.com

Сорокин Юрий Александрович – рук. центра репродуктивного здоровья Консультативно-диагностического центра «Медси» на Солянке АО «ГК «Медси». E-mail: Sorokin.YuA@medsigroup.ru

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru

[✉]Oksana A. Gizinger – D. Sci. (Biol.), Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia. E-mail: OGizinger@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9302-0155

Yury A. Sorokin – Head of the Center for Reproductive Health, Medsi group JSC. E-mail: Sorokin.YuA@medsigroup.ru; ORCID: 0000-0001-9305-323X

Viktor E. Radzinskiy – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1101-4419

Chronic endometritis. Local prooxidant, antioxidant and immunometabolic disorders. An open-label, prospective, randomized study

Oksana A. Gizinger^{✉1}, Yury A. Sorokin², Viktor E. Radzinskiy¹

¹Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Medsi group JSC, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To determine local features of lipoperoxidation processes, antioxidant defense, state of matrix metalloproteinases in chronic endometritis.

Materials and methods. Eighty women aged 29.33±6.71 (min-max [24–36]) with histologically and immunohistochemically confirmed chronic endometritis and a history of reproductive losses were examined (group 1). The control group consisted of 30 patients without chronic endometritis confirmed by the results of a histochemical study and no history of reproductive losses, suffering from infertility of tubal-peritoneal origin at the age of 30.11±6.9 years (min-max [24–37]; group 2). All 130 patients underwent transvaginal echography of the pelvic organs, and histological and immunohistochemical examination of endometrial samples was performed. The activity of lipid peroxidation factors was analyzed: primary, secondary and final products of lipid peroxidation in heptane and isopropanol fractions of uterine cavity aspirate, enzymes of the antioxidant system: superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, deoxyribonuclease I (DNase), by spectrophotometric method, remodeling factors – matrix metalloproteinases MMP-2, -9 by flow fluorimetry.

Results. In patients of group 1, according to transvaginal echography of the pelvic organs, M-echo was 6.29±1.22 mm, in group 2 – 9.10±1.15 mm. In chronic endometritis, disruption of pro-oxidant and activity of antioxidant factors in the endometrium in women with chronic endometritis and a history of reproductive losses. In the heptane fraction of the phenolic extract, the concentration of primary products of lipid peroxidation (diene conjugates) was 12.98% higher than in the control, the content of secondary products of lipid peroxidation (ketodienes) was higher by 15.45%, conjugated trienes by 18.67% higher than the values in the control group, which indicates increased lipid peroxidation of endometrial cell membranes during CE. In the isopropanol phase, the products of lipid peroxidation of phospholipid acyl residues are detected. In the isopropanol fraction of the lipid extract, the amount of diene conjugates was higher, ketodienes by 24.32% and conjugated trienes by 26.14%. An increase in the activity of the enzymes superoxide dismutase by 23.98%, catalase by 14.34%, glutathione peroxidase by 12.39%, and DNase by 2.9 times was recorded compared to the indicators of group 2.

Conclusion. Chronic endometritis is accompanied by changes in the system of pro-oxidant and antioxidant factors, the content of tissue remodeling products. The pathogenetic changes underlying oxidative stress in the endometrium may be increased leukocyte infiltration, imbalance of primary, secondary and end products of lipid peroxidation, enzymes superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, deoxyribonuclease I (DNase), expression of matrix metalloproteinases-2, -9.

Keywords: chronic endometritis, endometrium, superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, deoxyribonuclease I, matrix metalloproteinases-2, -9

For citation: Gizinger OA, Sorokin YuA, Radzinskiy VE. Chronic endometritis. Local prooxidant, antioxidant and immunometabolic disorders. An open-label, prospective, randomized study. *Gynecology*. 2024;26(2):165–170. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202800

липидов (ПОЛ). Основным источником свободных радикалов при воспалении эндометрия является НАДФН-оксидаза гексозомонофосфатного цикла [5, 6]. В процессе реализации оксидативного стресса наблюдается ряд патогенетических событий: снижение чувствительности рецепторов на фоне недостаточного эффекта прогестерона, воспалительная реакция эндометрия на плодное яйцо [7]. При численном превосходстве патогенной или условно-патогенной флоры или их недостаточно эффективной элиминации регистрируется гиперпродукция цитокинов: ИЛ-1, фактора некроза опухоли α , ИЛ-8, в результате нарушается активность металлопротеиназ, деструктивно воздействующих на внеклеточный матрикс и формирующих оксидативные нарушения [8]. Активация свободнорадикальных реакций и накопление вторичных продуктов ПОЛ – кетонов и малонового диальдегида вызывают снижение окислительно-восстановительных процессов и синтеза АТФ в митохондриях, нехватку энергии, угнетение гликолиза, изменение биосинтеза белков, ДНК, конфигурации эндоплазматического ретикулина, нарушение структурно-функциональной организации эпителиальных клеток [9]. Не менее интересным является еще один механизм возникновения оксидативного стресса в эндометрии, в основе которого лежит активация стресс-лимитирующих систем: метаболитов азота (NO), нарушение ферментной активности эндотелиальной eNOS и индуцибельной iNOS NO-синтазы [10]. Регуляция процессов свободнорадикального окисления осуществляется механизмами антиоксидантной защиты, состоящей из ферментативного и неферментативного звеньев [11]. Супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КАТ), глутатионпероксидаза обеспечивают защиту от повреждающего действия АФК.

Эти ферменты составляют ферментативное звено антиоксидантной системы, инактивирующие супероксид анион-радикал. СОД – представитель металлопротеиназ, катализирующих реакцию дисмутации супероксидных радикалов: $(O_2^{\cdot-}) + (O_2^{\cdot-}) + 2H + H_2O_2 + O_2$ и ферменты, разрушающие неорганические и органические перекиси: КАТ, глутатион-зависимые пероксидазы и трансферазы. В условиях физиологической нормы в системе оксиданты–антиоксиданты сохраняется равновесие. Нарушение баланса в пользу оксидантов как раз и приводит к развитию «оксидативного стресса», который характеризуется избыточной продукцией АФК и недостаточной активностью ферментов антиоксидантной защиты. Неконтролируемая генерация АФК и их производных вызывает повреждение белков, нуклеиновых кислот, ферментов, биомембран эпителиоцитов, приводя к развитию патологического состояния эндометрия с активацией клеточных факторов врожденной антимикробной защиты – фагоцитов. В результате активации фагоцитов меняется их функционально-метаболический статус, усиливается процесс выработки АФК, запускающих процессы свободнорадикального окисления [12]. На данном этапе возможен запуск порочного патогенетического круга. Стимулированные фагоциты продуцируют супероксиды, принимающие участие в модификации белковых макромолекул, подвергаются процессу апоптоза с деградацией собственной ДНК. Модификация белков под действием ферментов, в частности ДНКазы, меняет модификацию макромолекул, например окисление арахидоновой кислоты, приводит к появлению хемоаттрактантов, увеличивающих направленную миграцию фагоцитов, что усиливает воспалительный процесс [13]. Гистологически процесс характеризуется ин-

фильтрацией слизистой оболочки воспалительными элементами: лимфоцитами, плазмацитами, нейтрофильными гранулоцитами, наличием клеток с нарушением дифференцировки, ремоделированием тканей [14, 15]. Процесс ремоделирования включает деградацию, поляризацию эпителия, отек и фиброз подслизистого слоя с накоплением продуктов внеклеточного матрикса, появлением клеток с резистентностью к апоптозу, повышенной инвазивностью, гиперпродукцией ферментов внутриклеточного матрикса – матриксных металлопротеиназ (ММП), накопление которых является одним из важных параметров, характеризующих патологический процесс [16]. Семейство ММП состоит более чем из 26 протеолитических ферментов, ответственных за внеклеточную деградацию при воспалении, индукции фактора роста эндотелия сосудов – основного индуктора ангиогенеза. Роль ММП в патогенезе заболеваний репродуктивной системы женщины многообразна, но мало изучена. Предполагается, что в основе их действия лежит влияние на процессы клеточных взаимодействий посредством протеолитического процессинга провоспалительных цитокинов, С3b белков системы комплемента, рецепторов к цитокинам, белкам ингибиторам и активаторам системы комплемента. Биологическая активность ММП регулируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ. Баланс между ММП и тканевыми ингибиторами металлопротеиназ определяет процессы продукции и деградации биологически активных метаболитов воспаления. Для успешной имплантации и неосложненного протекания беременности необходим баланс физиологического уровня ММП. В исследованиях *in vivo* показано, что ХЭ ассоциируется с пониженной тканевой экспрессией ММП-2 и ММП-9 [17]. Оба фермента гидролизуют желатину различных типов коллагенов и ряд белков соединительнотканного матрикса [18]. Установлено, что адекватные уровни экспрессии ММП-2 и ММП-9 в эндометрии необходимы для успешной имплантации и дальнейшего положительного развития беременности [19–21], а нормализация активности ММП может стать стратегией снижения интенсивности воспаления в эндометрии.

Цель исследования – определить локальные особенности процессов липопероксидации, антиоксидантной защиты, состояния ММП при ХЭ.

Материалы и методы

За период с 2021 по 2022 г. проведено открытое проспективное рандомизированное исследование с участием 80 женщин в возрасте $29,33 \pm 6,71$ года (min-max [24–36]) с гистологически и иммуногистохимически подтвержденным ХЭ и маточным фактором бесплодия (1-я группа). Контрольную группу (2-я группа) составили 30 пациенток без подтвержденного результатами гистохимического исследования ХЭ и отсутствием репродуктивных потерь в анамнезе, страдающих бесплодием трубно-перитонеального генеза, в возрасте $30,11 \pm 6,9$ года (min-max [24–37]). Всем 110 пациенткам проведена трансвагинальная эхография органов малого таза, выполнено гистологическое, иммуногистохимическое исследование проб эндометрия. Исследование проведено в соответствии с решением Комитета по этике Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН (протокол №2 от 25 ноября 2021 г.). Критерии включения в исследование: подписание информированного согласия и наличие возможности выполнять назначенные исследования, наличие лабораторно верифицированного методом иммуногистохимического анализа ХЭ (N71.1 хроническая воспалительная, ХЭ, гипоплазия эндометрия при толщине эндометрия $6,29 \pm 1,22$ мм, присутствие фиброзных включений в эндо-

метрии в период предполагаемого «окна имплантации». Критерии исключения: возраст <18 лет и $>40,95 \pm 4,62$ года, онкологические заболевания, соматические болезни в стадии декомпенсации. Критерии невключения: женщины старше 45 лет, находящиеся в процессе антибиотико/химиотерапии, гормонотерапии или иммунотерапии; имеющие эндокринные нарушения, острую бактериальную/вирусную инфекцию, отсутствие ремиссии хронической инфекции органов женской репродуктивной системы; отсутствие ремиссии хронического заболевания; обострение аллергического заболевания; отсутствие понимания сути исследования. Критерии исключения: обострение хронического заболевания, любые оперативные вмешательства за период проведения исследования, выявление у больных онкологических заболеваний любой локализации в период проведения исследования. Иммуногистохимическое исследование проводили на серийных парафиновых срезах стромы и желез эндометрия с использованием двухэтапного стрептавидин-биотин-пероксидазного метода с демаскировкой антигена и применением набора моноклональных и поликлональных антител. Результаты рецепторной реакции к эстрогенам и прогестеронам идентифицированы по ядерному или мембранно-ядерному окрашиванию и расчету соотношения окрашенных клеток. Экспрессия рецепторов CD20⁺, CD56⁺, CD138⁺ оценена путем подсчета клеток с положительными пероксидазными и биотинными метками (просмотр 11 ± 1 поля зрения светового микроскопа). Получение образцов внутриматочных смывов осуществлялось перед назначением стимуляции суперовуляции на 19–21-й день менструального цикла. В полость матки через одноразовый пластиковый катетер диаметром 2 мм вводилось $2,9 \pm 0,2$ мл стерильного 0,9% раствора хлорида натрия, после 1 мин экспозиции содержимое было аспирировано и использовано для проведения диагностических мероприятий. Изучены показатели ПОЛ изопропанол- и гептан-растворимых первичных (диеновых конъюгатов), вторичных (кетодиенов) и конечных продуктов (сопряженных триенов) и активность ферментов СОД, КАТ, глутатионпероксидазы, ДНКазы спектрофотометрическим методом. ММП определяли с использованием набора Luminex Performance Human MMP Magnetic Panel (3-Plex; R&D Systems, США) методом проточной флуориметрии, результаты выражали в нг/мл. Перед проведением исследования аспират полости матки освобождался от клеточного дебриса путем центрифугирования при 10 000 об/мин 10 мин. Исследование являлось комплексным, поэтапным, с использованием описательных, диагностических, аналитических приемов и элементами анализа Data Science. Размер выборки, представленный в исследовании, заранее не рассчитывался, нулевая гипотеза отклонена при $p > 0,05$. Все данные, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке (программа Statistica 8.0 for Windows). Для проверки количественных показателей на нормальность распределения исследовали критерий Колмогорова–Смирнова; если данные за нормальное распределение отсутствовали, то значимость различий между показателями основной и контрольной групп определяли с помощью критерия Манна–Уитни. При уровне значимости $p < 0,05$ различия между группами приняты как достоверные.

Результаты

Анализ анамнестических данных обследованных выявил наличие болезненных и обильных менструаций у пациенток с ХЭ (93,10%). Средний возраст менархе у женщин с ХЭ составил $12,66 \pm 0,13$ года, в контрольной группе средний

возраст находился в интервале 12,31±0,17 года. На момент обследования нарушения менструального цикла выявлены у 20 (25,0%) женщин с ХЭ и у 3 (10,0%) женщин контрольной группы ($p<0,05$). Заболевания репродуктивных органов воспалительного генеза регистрировались в анамнезе в обеих группах, более высокая частота отмечена у больных ХЭ, данная патология встречалась у 60 пациенток, что составило 75%. Все пациентки, у которых регистрировались инфекции, передающиеся половым путем – 60 (75,0%) больных ХЭ, – получали соответствующее лечение согласно клиническим рекомендациям.

Толщина эндометрия в 1-й группе составила 4 [5,34–7,74] мм, во 2-й группе – 10,87 [9,23–11,10] мм ($p<0,05$); $p=0,012$. Содержание рецепторов CD138⁺ в строме эндометрия у женщин с ХЭ – 12,56 и находилось в интервале значений [11,12–13,56] мм, в контрольной группе – 0,53 [0–0,86] мм, ($p<0,05$); $p=0,025$. У пациенток 1-й группы зарегистрирован дисбаланс соотношения иммуногистохимических маркеров воспаления эндометрия в виде изменения соотношения рецепторов и эстрогенов (ER) и прогестерона (PR) в 2,51 раза, что свидетельствовало о развитии патологических событий на уровне эндометрия, конечным итогом которых является хроническое воспаление, сопровождаемое оксидативным стрессом. Кроме того, у пациенток 1-й группы отмечено достоверно более значимое по сравнению со 2-й группой нарушение экспрессии рецепторов CD20⁺, CD56⁺, CD138⁺.

Результаты исследования показали наличие изменений и степени активности процессов перекисного окисления в первичных (гидроперекиси липидов), вторичных (кетодиены и сопряженные триены) и конечных продуктах – ПОЛ-шиффовых оснований ПОЛ в гептановой и изопропаноловой фракциях липидного экстракта аспирата полости матки. Усиление свободнорадикального окисления проявлялось активацией процессов липопероксидации при нарушении активности ферментов антиоксидантной защиты.

В гептановой фазе липидного экстракта детектируются продукты перекисления ацильных остатков неполярных липидов (жиры, эфиры холестерина, свободные жирные кислоты). В гептановой фракции фенольного экстракта концентрация первичных продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов) оказалась на 12,98% выше, чем в контроле ($p=0,0014$), содержание вторичных продуктов ПОЛ (кетодиенов) – выше на 15,45% ($p=0,0026$), конъюгированные триены на 18,67% выше значений в контрольной группе, что свидетельствует об усилении ПОЛ мембран клеток эндометрия при ХЭ.

В изопропаноловой фазе проведена детекция продуктов липопероксидации ацильных остатков фосфолипидов. В изопропаноловой фракции липидного экстракта количество диеновых конъюгатов оказалось выше, кетодиенов – на 24,32% ($p=0,0037$) и конъюгированных триенов – на 26,14% ($p=0,0042$). Таким образом, у женщин с ХЭ выявлено локальное нарушение процессов ПОЛ по сравнению с контрольной группой.

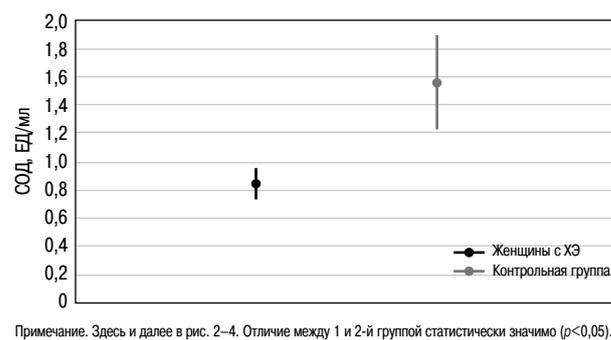
Важность изучения ферментов антиоксидантной системы СОД, КАТ и глутатионпероксидазы продиктована их ролью в поддержании баланса между процессами ПОЛ и защиты от окислительного стресса. Среди ферментных систем, регулирующих процессы воспаления, особую роль играет дезоксирибонуклеаза I (ДНКаза).

Ее особая роль при ХЭ состоит в регуляции фрагментации ДНК фагоцитирующих клеток: моноцитов, макрофагов, нейтрофильных гранулоцитов и эпителиальных клеток (рис. 1–4) [21].

Анализ результатов содержания MMP-2 и MMP-9 позволил констатировать следующее: в аспиратах полости матки при ХЭ определяется статистически достоверное повыше-

Рис. 1. Активность СОД в аспиратах полости матки.

Fig. 1. Superoxide dismutase activity in uterine aspirates.



Примечание. Здесь и далее в рис. 2–4. Отличие между 1 и 2-й группой статистически значимо ($p<0,05$).

Рис. 2. Активность КАТ в аспиратах полости матки.

Fig. 2. Catalase activity in uterine aspirates.

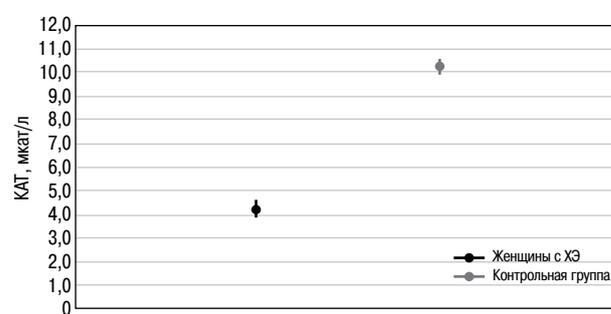
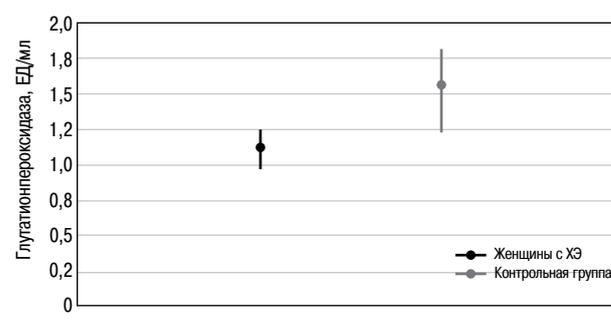


Рис. 3. Активность глутатионпероксидазы в аспиратах полости матки.

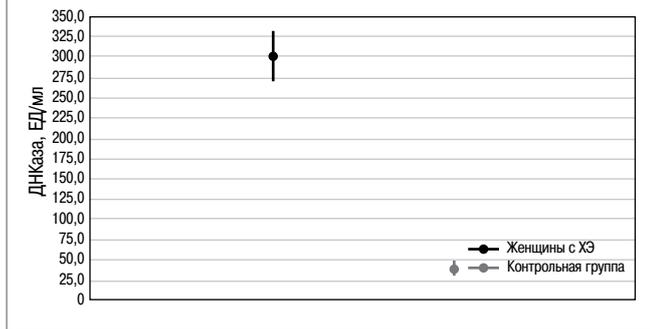
Fig. 3. Glutathione peroxidase activity in uterine aspirates.



ние MMP-2 ($p=0,0027$) и значительное, более чем в 3 раза, увеличение MMP-9 ($p=0,0026$). По содержанию MMP-2 и MMP-9 выявлены незначительные, но достоверные различия между показателями у женщин с ХЭ и показателями группы контроля, более выраженные по содержанию MMP-9 (табл. 1).

Обсуждение

У пациенток с ХЭ выявлено нарушение количества ER и PR, отмечалось смещение экспрессии ER и PR в сторону пролиферативной фазы, истощение рецепторного аппарата со снижением ER в раннюю секреторную фазу, преобладающие факторы липопероксидации над активностью ферментов антиоксидантной защиты. Воспалительный процесс и

Рис. 4. Активность ДНКазы в аспиратах полости матки.**Fig. 4. DNAase activity in uterine aspirates.****Таблица 1. Содержание MMP-2, MMP-9 в аспиратах полости матки при ХЭ****Table 1. The content of matrix metalloproteinases MMP-2, MMP-9 in aspirates of the uterine cavity in chronic endometritis**

Исследуемый показатель, нг/мл	Основная группа (пациентки с ХЭ, n=80)	Контрольная группа (n=30)
MMP-2	1,79 [0,74–0,97]	1,55 [1,23–1,89] ($p<0,05$); $p=0,005$
MMP-9	0,22 [0,18–0,30]	0,06 [0,03–0,05] ($p<0,05$); $p=0,0015$

Примечание. Отличие между группами пациенток статистически значимо при $p<0,05$.

оксидативные нарушения влияют на экспрессию ER, CD20⁺, CD56⁺, CD138⁺ в стромальном и железистом компоненте эндометрия [20]. Различия свободнорадикальных процессов проявились в более высоком содержании первичных гептанов и изопропанол-растворимых продуктов ПОЛ. Их интенсивное образование в гептановой фракции указывает на активацию начального звена (стадии) ПОЛ – стадии инициации процесса с образованием диеновых конъюгатов. Увеличение их содержания указывает на большую интенсивность воздействия прооксидантных факторов, например АФК, сопровождающих воспалительный процесс в эндометрии. В изопропанольной фракции – на процессы окислительной деструкции. Регистрируемые нарушения приводят к негативному патогенетическому событию – нарушению метилирования белков-промоторов НОХА 10, НОХА 11, которое ведет к нарушению рецептивности эндометрия.

Во внутриматочном содержимом более чем в 9 раз повышается количество фермента ДНКазы ($p=0,0014$). Можно предположить, что подобные изменения связаны с активацией механизма программированной клеточной смерти, в которой ДНКазы является ключевым ферментом и маркером деградации ДНК [21]. Выявлен прирост продуктов перекисления липидов как в гептановой, так и изопропанольной фракциях липидного экстракта аспириата полости матки. Результатом данного процесса является оксидативный стресс. У пациенток с ХЭ зарегистрировано повышение MMP-9 (желатиназа В), активность которой регулируется продукцией провоспалительных цитокинов. Основной функцией MMP-9, в меньшей степени MMP-2, является ремоделирование ткани, разрушение таких белков внеклеточного матрикса как эластин, фибриллин, ламинин, желатин, коллагены IV, V, XI и XVI типа, активация различных факторов роста – pro-TGF- β и pro-TNF- α [22, 23].

Заключение

Данные о повышенных концентрациях MMP-2, MMP-9 и нарушении баланса содержания прооксидантных и антиоксидантных факторов в содержимом полости матки подтверждают роль местного воспалительного процесса, нарушения структуры внеклеточного матрикса в механизмах развития патологического процесса эндометрия и ХЭ. Весьма незначительное количество научных работ, в которых опубликованы данные о значимости MMP-2, MMP-9 в хронических воспалительных процессах эндометрия, свидетельствуют о необходимости продолжения исследований в данной области.

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. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН (протокол №2 от 25 ноября 2021 г.). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (protocol №2 dated 25.11.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б., Шершин Р.Ш. Окислительный стресс: Биохимические и патофизиологические аспекты. М.: Наука, 2001 [Zenkov NK, Men'shikova EB, Shershin RSH. Okislitel'nyi stress: Biokhimicheskie i patofiziologicheskie aspekty. Moscow: Nauka, 2001 (in Russian)].
2. Xu BF, Sun XX, Feng Y, et al. Mechanism of hypoxia inducing factor-1 α in low endometrial receptivity. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2011;46(5):355-9.
3. Molina NM, Sola-Leyva A, Saez-Lara MJ, et al. New Opportunities for Endometrial Health by Modifying Uterine Microbial Composition: Present or Future? *Biomolecules*. 2020;10(4):593.

4. Kitaya K, Ishikawa T. Chronic endometritis: simple can be harder than complex? *Fertil Steril*. 2021;115(6):1443-4. DOI:10.1016/j.fertnstert.2021.03.023
5. Лызикова Ю.А. Уровень гемоксигеназ как показание для коррекции микробиома эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом. *Охрана материнства и детства*. 2021;1:5-9 [Lyzikova YuA. Uroven' gemoksigenaz kak pokazaniie dlia korrektsii mikrobioma endometrii u patsiyentok s khronicheskim endometritom. *Okhrana Materinstva i Detstva*. 2021;1:5-9 (in Russian)].
6. Wu B, Wu Y, Tang W. Heme catabolic pathway in inflammation and immune disorders. *Front Pharmacol*. 2019;10:1-15.
7. Kogan EA, Demura TA, Vodianoĭ VIa, Shurshalina AV. Molecular and morphological aspects of endometrial receptivity disorders at chronic endometritis. *Arkh Patol*. 2017;74(3):15-7.
8. Кириллова Н.В., Спасенкова О.М., Платонова А.Г. Исследование прооксидантной активности и некоторых показателей гипофизарно-гонадной системы у больных, страдающих хроническим эндометритом. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2020;1:66-9 [Kirillova NV, Spasenkova OM, Platonova AG. Study of prooxidant activity and some indicators of the pituitary-gonadal system in patients suffering from chronic endometritis. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-Meditsinskoi Akademii*. 2020;1:66-9 (in Russian)].
9. Dikalov SI. Role of mitochondrial oxidative stress in hypertension American journal of physiology. *Heart Circ Physiol*. 2013;305(10):H1417-27.
10. Rupel K, Zupin L, Colliva A, et al. Photobiomodulation at Multiple Wavelengths Differentially Modulates Oxidative Stress In Vitro and In Vivo. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:6510159. DOI:10.1155/2018/6510159
11. Сазонова Т.Г., Архипенко Ю.В. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2007;3:2-18 [Sazonova TG, Arkhipenko YuV. Znachenie balansa prooksidantov i antioksidantov – ravnoznachnykh uchastnikov metabolizma. *Patologicheskaja Fiziologija i Eksperimental'naja Terapija*. 2007;3:2-18 (in Russian)].
12. Лызикова Ю.А., Зиновкин Д.А., Воропаев Е.В. Значение определения GPER1, HO-1, HO-2 в эндометрии у пациенток с хроническим эндометритом. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(3):168-74 [Lyzikova YuA, Zinovkin DA, Voropaev EV. Importance of GPER1, HO-1, HO-2 expression in the endometrium in patients with chronic endometritis. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(3):168-74 (in Russian)]. DOI:10.51523/2708-6011.2021-18-3-21
13. Szade A, Szade K, Mahdi M, Jozkowicz A. The role of heme oxygenase-1 in hematopoietic system and its microenvironment. *Cell Mol Life Sci*. 2020;78(10):4639-51.
14. Галкина Д.Е., Макаренко Т.А. Современные представления об этиологии патогенетических механизмов хронического эндометрита. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(1):115-26 [Galkina DE, Makarenko TA. Current concepts on etiology of the pathogenetic mechanisms related to chronic endometritis. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(1):115-26 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.362
15. Сорокин Ю.А., Гизингер О.А., Радзинский В.Е. Клинико-иммунологическое обоснование ультразвуковой кавитации в комплексе ном лечения бесплодия при хроническом эндометрите. *Гинекология*. 2022;24(5):355-61 [Sorokin YuA, Gizinger OA, Radzinsky VE. A clinical and immunological rationale for ultrasonic cavitation use in the complex treatment of infertility in chronic endometritis. *Gynecology*. 2022;24(5):355-61 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2022.5.201866
16. Kuwabara Y, Kobayashi T, D'Alessandro-Gabazza CN, et al. Role of matrix metalloproteinase-2 in eosinophil-mediated airway remodeling. *Front Immunol*. 2018;9:2163. DOI:10.3389/fimmu.2018.02163
17. Рогова Л.Н., Тихаева К.Ю., Григорьева Н.В., Ермилов В.В. Влияние магнийсодержащей композиции на интенсивность пероксидации, магниевый баланс и показатели воспалительной клеточной инфильтрации у крыс с экспериментальным хроническим воспалением эндометрия. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2015;2(54):127-30 [Rogova LN, Tikhayeva KY, Grigorieva NV, Ermilov VV. The effects of magnesium preparations on the intensity of peroxidation, magnesium balance and indicators of inflammatory cell infiltration in rats with experimental chronic inflammation of the endometrium. *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2015;2(54):127-30 (in Russian)].
18. Nagase H, Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem*. 1999;274(31):21491-4. DOI:10.1074/jbc.274.31.21491
19. Соболева Г.М., Шурушалина А.В., Сухих Г.Т. Активность матриксных металлопротеиназ -2 и -9 в сыворотке крови. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины: ежемесячный международный научный теоретический журнал РАМН*. 2006;141(2):210-3 [Soboleva GM, Shurshalina AV, Sukhikh GT. Aktivnost' matriksnykh metalloproteinaz -2 i -9 v syvorotke krovi. *Biulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny: Izhemesyachnyi Mezhdunarodnyi Nauchno-Teoreticheskii Zhurnal RAMN*. 2006;141(2):210-3 (in Russian)].
20. Третьякова Я.Н., Лихачева В.В., Зорина В.Н., и др. Анализ белкового состава внутриматочных смывов в прогнозе эффективности программ ЭКО при хроническом эндометрите. *Проблемы репродукции*. 2017;23(4):74-80 [Tretyakova YaN, Likhacheva VV, Zorina VN, et al. The content of proteins in intrauterine lavage for prognosis of efficiency of the IVF program in chronic endometritis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(4):74-80 (in Russian)].
21. Gavrieli Y, Sherman Y, Ben Sasson SA. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA-fragmentation. *J Cell Biol*. 1992;119(3):493-501.
22. Черных В.В., Коненков В.И., Ермакова О.В., и др. Особенности содержания матриксных металлопротеиназ 2, 3, 9 и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ 1, 2, 3, 4 во внутриглазной жидкости пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(4):86-92 [Chernykh VV, Konenkov VI, Ermakova OV, et al. Features of the level of matrix metalloproteinase-2, -3, -9 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1, -2, -3, -4 in the aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;20(4):86-92 (in Russian)]. DOI:10.20538/1682-0363-2021-4-86-92
23. Nissinen L, Kähäri V.M. Matrix metalloproteinases in inflammation. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840(8):2571-80. DOI:10.1016/j.bbagen.2014.03.007

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.05.2024