

УДК 616.89+614.253.82

ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЙ ЭКСПРЕССИИ ОТДЕЛЬНЫХ ПРО- И АНТИАПОПТОТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ЭНДОМЕТРИИ ПАЦИЕНТОК С АДЕНОМИОЗОМ

¹П.В.Косарева, ³Е.Н.Трясцина, ²Е.И.Самоделькин

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Россия

²ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» МЗ РФ, Россия

³ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница», Россия

© Коллектив авторов, 2018 г.

Цель работы: изучение иммуногистохимической экспрессии про- и антиапоптотических факторов — FasL(CD95), TNF- α , p65 NFkB, а также гранзима В в эндометрии пациенток с аденомиозом. Материалы и методы. Образцы эндометрия, взятые в пролиферативную фазу цикла при проведении пайпель-биопсии и гистероскопии у 41 женщины в возрасте от 37 до 48 лет с аденомиозом. Группу сравнения составили 25 женщин с бесплодием. Исследование иммуногистохимической экспрессии TNF- α , Granzym B, NFkB проводили с использованием моноклональных антител. Результаты реакции оценивались полуколичественным методом. Статистический анализ проведен при помощи программного пакета Biostat и приложения Microsoft® Excel полнофункционального офисного пакета Microsoft Office 2010. Результаты. В группе сравнения в образцах функционального слоя эндометрия отмечалась невыраженная экспрессия TNF- α и NFkB. В группе пациенток с аденомиозом наблюдали выраженную экспрессию этих маркеров. Экспрессия Granzym B выявлена в цитоплазме лейкоцитов стромы функционального слоя эндометрия без статистически значимых различий между группами. Заключение. По-видимому, учитывая пики экспрессии как TNF- α , так и p65 NFkB, наблюдаемое при аденомиозе увеличение (по сравнению с нормой) экспрессии этих молекул означает неготовность эпителиальных клеток функционального слоя эндометрия к апоптозу, как это происходит в физиологических условиях, при наступлении менструации, а готовность этих клеток к пролиферации. Об относительно низком уровне готовности к апоптозу косвенно свидетельствует и отсутствие статистически значимых различий количества CD56-позитивных эндометриальных стромальных гранулоцитов и NK-клеток эндометрия, определяемое по экспрессии Granzym B в этих клетках, а также статистически значимо меньшая выраженность экспрессии FasL(CD95) у женщин с аденомиозом, то есть TNF- α и NFkB при аденомиозе, вероятно, играют роль факторов выживания клеток.

Ключевые слова: аденомиоз, TNF- α , p65 NFkB, факторы выживания эндометриальных клеток, Granzym B.

THE STUDY OF IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION OF CERTAIN PRO- AND ANTIAPOPTOTHIC FACTORS IN ENDOMETRY OF PATIENTS WITH ADENOMIOSIS

¹P.V.Kosareva, ³E.N.Tryastsina, ²E.I.Samodelkin

¹Perm State University, Russia

²FSBEI HE Academician Ye.A.Vagner PSMU MOH, Perm, Russia

³Perm Regional Clinical Hospital, Russia

Objective: to study the immunohistochemical expression of pro- and anti-apoptotic factors — FasL(CD95), TNF- α , p65 NFkB, and granzyme B in the endometrium of patients with adenomyosis. Material and Methods. The endometrial samples, taken during the proliferative phase of the cycle, while carrying out paypel biopsy and hysteroscopy in 41 women aged 37 to 48 years with adenomyosis. The comparison group consisted of 25 women with infertility. The study of TNF- α , Granzym B, NFkB immunohistochemical expression in the development and progression of adenomyosis was performed using monoclonal antibodies. The results of reaction were evaluated by semiquantitative method. Statistical analysis was performed using the software package Biostat Apps Microsoft® Excel full-featured office Microsoft Office 2010 package. Results. In the comparison group, the expression of TNF- α and NFkB in endometrium was not evident. In the group of patients with adenomyosis, a marked expression of these markers in epithelial and stromal cells was observed. Granzym B expression was detected in the cytoplasm of leucocytes of the stroma of the endometrial functional layer with no statistically significant differences between the

groups. Conclusion. Presumably, given the expression peaks of both TNF- α , p65 NFkB, the observed in adenomyosis increase (compared to normal) in expression of these molecules does not mean readiness of epithelial cells of the endometrial functional layer to apoptosis, as is the norm, upon the occurrence of menstruation, but it means readiness of these cells to proliferate. The absence of statistically significant differences in the number of CD56-positive endometrial stromal granulocytes and endometrial NK-cells, determined by Granzym B expression in these cells, is also an indirect evidence of a low level of readiness to apoptosis. And statistically significantly less expression of FasL(CD95) in women with adenomyosis. That is, TNF- α and NFkB at adenomyosis, probably, play the role of cell survival factors.

Key words: adenomyosis, TNF- α , p65 NFkB, survival factors of endometrial cells, Granzym B.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-3-56-63>

Введение. Генитальный эндометриоз является широко распространенным заболеванием женщин репродуктивного и перименопаузального возраста [1]. В структуре гинекологической заболеваемости эндометриоз занимает 3-е место после воспалительных процессов гениталий и миомы матки, поражая 12–60% женщин с сохраненной менструальной функцией, приводит к функциональным и структурным изменениям в репродуктивной системе, бесплодию, оказывая отрицательное влияние на психоэмоциональное состояние женщины и существенно снижая качество ее жизни [2]. Немаловажной проблемой является недостаточная эффективность существующих методов лечения эндометриоза в отношении снижения частоты рецидивов заболевания и восстановления фертильности у больных с бесплодием [2]. Важность этой проблемы индуцировала многочисленные исследования, посвященные изучению патогенеза эндометриоза [1, 2].

Многих исследователей привлекают вопросы нарушения процессов апоптоза, сопровождающие развитие и прогрессирование эндометриоза. Известно, что в физиологических условиях процессы апоптоза клеток эндометрия интенсифицируются к концу менструального цикла, а при эндометриозе они существенно снижаются [3]. Накопленный опыт показывает, что у здоровых женщин клетки эндометрия во время менструации не выживают в эктопических местах из-за запрограммированной смерти клеток, однако уменьшение процессов апоптоза может привести к внематочному выживанию и имплантации этих клеток, что приводит к развитию эндометриоза. Эта способность клеток эндометрия связана с повышенной экспрессией антиапоптотических факторов и снижением экспрессии преапоптотических факторов [4].

Апоптоз играет одну из главных ролей в патофизиологии эндометриоза, что подтверждается данными экспериментальных и клинических исследо-

ваний [5]. На сегодняшний день доказано, что митотическая активность в железистом эпителии и строме эктопического эндометрия при перитонеальной форме эндометриоза связана с экспрессией активаторов и ингибиторов апоптоза [5]. Источником эндометриоза являются биологически нецелесообразные клетки гиперплазированного эндометрия, которые в нормальной ткани должны были с неизбежностью подвергнуться апоптотической гибели [6]. Дальнейшие исследования могут пролить свет на роль молекул, связанных с апоптозом, в патогенезе эндометриоза, а лечение с применением апоптоз-индуцирующих агентов может быть новым и перспективным в терапевтической стратегии эндометриоза [7].

Наружный генитальный эндометриоз характеризуется нарушением регуляции апоптоза в эндометрии, что проявляется высоким уровнем экспрессии каспазы-3 в эктопическом эндометрии по сравнению с аналогичными показателями здоровых женщин [8].

В эндометрии происходит синтез цитокинов, влияющих на интенсивность клеточного роста и пролиферации [9]. Основными цитокинами, участвующими в его функционировании, являются: IL-1b, IL-2, IL-4, ФНО- α , γ -ИФН, Fas-1 [9].

Фактор некроза опухоли (ФНО- α /TNF- α) занимает центральное место в патогенезе эндометриоза. Активация рецептора ФНО- α стимулирует секрецию эпителиальными клетками медиаторов воспаления и апоптоз [10]. Растворимый рецептор TNF α -R1 активирует киназы: Ikb, NFkB, митоген-активируемые протеинкиназы, p38, Akt1/2. TNF- α индуцирует экспрессию медиаторов воспаления — интерлейкинов (IL-6, IL-8), стимулирует активацию Т-клеток, экспрессию матриксных металлопротеиназ (ММР-7, ММР-9) и молекул адгезии [8].

Другой представитель семейства ФНО — Fas — также играет важную роль в апоптозе клеток эндо-

метрия в норме и патологии: увеличение экспрессии FasL в эндометрии накануне менструации отмечается у здоровых женщин, закономерность эта нарушается при развитии эндометриоза [11].

Белок запрограммированной клеточной смерти 1 (pд-1) также причастен к апоптозу эндометрия, в нормальных условиях обеспечивая наступление менструации; при раке эндометрия эта закономерность нарушается [12].

В настоящее время в патогенезе эндометриоза также активно, как и роль апоптоза, изучается роль факторов выживания клеток. В этом отношении большое внимание уделено значению в выживании эндометриоидных клеток и прогрессировании эндометриоза различных транскрипционных факторов. Активно изучается экспрессия в эутопическом и эктопическом эндометрии фактора транскрипции NFκB. Субъединица р65 ядерного (нуклеарного) фактора каппа В (р65 NFκB) выявляется в нормальном эндометрии человека, и ее экспрессия подвержена циклическим изменениям; цикличность эта нарушается при эндометриозе: NFκB активно выявляется в перитонеальных эктопических очагах эндометриоза, что напрямую связано с процессами воспаления, клеточной пролиферации и нарушением регуляции апоптоза в сторону его ингибирования посредством действия NFκB [13].

Тем не менее апоптоз клеток эндометрия при аденомиозе продолжает изучаться.

Цель: изучение иммуногистохимической экспрессии про- и антиапоптотических факторов — FasL(CD95), TNF-α, р65 NFκB, а также гранзима В в эндометрии пациенток с аденомиозом.

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать локализацию и интенсивность экспрессии TNF-α, FasL(CD95) и субъединицы р65 NFκB в функциональном слое эндометрия пациенток с аденомиозом.

2. Оценить количество в функциональном слое эндометрия пациенток с аденомиозом гранзим В-позитивных эндометриальных стромальных гранулоцитов, являющихся инициаторами апоптоза.

Материалы и методы. Объектом нашего исследования являлись образцы эндометрия, взятые при проведении пайпель-биопсии и гистероскопии у 41 женщины в возрасте от 37 до 48 лет, госпитализированных для обследования и лечения в специализированное гинекологическое отделение ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница». Все пациентки на момент госпитализации имели диагноз «аденомиоз», который уточнялся

в процессе проведения комплекса лечебно-диагностических мероприятий. Взятие образцов эндометрия осуществляли в пролиферативную фазу цикла. Группу сравнения составили 25 женщин с бесплодием, не имевших воспалительных заболеваний тазовых органов и аденомиоза.

Все исследования проведены в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) «Этические принципы медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов», принятой на 18-й Генеральной Ассамблее ВМА (Хельсинки, Финляндия, июнь 1964), с изменениями, внесенными на 64-й Генеральной Ассамблее ВМА (Форталеза, Бразилия, октябрь 2013), Основами Законодательства Российской Федерации «Об охране здоровья граждан», Приказом МЗ РФ № 266 от 19.07.03 г. «Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации», Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» (2005). Каждая пациентка получала подробную информацию о проводимом исследовании и давала информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати. Для ознакомления пациентки с целями исследования и диагностическими процедурами с возможным взятием биопсии использовали специально разработанную Информационную карту.

Фрагменты взятого при проведении пайпель-биопсии и гистероскопии эндометрия сразу после забора материала помещали в 10%-ный раствор забуференного по Лилли формалина (рН — 7,2) на 24 часа. Фиксированные в формалине биоптаты (и образцы операционного материала) обезжировали и обезжирировали, в соответствии со стандартными гистологическими методиками, после чего осуществляли их заливку в гистамикс. С парафиновых блоков готовили серийные (5–10 шт.) срезы толщиной 3–5 мкм и помещали их на предметные стекла. В процессе исследований гистологические срезы депарафинировали по стандартным схемам.

Исследование иммуногистохимической экспрессии медиаторов воспаления, цитокинов (TNF-α, Гранзим В, NFκB) в развитии и прогрессировании аденомиоза у женщин репродуктивного возраста проводили по стандартным протоколам с использованием антител: Polyclonal Rabbit Antibody to Fas Ligand, Cellular Localization: Cytoplasmic, cell membrane, Diagnostic BioSystems, The Netherlands; Monoclonal Mouse Antibody to Tumor Necrosis

Factor- α (TNF- α), clone 28401.111, Isotype IgG1, Cellular localization: Cell membrane, Extracellular, Diagnostic BioSystems, The Netherlands; Polyclonal Rabbit Antibody to Granzyme B, Cellular localization: Cytoplasmic, Diagnostic BioSystems, The Netherlands; Polyclonal Rabbit Antibody to NF kappa B p65, Cellular localization: Cytoplasmic, Diagnostic BioSystems, The Netherlands и системы детекции ИHC Made Affordable, Diagnostic BioSystems, The Netherlands, стекла с полилизинным покрытием Thermo Scientific, Menzel-Gläser, Gerhard Menzel B.V. & Co. KG, Germany. Антитела видоспецифичны (к антигенам тканей человека).

водили при помощи t-критерия Стьюдента. За критический уровень значимости выявленных различий принимали $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В группе сравнения (гистологическая норма образцов функционального слоя эндометрия) экспрессия TNF- α в образцах функционального слоя эндометрия пациенток не выявлялась в строме и выявлялась в эпителии желез (мембранная экспрессия), невыраженная (таблица, рис. 1). В группе пациенток с аденомиозом статистически значимо более выраженная экспрессия TNF- α выявлялась в клетках стромы, в эпителии желез и поверхностном эпите-

Таблица

Результаты полуколичественной оценки экспрессии TNF- α , p65 NFkB (полуколичественная оценка, в баллах), Granzym B (количественная оценка) в функциональном слое эндометрия наблюдаемых пациенток

Клиническая группа	Экспрессия TNF- α в образцах эндометрия (стромальные, эпителиальные клетки, количество), $M \pm m$	Экспрессия FasL (CD95) в образцах эндометрия (стромальные, эпителиальные клетки, количество), $M \pm m$	Экспрессия субъединицы p65 NFkB в образцах эндометрия (стромальные, эпителиальные клетки, количество), $M \pm m$	Экспрессия Granzym B в образцах эндометрия (лейкоциты, количество), $M \pm m$
Группа сравнения (гистологическая норма), строма эндометрия (n=25)	—	1,88 \pm 0,18	0,53 \pm 0,07	3,95 \pm 0,18
Группа сравнения (гистологическая норма), эпителий желез и поверхностный эпителий (n=25)	1,92 \pm 0,12	—	1,04 \pm 0,16	—
Пациентки с аденомиозом, строма эндометрия (n=41)	4,88 \pm 0,7	0,57 \pm 0,09* (t=7,220; p=0,000)	4,61 \pm 0,56 (t=-5,656; p=0,000)	3,49 \pm 0,26 (t=1,270; p=0,209)
Пациентки с аденомиозом, эпителий желез и поверхностный эпителий (n=41)	5,14 \pm 0,97 (t=1,425; p=0,159)	—	4,87 \pm 0,49* (t=-5,970; p=0,000)	—

* — $p < 0,05$ по отношению к количеству иммунопозитивных клеток в функциональном слое эндометрия у женщин группы сравнения.

Результаты реакции оценивались полуколичественным методом (в связи с характером локализации маркеров — клеточная мембрана, цитоплазма, межклеточное вещество): по числу позитивно окрашенных клеток — в баллах. Оценка экспрессии этих маркеров проводилась по 6-балльной системе: 2 балла — до 20% окрашенных клеток; 4 балла — от 20 до 40% окрашенных клеток; 6 баллов — более 40% окрашенных клеток. Статистический анализ проведен при помощи программного пакета Biostat и приложения Microsoft® Excel полнофункционального офисного пакета Microsoft Office 2010. При проведении статистической обработки результатов, характеризуя выборки, вычисляли выборочные средние, ошибку среднего и стандартное отклонение. Сравнение между собой двух выборок про-

ли функционального слоя эндометрия, взятого при проведении пайпель-биопсии (см. табл.; рис. 2).

Для проведения статистического анализа использован t-критерий Стьюдента.

Известно, что концентрация TNF- α в образцах ткани эндометрия в физиологических условиях достаточно низкая в начале цикла, резко возрастает в период с середины до поздней пролиферативной фазы и снижается к концу цикла. Кроме того, продукция TNF- α в культуре эндометриальных эпителиальных и стромальных клеток человека, полученных из эндометрия на различных этапах менструального цикла, подчиняется определенным закономерностям: TNF- α не обнаруживается в супернатантах культур стромальных клеток, полученных из эндометриальной ткани в любой момент менструального

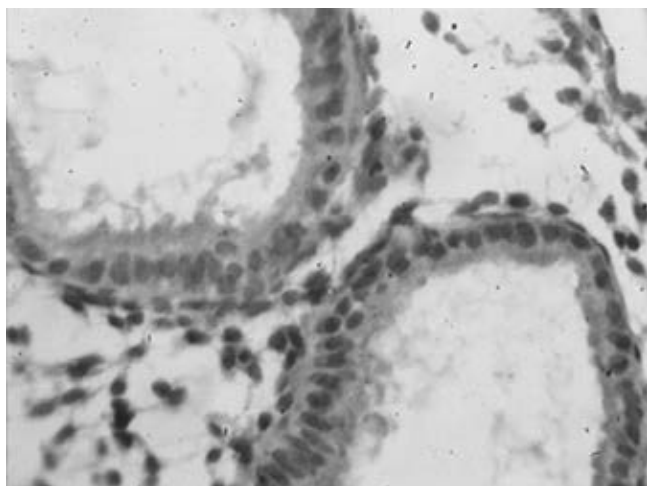


Рис. 1. Умеренная экспрессия TNF- α в эпителии желез функционального слоя эндометрия пациентки группы сравнения, $\times 600$

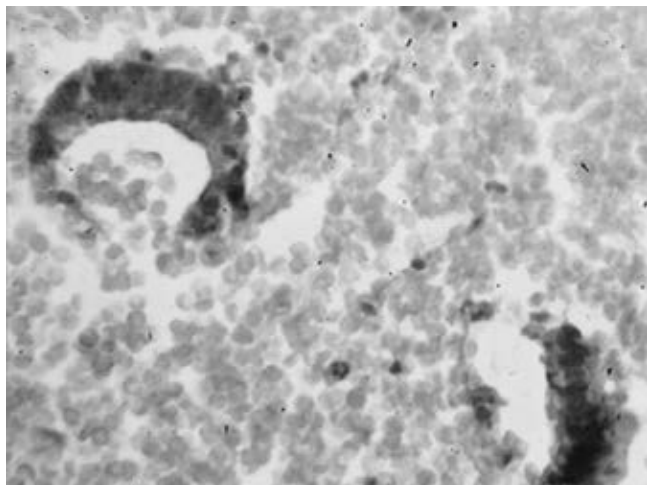


Рис. 2. Экспрессия TNF- α в клетках стромы и в эпителии желез функционального слоя эндометрия пациентки с аденомиозом, $\times 600$

цикла [14]. Роль системы фактора некроза опухоли в патогенезе эндометриоза до конца не определена. Тем не менее известно, что при эндометриозе максимально высокий уровень экспрессии рецептора к TNF- α 1 типа (TNFR1) в эндометрии отмечается в начале и середине секреторной фазы [11].

В нашем исследовании в образцах эндометрия, взятых в пролиферативную фазу цикла, статистически значимо более выраженная экспрессия TNF- α выявлялась в эпителии желез и в поверхностном эпителии функционального слоя эндометрия, в соответствии с современными существующими данными. Кроме того, экспрессия TNF- α у пациенток с аденомиозом выявлялась в клетках стромы.

Одним из наиболее распространенных путей активации апоптоза является взаимодействие рецепторов цитоплазматической мембраны семей-

ства фактора некроза опухоли (TNF) [TNFR1, TNFR2, FasR/APO-1 (CD95)] со специфическими лигандами (TNF- α , FasL) [9].

В нашем исследовании выявлена невыраженная экспрессия FasL(CD95) в клетках стромы функционального слоя эндометрия женщин из группы сравнения (рис. 3) и практически полное отсутствие экспрессии у женщин с аденомиозом (рис. 4).

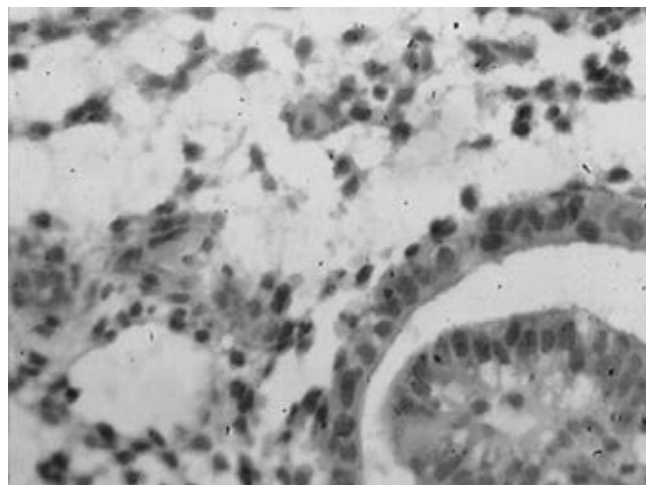


Рис. 3. FasL(CD95) в клетках стромы функционального слоя эндометрия пациентки группы сравнения, $\times 600$

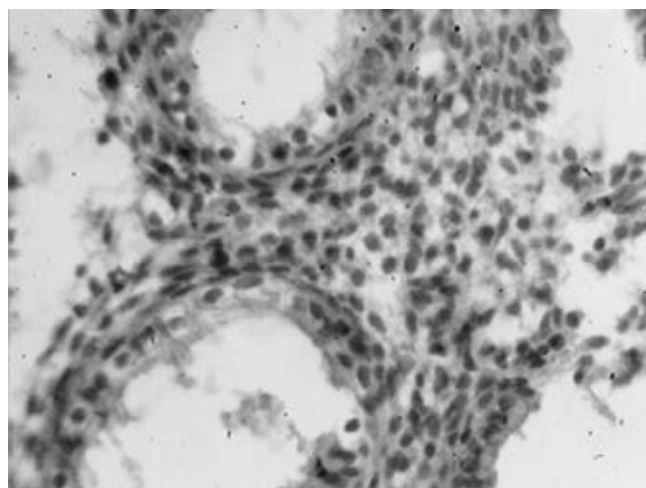


Рис. 4. Отсутствие экспрессии FasL(CD95) в строме эндометрия пациентки с аденомиозом, $\times 600$

Экспрессия субъединицы p65 NF κ B в образцах функционального слоя эндометрия (в эпителиальных клетках — железы и поверхностный эпителий, в стромальных клетках) в группе сравнения была низкой (см. табл.; рис. 5). В группе пациенток с аденомиозом экспрессия субъединицы p65 NF κ B обнаруживалась в эпителии желез и клетках стромы функционального слоя эндометрия, статистически значимо более выраженная (см. табл.; рис. 6).

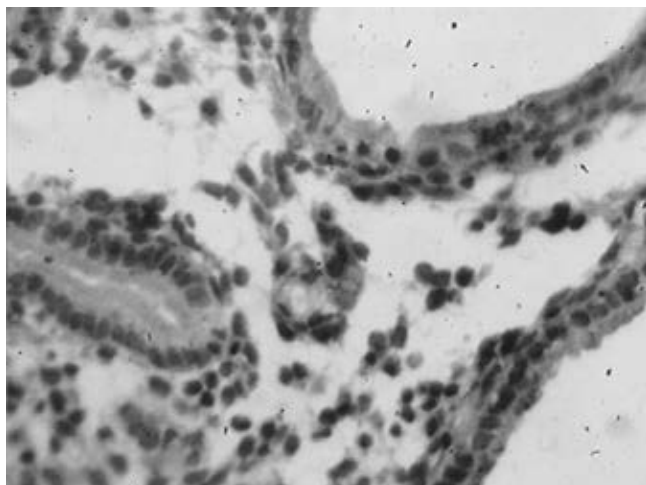


Рис. 5. Умеренная экспрессия p65 NF Карра В в эпителии желез функционального слоя эндометрия пациентки группы сравнения, $\times 600$

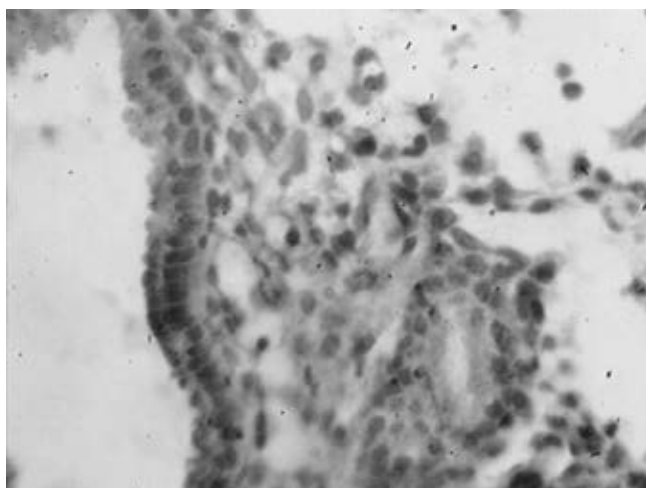


Рис. 6. Выраженная экспрессия p65 NF Карра В в эпителии желез функционального слоя эндометрия пациентки с аденомиозом, $\times 600$

Известно, что NFκB активируется во время менструации. При этом происходит повышение уровня фосфо-IκB и ядерной транслокации субъединицы p65 NFκB в клетках стромы эндометрия, что сопровождается повышением экспрессии NFκB и активацией выхода матриксных металлопротеиназ, в частности, MMP9; у здоровых женщин во время менструаций отмечается более высокий уровень экспрессии p65, чем в пролиферативную и секреторную фазы, у пациенток с аденомиозом, в частности, отмечается обратная зависимость — более высокий уровень экспрессии вне менструации [13].

В проведенном исследовании в группе сравнения в пролиферативную фазу цикла отмечалась низкая экспрессия субъединицы p65 NFκB в клетках стромы и эпителия функционального слоя

эндометрия. В группе пациенток с аденомиозом — статистически значимо более выраженная экспрессия p65 NFκB — как в эпителиальных, так и в стромальных клетках.

У женщин группы сравнения экспрессия Granzym В выявлена в цитоплазме единичных лейкоцитов, находящихся в строме и в просветах сосудов функционального слоя эндометрия (см. табл.). У женщин с аденомиозом мы наблюдали статистически незначимые отличия количества Granzym В-позитивных лейкоцитов в строме функционального слоя эндометрия (см. табл.; рис. 7).

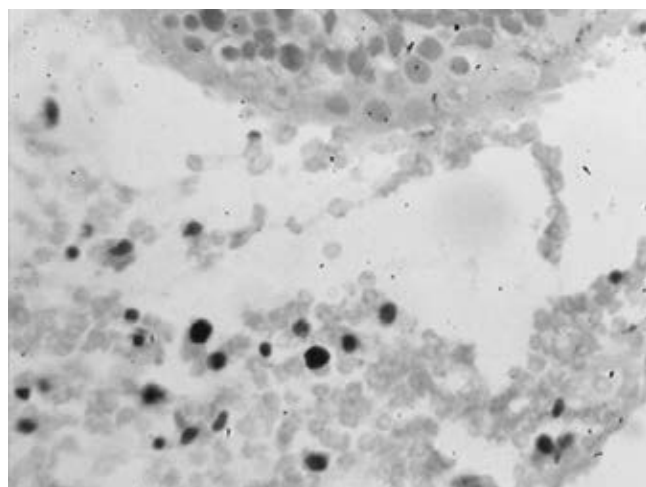


Рис. 7. Единичные Granzym В-позитивные лейкоциты в строме эндометрия пациентки с аденомиозом, $\times 600$

Известно, что CD56-позитивные эндометриальные стромальные гранулоциты (EGS), происходящие из Т-лимфоцитов и НК-клеток, содержащие в цитоплазме гранулы с перфорином и гранзимом, появляются в эндометрии в течение секреторной фазы менструального цикла; они являются инициаторами апоптоза, индуцируя отторжение эндометрия при менструации. Количество натуральных клеток-киллеров (НК-клетки) в нормальном эндометрии варьируется в зависимости от фазы цикла: наибольшее число НК-клеток обнаруживается в секреторную фазу цикла — около 70% от общей численности популяции лейкоцитов, что, вероятно, является результатом как повышения уровней IL-15 и прогестерона в эндометрии в секреторную фазу, так и увеличения притока НК-клеток из периферической крови. НК-клетки эндометрия отличаются от таковых крови (фенотипически, по экспрессии CD); НК-клетки колонизируют эндометрий в конце секреторной фазы [15, 16].

В нашем исследовании, таким образом, не было выявлено статистически значимых различий между

группой сравнения и группой женщин с аденомиозом в количестве (среднее в поле зрения) лейкоцитов стромы эндометрия, экспрессирующих гранзим В, являющийся фактором, инициирующим апоптоз.

Заключение. Опираясь на полученные результаты и современные литературные данные, можно предполагать следующее.

Известно, что все члены семейства TNF демонстрируют провоспалительную активность, в частности, через активацию фактора транскрипции NFκB; некоторые из них проявляют пролиферативную активность — за счет активации различных митоген-активируемых киназ, а часть из них играет важную роль в апоптозе и дифференцировке клеток [17]. Фактор транскрипции NFκB — самостоятельно и в функциональной связи с TNF-α — также активирует провоспалительные, пролиферативные и проапоптотические гены во многих типах клеток [13]. CD56-позитивные эндометриальные стромальные гранулоциты, экспрессирующие гранзим В, являются инициаторами апоптоза, индуцируя отторжение эндометрия при менструации [16].

В нормальной эндометрии в пролиферативную фазу уровень экспрессии p65 NFκB низкий [14], а уровень экспрессии TNF-α — высокий [13]. При

этом в физиологических условиях p65 NFκB вызывает апоптоз клеток эндометрия [13]. Относительно роли TNF-α в нормальной эндометрии в литературе нет единого мнения. С одной стороны, утверждается, что он стимулирует пролиферативные процессы во время пролиферативной фазы цикла [14], с другой — что в физиологических условиях TNF-α вызывает апоптоз эндометрия [18].

По-видимому, учитывая пики экспрессии TNF-α и субъединицы p65 NFκB, наблюдаемое при аденомиозе увеличение (по сравнению с нормой) экспрессии этих молекул означает неготовность эпителиальных клеток функционального слоя эндометрия к апоптозу, как это происходит в норме, при наступлении менструации, а готовность этих клеток к пролиферации. Об относительно низком уровне готовности к апоптозу косвенно свидетельствует и отсутствие статистически значимых различий количества CD56-позитивных эндометриальных стромальных гранулоцитов и NK-клеток эндометрия, определяемое по экспрессии Granzym B в этих клетках, а также практически полное отсутствие экспрессии FasL(CD95) в эндометрии пациенток с аденомиозом, то есть TNF-α и NFκB при аденомиозе, вероятно, играют роль факторов выживания клеток.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Османова Ф.Т. Роль иммунологических факторов в патогенезе наружного генитального эндометриоза у женщин // Фундаментальные исследования. 2013. Т. 1, № 9. С. 108–111. [Osmanova F.T. The role of immunological factors in the pathogenesis of external genital endometriosis in women. *Fundamental Research*, 2013, Vol. 1, No. 9, pp. 108–111 (In Russ.).]
- Павлов Р.В., Кундохова М.С. Прогнозирование рецидивов наружного генитального эндометриоза // Астраханский медицинский журнал. 2011. Т. 6, № 3. С. 119–122. [Pavlov R.V., Kundokhova M.S. Prediction of recurrence of external genital endometriosis. *Astrakhan Medical Journal*, 2011, Vol. 6, No. 3, pp. 119–122 (In Russ.).]
- Porichi O., Nikolaidou M.-E., Apostolaki A., Arnogiannaki N., Papassideri I., Chatonidis I., Tserkezoglou A., Vorgias G., Kassanos D., Panotopoulou E. Isomorph expression of BAG-1 Gene, ER and PR in endometrial cancer. *Anticancer Res.*, 2010, Vol. 30, No. 10, pp. 4103–4108.
- Huang F., Zou Y., Wang H., Cao J., Yin T. In vitro apoptosis effects of GnRHII on endometrial stromal cells from patients with endometriosis. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2013, Vol. 8, No. 6, pp. 1603–1609.
- Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Онищенко А.С. Прогностическое значение содержания L-селектина в крови при оценке эффективности программы ЭКО/ИКСИ у больных с трубным фактором бесплодия // Проблемы репродукции. 2014. № 2. С. 59–65. [Burlev V.A., Ilyasova N.A., Onishchenko A.S. Prognostic value of content of L-selectin in the blood when measuring effectiveness of IVF/ICSI in patients with tubal infertility factor. *Problems of Reproduction*, 2014, No. 2, pp. 59–65 (In Russ.).]
- Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. М.: Медпрактика, 2010. 467 с. [Kiselev V.I., Sidorova I.S., Unanyan A.L., Muizhnek E.L. Hyperplastic processes of female reproductive system organs: theory and practice. *Moscow: Medical Practice*, 2010, 467 p. (In Russ.).]
- Nasu K., Nishida M., Kawano Y., Tsuno A., Abe W., Yuge A., Takai N., Narahara H. Aberrant expression of apoptosis-related molecules in endometriosis: a possible mechanism underlying the pathogenesis of endometriosis. *Reprod. Sci.*, 2011, Vol. 18, No. 3, pp. 206–218.
- Анциферова Ю.С., Сотникова Н.Ю., Филиппова Е.С., Шишков Д.Н. Изменение экспрессии генов, регулирующих инвазивность и апоптоз, в эутопическом и эктопическом эндометрии женщин с наружным генитальным эндометриозом // Аллергология и иммунология. 2009. Т. 10, № 2. С. 252–253. [Antsiferova Yu.S., Sotnikova N.Yu., Filippova E.S., Shishkov D.N. Changes in the expression of genes regulating invasiveness and apoptosis in the eutopic and ectopic endometrium of women with external genital endometriosis. *Allergology and Immunology*, 2009, Vol. 10, No. 2, pp. 252–253 (In Russ.).]

9. Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И. Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе: современный взгляд на проблему // Вестник ВолГМУ. 2013. Т. 47, № 3. С. 9–16. [Tkachenko L.V., Sviridova N.I. Endometrial hyperplasia in perimenopausal women: a modern view on the problem. *Bulletin of the Volga State Medical University*, 2013, Vol. 47, № 3, pp. 9–16 (In Russ.)].
10. Шелулченков А.А., Кабанова О.Д., Сашченко Л.П., Романова Б.А., Гнучев Н.В., Яшин Д.В. Клеточная смерть опухолевых клеток линии L-929, индуцированная белковым комплексом Tag7-nsp70, аналогична гибели этих же клеток под действием TNF- α // Доклады академии наук. 2013. Т. 452, № 2. С. 230–232. [Shelulchenkov A.A., Kabanova O.D., Sashchenko L.P., Romanova B.A., Gnuchev N.V., Yashin D.V. Cell death of tumor cells of the L-929 line induced by the Tag7-nsp70 protein complex is similar to the death of these cells under the action of TNF- α . *Reports of the Academy of Sciences*, 2013, Vol. 452, No. 2, pp. 230–232 (In Russ.)].
11. Harada T., Kaponis A., Iwabe T., Taniguchi F., Makrydimas G., Sofikitis N., Paschopoulos M., Paraskevaidis E., Terakawa N. Apoptosis in human endometrium and endometriosis. *Human Reproduction Update*, 2004, Vol. 10, Issue 1, pp. 29–38.
12. Mo Z., Liu J., Zhang Q., Chen Z., Mei J., Liu L., Yang S., Li H., Zhou L., You Z. Expression of PD-1, PD-L1 and PD-L2 is associated with differentiation status and histological type of endometrial cancer. *Oncol. Lett.*, 2016, Vol. 12, No. 2, pp. 944–950.
13. González-Ramos R., Defrère S., Devoto L. Nuclear factor-kappaB: a main regulator of inflammation and cell survival in endometriosis pathophysiology. *Fertil. Steril.*, 2012, Vol. 3, No. 98, pp. 520–258.
14. Boric M.A., Torres M., Pinto C., Pino M., Hidalgo P., Gabler F., Fuentes A., Johnson M.C. TNF system in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2013, No. 3, pp. 271–278.
15. Vanderstraetena A., Tuyraerts S., Amant F.J. The immune system in the normal endometrium and implications for endometrial cancer development. *Reprod. Immunol.*, 2015, No. 109, pp. 7–16. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2014.12.006>.
16. Aggarwal B.B., Gupta S.C., Kim J.H. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood*, 2012, Vol. 3, No. 119, pp. 651–665.
17. Li Y.-F., Xu X.-B., Chen X.-H., Wei G., He B., Wang J.-D. The nuclear factor-kB pathway is involved in matrix metalloproteinase-9 expression in RU486-induced endometrium breakdown in mice. *Human Reproduction*, 2012, Vol. 27, No. 7, pp. 2096–2106.
18. Reed B.G., Carr B.R. The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation. Bookshelf ID: NBK279054PMID: 25905282. Copyright © 2000–2018, MDText.com, Inc. This electronic version has been made freely available under a Creative Commons (CC-BY-NC-ND) license. A copy of the license can be viewed at: URL: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/>.

Статья поступила 11.06.2018 г.

Контактная информация: Косарева Полина Владимировна, e-mail: perm-bagira@yandex.ru

Коллектив авторов:

Косарева Полина Владимировна — профессор кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», 614990, Пермь, ул. Букирева, 15, e-mail: perm-bagira@yandex.ru;

Трясцина Екатерина Николаевна — врач-акушер-гинеколог ГБУЗ ПК «Орден «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница», 614990, Пермь, ул. Пушкина, 85, e-mail: kati_79.79@mail.ru;

Самоделкин Евгений Иванович — профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» МЗ РФ, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26, e-mail: sei-p@mail.ru.

Уважаемые читатели журнала

«ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»

Сообщаем, что открыта подписка на 2019 год.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС:

каталог НТИ ОАО Агентство «Роспечать»

в разделе: Здравоохранение. Медицина. — **57990**

Подписная цена на 1-е полугодие 2019 года (2 выпуска) — **950 руб.**