

ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ АНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ РОСТА И ИХ РЕЦЕПТОРОВ В РАЗВИТИИ БЕСПЛОДИЯ ПРИ НАРУЖНОМ ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Н. В. Ермолова

Ростовский НИИ акушерства и педиатрии

Проведено исследование содержания эпидермального фактора роста (ЭФР), сосудистого эндотелиального фактора (СЭФР) и рецепторов к ним в сыворотке крови и перитонеальной жидкости пациентов с наружным генитальным эндометриозом и бесплодием.

Отмечен повышенный уровень эндотелина-1 в перитонеальной жидкости пациентов этой группы.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, бесплодие, эпидермальный фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор, эндотелин-1.

CHANGE OF EXPRESSION OF ANGIOGENIC GROWTH FACTORS AND THEIR RECEPTORS DURING DEVELOPMENT OF INFERTILITY IN EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

N. V. Ermolova

The content of epidermal growth factor, vascular endothelial growth factor and receptors for this factors of blood serum and peritoneal fluid in patients with external genital endometriosis and infertility was investigated. An increased level of endothelin-1 in peritoneal fluid of patients of this group was revealed.

Key words: external genital endometriosis, infertility, epidermal growth factor, vascular endothelial growth factor, endothelin-1.

Современная концепция патогенеза эндометриоза определяет ангиогенез и неоваскуляризацию ключевыми моментами в его развитии. Активность этих процессов обуславливается взаимодействием ингибиторов и индукторов ангиогенеза [1]. У пациенток с эндометриозом в перитонеальной жидкости (ПЖ) нарушен баланс клеток, обеспечивающих локальную резистентность брюшины. Вместе с тем повышенная ангиогенная активность перитонеального окружения лежит в основе успешной имплантации эндометриозной ткани в брюшной полости [4]. Важнейшая роль ангиогенеза в поддержании и распространении гиперпластических процессов обусловлена изменением продукции СЭФР и ЭФР — ведущих цитокинов индукции клеточных компонентов эндотелия сосудов. СЭФР относят к ключевым факторам высокой метаболической активности, которые стимулируют размножение эндотелиальных клеток, обеспечивая рост сосудов. Обнаружено, что СЭФР присутствует в ПЖ всех пациенток с эндометриозом, причем содержание его значительно повышено по сравнению со здоровыми пациентками [5, 6]. К числу основных функций СЭФР относится стимуляция пролиферации эндотелиальных клеток и регуляция проницаемости сосудов. Снижение уровня СЭФР обуславливает апоптоз эндотелия, ведущий к обструкции просвета и регрессии сосудов.

Наряду с СЭФР, модулирующим пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки [3], существенное значение в ангиогенезе имеет метабо-

лически взаимозависимый с данным полипептидом эндотелин-1 (ЭТ-1) (маркер неоангиогенеза).

Другой ангиогенный фактор роста — ЭФР — является наиболее мощным потенциальным стимулятором пролиферации фибробластов, кератиноцитов и эпителиальных клеток. Он определяет рост, миграцию, адгезию клеток эндометрия и формирование экстрацеллюлярного матрикса. ЭФР и его рецептор представлены во многих тканях репродуктивной системы, в том числе в эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях [2]. Известная обусловленность гетеротопий высокой ангиогенной активностью определяет актуальность исследования функционирования ангиогенных факторов роста и их рецепторов при наружном генитальном эндометриозе (НГЭ) и связанном с ним бесплодием.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение роли ангиогенных факторов роста, их рецепторов в ПЖ и сыворотке крови в развитии бесплодия у больных с НГЭ.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Уровни СЭФР, ЭФР, а также рецепторов СЭФР (РСЭФР) и ЭФР (РЕФР) в исследуемых биологических жидкостях, уровень ЭТ-1 в ПЖ определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы «Bender MedSystems» (Austria) по стандартным протоколам. В исследование включено 50 пациенток с бесплоди-

ем, из которых 40 больных с НГЭ 2—4-й стадии по классификации г-AFS (1985) составили основную группу, 10 пациенток без эндометриоза — контрольную. Особенности клинической характеристики обследованных основной группы явилось следующее: наличие у пациенток гистологически подтвержденных проявлений эндометриоза, у большинства из которых имело место поражение яичников, что расценивалось как 4-я степень заболевания; бесплодие у данных больных не связано с трубно-перитонеальным фактором. Спаечный процесс 1—2-й степени имел место у 5,6 % пациенток основной группы и 7,8 % больных группы сравнения, тогда как 3—4-я степень его определялась у 3,8 и 5,3 % пациенток соответственно. В процессе обследования больных применяли комплекс диагностических методик, включающих клинко-лабораторное обследование, ультразвуковое исследование, лапароскопию, гистологическое исследование макропрепаратов, удаленных во время операций. Образцы ПЖ были получены во время диагностических и манипуляционных лапароскопий, которые проводились в первую фазу менструального цикла. Информированное согласие на использование крови и ПЖ, биоптатов брюшины и яичников было получено у всех пациенток. Для вапоризации эндометриоидных гетеротопий, а также кист яичников использовали биполярные и монополярные электроды.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1, фирмы Stat Soft). Однородность дисперсий проверяли по критерию Фишера. Достоверность различий между сравниваемыми показателями определяли по критерию Стьюдента и его аналогу для непараметрических распределений — критерию Манна-Уитни. Результаты оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациентки, включенные в исследование, были сопоставимы по исходной клинической характеристике. Возраст пациенток 1-й группы составил ($30,2 \pm 0,8$) года, 2-й — ($28,5 \pm 0,9$) года. В первой группе обследованных первичное бесплодие имело место у 61,7 % женщин, а вторичное у 38,3 % пациенток. Во второй группе больных первичное бесплодие выявлено в 48,6 % случаев, тогда как вторичное бесплодие было отмечено у 51,4 %. Длительность бесплодия у женщин 1-й группы составила ($6,5 \pm 0,7$) года, во 2-й — ($5,7 \pm 0,2$) года. Аменорея имела место у 28,4 % пациенток основной группы и у 9,8 % обследованных группы сравнения. Меноррагии встречались в 19,4 и 4,3 % случаев соответственно. Метроррагии диагностированы у больных 1-й группы в 15 %, а во 2-й — в 1,3 % случаев. Диспареуния отмечалась в 28 % случаев у пациенток 1-й группы, тогда во 2-й группе — только в 5 %.

Хронические тазовые боли имели место у 43,2 % пациенток основной группы и у 16,6 % больных группы сравнения. У 79,3 % пациентов основной группы менструальный цикл не был нарушен. Средний возраст менархе составил ($12,5 \pm 0,5$) лет. Длительность менструального цикла была 25—35 дней с продолжительностью менструального кровотечения до 7 дней. В основной группе у 12,4 % обследованных выявлено нарушение менструального цикла по типу гипоменструального синдрома. Сокращение длительности менструации и скудные выделения отмечены у 10,8 % пациенток. Гипофункция яичников наблюдалась у 26,4 % пациенток. У обследованных группы сравнения нарушений менструального цикла выявлено не было. Средний возраст менархе составил ($11,3 \pm 0,2$) года. Длительность менструального цикла была 28—30 дней с продолжительностью менструального кровотечения 5 дней. Гипофункция яичников имела место у 10,2 % обследованных. Ранее перенесли различные оперативные вмешательства на органах малого таза (апоплексия яичника, кисты яичников, внематочная беременность) 14,7 % пациенток основной группы и 3,6 % больных группы сравнения.

Нами выявлена высокая частота инфекций, передающихся половым путем (ИППП), и хронических воспалительных процессов у пациенток обеих групп, причем у пациенток 2-й группы — в 2 раза чаще (15 % и 34 % соответственно). 93,8 % обследованных обеих групп страдали воспалительным процессом, у них в анамнезе отмечены различные ИППП. Так, трихомонадная инфекция имела место у 20,2 % пациенток, хламидийная была обнаружена у 15,5 %, гонококковая — у 4,7 %, микоплазменная — у 13,5 %, уреаплазменная — у 21,8 %. Для 13,5 % больных характерным оказался бактериальный вагиноз. Всем больным было проведено соответствующее лечение, приведшее к выздоровлению, подтвержденному контрольными анализами. При кольпоскопии изменений слизистой шейки матки не выявлено в 18,7 % случаев у женщин основной группы и в 14,6 % — в группе сравнения. В 59,6 % случаев у пациенток основной группы и в 46,7 % больных 2-й группы имелись фоновые процессы на шейке матки. У 41,9 % обследованных 1-й группы и 48,5 % женщин 2-й группы обнаружены диспластические процессы 1—2-й степени тяжести. При ультразвуковом исследовании основное внимание уделялось состоянию эндометрия. У 54,5 % пациенток основной группы толщина его была более 15 мм, а в 6,2 % случаев достигала 18 мм, более 18 мм отмечено у 1,6 % больных. Во 2-й группе у 84,5 % обследованных толщина эндометрия не превышала 12 мм. Доминантные фолликулы визуализировались у 31,6 % пациенток первой группы и у 82,6 % пациенток второй группы. Кисты яичников от 35 до 60 мм в диаметре были обнаружены у 78 % пациенток основной группы.

У 20 % пациенток основной группы лапароскопия сочеталась с гистероскопией, в 14 % случаев сопровождалась выскабливанием стенок полости матки. Гиперпластический процесс эндометрия гистологически подтвержден в 12 % случаев, полипы эндометрия имели место у 5,7 % больных.

Объем ПЖ в 1-й группе пациенток составил ($52 \pm 0,8$) мл, а во 2-й — ($18 \pm 0,6$) мл. Данные проведенного нами исследования свидетельствуют о существенных изменениях в уровне факторов роста и их рецепторов в сыворотке крови и ПЖ, полученных у пациенток основной группы с НГЭ и бесплодием. Изменения продукции изученных факторов роста носят односторонний характер в сторону их увеличения по сравнению с контролем. Так, содержание СЭФР в сыворотке крови превышало более чем в 4 раза контрольные величины [(150,5 $\pm$ 2,5) и (33,9 $\pm$ 1,4) пкг/мл] ($p < 0,01$). При этом, уровень ЭФР в сыворотке крови был в 1,5 раза выше показателей в группе сравнения [(157,6 $\pm$ 6,5) и (104,4 $\pm$ 4,5) пкг/мл] ($p < 0,05$).

В ПЖ отмечалась аналогичная тенденция. Содержание СЭФР у пациенток основной группы было увеличено в 1,2 раза [(34,6 $\pm$ 1,5) и (29,2 $\pm$ 1,2) пкг/мл] ($p < 0,05$), а ЭФР — в 1,1 раза [(58,1 $\pm$ 2,5) и (52,6 $\pm$ 2,5) пкг/мл].

Концентрация РЭФР в сыворотке крови пациенток основной группы оказалась в 1,86 раза ниже [(0,418 $\pm$ 0,03) и (0,78 $\pm$ 0,08) фмоль/мл] ($p < 0,05$), а РСЭФР — в 1,49 раза выше показателей обследованных групп контроля [(5,83 $\pm$ 0,23) и (3,91 $\pm$ 0,46) фмоль/мл] ($p < 0,05$). При этом для ПЖ была характерна особенно значительная экспрессия обоих видов рецепторов: содержание РЭФР превышало контрольные величины в 6 раз [(0,277 $\pm$ 0,01) и (0,043 $\pm$ 0,01) фмоль/мл] ($p < 0,001$), а РСЭФР — более чем в 4 раза [(9,7 $\pm$ 0,35) и (2,31 $\pm$ 0,15) фмоль/мл] ($p < 0,001$).

Наличие такой особенно значительной концентрации РЭФР и РСЭФР в ПЖ у данных больных обусловлено, очевидно, высоким уровнем эстрадиола, контролирующего синтез данного рецепторного белка *de novo*. Так как наблюдается более чем шестикратный рост показателей РЭФР на местном уровне (перитонеальная жидкость), способствующий чрезмерной активации процесса взаимодействия ЭФР с данным рецептором, без которого невозможно действие ЭФР, то, по-видимому, большое количество его находится в ядре. Последнее обстоятельство приводит, надо полагать, к снижению его диффузии в кровь, чем объясняются разнонаправленные изменения в содержании изученных рецепторов на системном уровне. Выявленная метаболическая ситуация, характеризующаяся высокой продукцией в ПЖ РЭФР и РСЭФР — специфических факторов регуляции клеточной пролиферации, нарушает физиологическое течение данного процесса. Прежде всего,

гиперэкспрессия РЭФР и избыточная продукция ЭФР усиливают запуск целого каскада внутриклеточных процессов, передающих импульс к ядру клетки, что может служить причиной, изменяющей местно-тканевой клеточный гомеостаз, реализующийся в эндометриоидные гетеротопии. В развитии последних существенное значение имеют также максимально высокие показатели СЭФР и его специфического рецептора, что способствует ускорению процесса образования комплекса СЭФР — РСЭФР, усиливающего стимуляцию пролиферации эндотелиальных клеток и, следовательно, чрезмерный ангиогенез.

Что касается ЭТ-1, то уровень его в ПЖ пациенток основной группы в 4 раза [(0,410 $\pm$ 0,03) и (0,102 $\pm$ 0,01) фмоль/мл] ($p < 0,01$) превышал контрольные значения. Выявленное увеличение роста продукции СЭФР относительно данных контрольной группы обусловлено, очевидно, особенностями гормонального статуса, характерного для НГЭ. Участие СЭФР в формировании кровеносных сосудов осуществляется при его взаимодействии с рецептором. Подтверждением реализации одного из важных механизмов регуляции этого процесса является наличие рецепторов с высокой степенью аффинности к СЭФР только у эндотелиоцитов, в отличие от других ангиогенных элементов. Факт увеличенной продукции ЭТ-1 обусловлен, по-видимому, влиянием высокого уровня СЭФР на активность эндотелинпревращающего фермента, так как этот фактор роста участвует в реализации данного процесса [10]. Рост продукции СЭФР способствует чрезмерному синтезу ЭТ-1, выступающего, очевидно, в качестве апоптосупрессирующего агента, значительное содержание которого блокирует реакции, лежащие в основе апоптоза. Эти составляющие эндотелиальной системы не только метаболически взаимосвязаны, но и избирательно взаимосвязаны. В основе обнаруженных изменений продукции эндотелиальных факторов в ПЖ при НГЭ может иметь место возможное изменение рецепции ЭТ-1 и СЭФР, что усиливает стимуляцию пролиферации эндотелиальных клеток, а, следовательно, и ангиогенез. Выявленные нарушения продукции эндотелиальных факторов в ПЖ пациенток с НГЭ свидетельствуют о дисбалансе эндотелиальной пролиферации и апоптоза. По-видимому, развитие бесплодия при НГЭ обусловлено, в том числе, и повышенным ангиогенным потенциалом перитонеального окружения половых органов, инициирующим развитие гетеротопий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования указывают на то, что в основе развития эндометриоидных гетеротопий лежат активные процессы эндотелиальной клеточной пролиферации, обуславливающие чрезмерный рост кровеносных сосудов. Такой характер

ангиогенеза достигается, надо полагать, с одной стороны, высоким уровнем в перитонеальной жидкости СЭФР, ЭФР и их рецепторов, ускоряющих реакции эндотелиальной пролиферации. С другой стороны, значительная экспрессия СЭФР приводит к усиленному синтезу ЭТ-1, блокирующему апоптоз эндотелиальных клеток.

Выявленные особенности процессов регуляции в эндотелиальной системе у больных с НГЭ дают основание для проведения патогенетической терапии, направленной не только на устранение гетеротопий, но и их профилактику, позволяющую восстановить фертильность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлев В. А., Павлович С. В. // Проблемы репродукции. — 1999. — № 5. — С. 6—13.

2. Бурлев В. А., Волков Н. И., Стыгар Д. Н. // Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин. — 1999. — № 1. — С. 51—57.

3. Кушлинский Н. Е., Герштейн Е. С. // Бюлл. экспер. биол. и мед. — 2002. — № 13. — С. 604—612.

4. Fujimoto J., Sakaguchi H., Hirose R., et al. // Gyn. Obstet. Inv. — 1999. — Vol. 48. — P. 14—20.

5. Harada T., Enatsu A., Mitsunari M., Nagano Y. // Gynecol. Obstet. Invest. — 1999. — Vol. 47. Suppl. 1. — P. 34—39.

6. Mahneke J. L., Dawood M. Y., Huang J. C. // Fertil. Steril. — 2000. — Vol. 73. — P. 166—170.

Контактная информация

Ермолова Наталья Викторовна — к. м. н., врач гинекологического отделения № 1 ФГУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии Росздрава», e-mail: E.Ladygina@rniiar.ru

УДК 616:316.6-02-057.36

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА У ДОПРИЗЫВНИКОВ И ПРИЗЫВНИКОВ

О. А. Кузнецова

Новосибирский государственный медицинский университет

С помощью анонимно опроса среди юношей в возрасте 16—27 лет были изучены субъективная оценка состояния здоровья и медико-социальные факторы риска. Было установлено, что большинство респондентов считают себя здоровыми, а также имеют неблагоприятные социальные факторы. Широко распространены вредные привычки. Наиболее распространенными вредными привычками являются прием алкоголя и курение. Был отмечен низкий уровень информированности и медицинской грамотности среди допризывников и призывников.

Ключевые слова: медико-социальные факторы, вредные привычки, допризывники, призывники.

MEDICO-SOCIAL RISK FACTORS OF PROSPECTIVE CONSCRIPTS AND CONSCRIPTS

O. A. Kuznetzova

By way of anonymous questionnaires we examined a subjective estimation of health and medicosocial risk factors among juveniles aged 16—27. It was revealed that most respondents consider themselves to be healthy as well as having unfavourable social factors. Bad habits are quite prevalent. The most common bad habits are drinking and smoking. A low level of information awareness and medical competence among prospective conscripts and conscripts was revealed.

Key words: medico social risk factors, bad habits, prospective conscripts, conscripts.

Важнейшая задача государства — забота о здоровье молодого поколения. От этого зависит будущее самого государства, его обороноспособность, состояние и развитие науки, промышленности, финансов, отношений с другими странами. Именно поэтому проблема охраны здоровья допризывников и призывников привлекает к себе все большее внимание медицинской общественности. Особую тревогу в последние годы вызывает рост негативных явлений в среде подростков (хронические неинфекционные заболевания, неврозы и др.). Согласно современным представлениям, в формировании хроничес-

ких неинфекционных заболеваний у молодых людей определяющую роль играют факторы риска [3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить субъективную оценку состояния здоровья, а также характер и частоту встречаемости медико-социальных факторов риска среди допризывников и призывников.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Статистический анализ анонимного опроса, проведенного среди допризывников и призывников в