

Зайнетдинова Л.Ф.<sup>1</sup>, Коряушкина А.В.<sup>1</sup>, Телешева Л.Ф.<sup>1</sup>, Сычугов Г.В.<sup>1</sup> DOI 10.25694/URMJ.2020.03.16

## Особенности процессов клеточного обновления в эутопическом эндометрии у женщин с наружным генитальным эндометриозом и хроническим эндометритом

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск

Zaynetdinova L.F., Koryaushkina A.V., Telesheva L.F., Sychugov G.V.

### Peculiarities of cellular update processes in eutopic endometry in women with external genital endometriosis and chronic endometritis

#### Резюме

Эндометриоз - хроническое дисгормональное, иммунозависимое, генетически обусловленное заболевание. Значительную роль в развитии эндометриоза играют воспалительные изменения в эндометрии. У женщин с наружным генитальным эндометриозом хронический эндометрит диагностирован в 81,2% при 1 - 2 стадиях и 85,5% при 3 - 4 стадиях заболевания. В эутопическом эндометрии идентифицированы *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma genitalium*, HSV-1, 2, CMV, HPV высокого канцерогенного риска: в 23 (33,3%) случаях при 1 - 2 стадиях и в 44 (48,8%) при 3 - 4 стадиях НГЭ. В подавляющем большинстве случаев обнаруживались *Ureaplasma spp.* и HPV высокого канцерогенного риска. При 1 - 2 стадиях НГЭ и хроническом эндометрите в строме эндометрия фазы пролиферации при сравнении с контролем установлено снижение экспрессии Ki-67, а в эпителии железистых крипт - повышение экспрессии bcl-2. Особенностью у пациенток с *Ureaplasma spp.* было повышение Ki-67 в строме эндометрия в сравнении с другими группами женщин с 1 - 2 стадиями НГЭ. При наличии возбудителей генитальной инфекции наблюдалось снижение экспрессии bcl-2 и повышение NF-κB (p65) в строме и эпителии железистых крипт эндометрия. При 3 - 4 стадиях НГЭ и хроническом эндометрите установлено снижение экспрессии Ki-67 в эндометрии, особенно при наличии *Ureaplasma spp.* Экспрессия bcl-2 повышалась в клетках стромы эндометрия, а при наличии возбудителей генитальной инфекции и в эпителии железистых крипт. На фоне *Ureaplasma spp.* и HPV ВКР инфекции снижалась активность caspase-3 и экспрессировался белок p53, который играет важную роль в регуляции клеточного роста, репарации ДНК и индукции апоптоза.

**Ключевые слова:** эндометриоз, генитальная инфекция, хронический эндометрит, пролиферация, апоптоз

#### Summary

Endometriosis is a chronic dishormonal, immunodependent, genetically determined disease. A significant role in the development of endometriosis is played by inflammatory changes in the endometrium. In women with external genital endometriosis, chronic endometritis was diagnosed in 81.2% with stages 1 - 2 and 85.5% with stages 3 - 4 of the disease. *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma genitalium*, HSV-1, 2, CMV, HPV of high carcinogenic risk were identified in eutopic endometrium: in 23 (33.3%) cases at stages 1 - 2 and in 44 (48.8%) at 3 - 4 stages of IEG. In the vast majority of cases was detected *Ureaplasma spp.* and HPV high carcinogenic risk. At 1 - 2 stages of endometriosis and chronic endometritis in the stroma of the endometrium of the proliferation phase when compared with the control showed a decrease in Ki-67 expression, and in the epithelium of glandular crypts an increase in bcl-2 expression. A feature in patients with *Ureaplasma spp.* there was an increase in Ki-67 in the stroma of the endometrium compared with other groups of women with 1 - 2 stages of endometriosis. In the presence of genital infections, a decrease in bcl-2 expression and an increase in NF-κB (p65) were observed in the stroma and epithelium of the glandular crypts of the endometrium. At 3 - 4 stages of endometriosis and chronic endometritis showed a decrease in the expression of Ki-67 in the endometrium, especially in the presence of *Ureaplasma spp.* Expression of bcl-2 increased in endometrial stromal cells, and in the presence of pathogens of genital infection and in the epithelium of glandular crypts. Against the background of *Ureaplasma spp.* and HPV infection decreased caspase-3 activity and expressed the p53 protein, which plays an important role in the regulation of cell growth, DNA repair, and apoptosis induction.

**Key words:** endometriosis, genital infection, chronic endometritis, proliferation, apoptosis

## Введение

Эндометриоз характеризуется доброкачественным разрастанием за пределами слизистой оболочки полости матки ткани по морфологическому строению и функциональным свойствам схожей с эндометрием. Это хроническое дисгормональное, иммунозависимое, генетически обусловленное заболевание [1]. Одна из наиболее распространенных этиопатогенетических теорий развития эндометриоза - имплантационная, впервые предложенная J. F. Sampson (1921). Согласно этой теории, эндометриоз развивается из жизнеспособных клеток эндометрия, смещенных в толщу стенки матки или перенесенных ретроградно через маточные трубы в брюшную полость во время менструации [2]. Известно, что эутопический эндометрий при эндометриозе имеет функциональные нарушения в отличие от эндометрия женщин, не страдающих эндометриозом. Эти отличия могут способствовать выживанию эндометриальных клеток в перитонеальной полости [3]. Значительную роль в развитии эндометриоза играют воспалительные изменения в эндометрии. По данным литературы, хронический эндометрит диагностирован в 22 – 80% случаев при эндометриозе [4, 5]. Результаты исследования Cicinelli E. et al. показали повышение в 3 раза частоты хронического эндометрита у женщин с эндометриозом. Миграция плазмочитов и плазматическая инфильтрация стромы при хроническом эндометрите может способствовать развитию эндометриоза, однако, этиология хронического эндометрита при этом не ясна [6]. Это может быть инфекция, аутоиммунное воспаление или сам эндометриоз [7]. По данным ряда авторов с эндометриозом ассоциировано наличие в эндометрии *G. vaginalis*, *S. agalacticus*, *S. aureus*, *Mobiluncus*, *E. Coli* [8, 9]. Vestergaard A.L. et al. (2010) определил HPV, HSV 1, 2, CMV, вирус Эпштейна - Барра в эндометрии женщин с эндометриозом в 0 – 10% случаях [10]. Результаты исследования показали наличие хронического эндометрита вирусной этиологии (вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, вирус папилломы человека высокого онкогенного риска) у 16,4% пациенток с бесплодием, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом [5]. В основе возникновения и прогрессирования эндометриоза может быть аномальная воспалительная реакция в ответ на инфекцию или травму, которая формируется на ранних стадиях заболевания и поддерживается иммунными клетками в эндометриодных очагах [11]. Изучение особенностей процессов клеточного обновления у женщин с наружным генитальным эндометриозом и хроническим эндометритом расширит представление о роли эутопического эндометрия при эндометриозе.

Цель исследования: изучить особенности процессов клеточного обновления в эутопическом эндометрии у женщин с наружным генитальным эндометриозом и хроническим эндометритом.

## Материалы и методы

В исследование включено 159 женщин с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ). Набор пациенток осуществлялся методом случайной выборки по мере

поступления в гинекологическое отделение клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России для проведения оперативного лечения. Все женщины были в возрасте от 20 до 45 лет. Диагноз НГЭ был установлен во время проведения лечебно-диагностической лапароскопии и подтвержден результатами гистологического исследования. Операция проводилась в пролиферативную фазу менструального цикла с использованием оборудования «KarlStorz», под эндотрахеальным наркозом. Для оценки тяжести НГЭ использована классификация Американского общества по репродуктивной медицине (R-AFS), (1996) [12]. Критерии включения в исследование: согласие пациенток на участие в исследовании, наличие наружного генитального эндометриоза по результатам лапароскопии, подтвержденного гистологическим исследованием, репродуктивный возраст пациенток. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, тяжелая соматическая патология в стадии суб- и декомпенсации, онкологические заболевания, воспалительные заболевания органов малого таза в стадии обострения, острые воспалительные заболевания любой локализации, инфекционные заболевания (в том числе туберкулез), ВИЧ инфекция, системные и аутоиммунные заболевания. В ходе исследования было сформировано 2 группы. Первая группа – 69 (43,4%) женщин с 1 – 2 стадиями НГЭ (малые формы и легкая степень тяжести НГЭ). Вторая группа – 90 (56,6%) женщин с 3 – 4 стадиями (средней и тяжелой степени тяжести НГЭ). Группу контроля составили 14 практически здоровых женщин, поступивших для проведения хирургической стерилизации.

Для идентификации в эндометрии и эндометриодных гетеротопиях возбудителей генитальной инфекции (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma genitalium*, HSV-1, 2, CMV, HPV высокого канцерогенного риска) использовали метод ПЦР в реальном времени с наборами реагентов: «АмплиСенс® *C.trachomatis/Ureaplasma/M.genitalium*- МУЛЬТИПРАЙМ-FL», «АмплиСенс® HSV/CMV – МУЛЬТИПРАЙМ-FL», «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип-FL» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, г.Москва) на детектирующих амплификаторах ДТ-96 (НПФ «ДНК-технология», Россия) и Rotor-Gene-6000 (CorbettResearch, Австралия). Материал для гистологического исследования получали интраоперационно: эндометрий путем пайпель-биопсии, очаги эндометриоза - при их иссечении и энуклеации эндометриодных кист яичников. Полученные образцы фиксировали в 10% раствором забуференного формалина в течение 24 часов, готовили серийные срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Для диагностики хронического эндометрита, оценки степени выраженности воспалительного процесса в эндометрии пользовались полуколичественным методом оценки выраженности лимфоцитарной, гранулоцитарной инфильтрации, плазмочитации и фибротизации стромы эндометрия в биопсийном материале предложенным Казачковой Э.А. (1985), с дополнительными критериями степени активности Алимовой О.А. [13, 14]. Иммуногистохимическое исследование проводили при помощи сывороток:

bcl-2 (производитель – Cell marque, клон – 124, разведение - 1/500, контроль – миндалина); NF-kB (p65) (производитель – GeneTex, клон – поликлональный, разведение - 1/500, контроль – легочная карцинома); caspase-3 (производитель – GeneTex, клон – поликлональный, разведение - 1/500, контроль - миндалина); p53 (производитель - Cell marque, клон – DO7, разведение - 1/500, контроль - карцинома молочной железы); Ki-67, производитель – Dako, клон – MIB 1, разведение - 1/100, контроль – неходжкинская лимфома). Дальнейшее количественное исследование проводили с помощью программы компьютерного анализа изображений «Морфология 5.1» (ВидеоТест, Россия), по ранее примененной методике [15]

При оценке результатов окрашивания ядерных антигенов в произвольно выбранных полях зрения при увеличении 400 подсчитывали количество окрашенных ядер (для Ki67, NF-kB, p53) по отношению к общему числу ядер клеток данной популяции выраженное в процентах. При оценке неядерных антигенов (bcl-2, caspase-3) рассчитывали относительную плотность изучаемых структур по отношению к общей площади исследуемого кадра в объемных процентах.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных компьютерных программ IBM SPSS Statistics Version 22. Полученные результаты исследования представлены в виде универсальной средней (медианы) и квартильного размаха (Q25 – Q75). При анализе количественных признаков оценка достоверности различий между группами производилась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости  $< 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Средний возраст женщин в основной группе составил при 1 – 2 стадиях –  $31,16 \pm 0,6$  год, с 3 – 4 стадиями –  $31,28 \pm 0,59$  год. В группе контроля средний возраст женщин был  $36,36 \pm 1,23$  года. При всех стадиях НГЭ по сравнению с контрольной группой пациентки чаще отмечали наличие дисменореи и диспареунии. Жалобы на диспареунию больше встречались при 3 – 4 стадиях НГЭ. У обследованных женщин хронический эндометрит по данным морфологического исследования был диагностирован в 81,2% при 1 - 2 стадиях (в 37 (53,6%) случаях - хронический неактивный эндометрит, в 19 (27,5%) случаях – хронический эндометрит минимальной степени активности) и 85,5% при 3 - 4 стадиях НГЭ (в 52 (58,4%) случаях - хронический неактивный эндометрит, в 24 (26,7%) случаях - хронический эндометрит минимальной степени активности). Полученные данные подтверждают высокую частоту хронического эндометрита у женщин с НГЭ [4, 5, 6]. По данным молекулярно-биологического исследования в эутопическом эндометрии исследуемые инфекционные патогены идентифицированы в 23 (33,3%) случаях при 1 – 2 стадиях и в 44 (48,8%) при 3 – 4 стадиях НГЭ. Наиболее часто обнаруживались *Ureaplasma spp.* и HPV высокого канцерогенного риска. Недавние исследования показали взаимосвязь *Ureaplasma urealyticum*

с HPV и ВИЧ [16].

Во всех случаях возбудители генитальной инфекции идентифицированы при наличии хронического эндометрита. В эндометриоидных гетеротопиях инфекционные патогены были обнаружены у 8 (11,6%) женщин при 1 – 2 стадиях и у 12 (13,3%) – при 3 – 4 стадиях НГЭ. В контрольной группе инфекционные патогены не обнаружены и эндометрий соответствовал фазе пролиферации.

Для анализа иммуногистохимических показателей у пациенток с 1 – 2 стадиями НГЭ было выделено 4 группы: 1 группа – пациентки, с хроническим эндометритом, у которых не выделены возбудители генитальной инфекции ( $n = 9$ ); 2 группа – с хроническим эндометритом, ассоциированным с наличием HPV ВКР ( $n = 8$ ); 3 группа – с хроническим эндометритом, ассоциированным с *Ureaplasma spp.* ( $n = 9$ ); 4 группа – контрольная группа здоровых женщин репродуктивного возраста ( $n = 9$ ).

Экспрессия белка Ki-67 была снижена в клетках стромы эндометрия во всех группах женщин с 1 - 2 стадиями НГЭ при сравнении с контрольной группой. При межгрупповом сравнительном анализе среди женщин с 1 - 2 стадиями НГЭ экспрессия Ki-67 была значительно более выражена при наличии *Ureaplasma spp.* В эпителии железистых крипт эутопического эндометрия по сравнению с контролем экспрессия Ki-67 была снижена только в 1-й группе. При сравнительном анализе результатов среди пациенток с 1 - 2 ст. НГЭ достоверных отличий не установлено. Полученные данные подтверждают результаты исследования О.А. Алимовой и др., согласно которым пролиферативная активность эпителиальных структур слизистой оболочки матки зависит от этиологии хронического эндометрита. При микоплазменной природе болезни она не изменяется, а при бактериальном хроническом эндометрите - ниже нормы [17].

Экспрессия антиапоптотического белка bcl-2 в строме эутопического эндометрия в группах женщин с 1 - 2 стадиями НГЭ не отличалась от группы контроля. При межгрупповом сравнении среди женщин с 1 - 2 стадиями НГЭ отличий также не выявлено. В эпителии железистых крипт эндометрия экспрессия bcl-2 была значительно более выражена при отсутствии возбудителей генитальной инфекции по сравнению с группой контроля. Повышение экспрессии bcl-2 предотвращает активацию каспазного каскада и апоптоз эпителиальных клеток. При межгрупповом сравнении среди женщин с 1 - 2 стадиями НГЭ более низкие показатели bcl-2 были при наличии возбудителей генитальной инфекции. Усиление апоптоза в эндометрии при наличии *Ureaplasma spp.* и HPV ВКР, вероятно, направлено на элиминацию клеток, пораженных инфекционными возбудителями.

Уровень белка p53 в эутопическом эндометрии женщин с 1 - 2 стадиями НГЭ не отличался от группы контроля. При межгрупповом сравнении результатов у пациенток с 1 - 2 стадиями НГЭ экспрессия p53 также не отличалась.

Экспрессия caspase-3 в клетках стромы и эпителия железистых крипт эутопического эндометрия определялась одинаково часто у женщин с 1 - 2 стадиями НГЭ и

в контрольной группе. Среди пациенток с 1 - 2 стадиями НГЭ экспрессия caspase-3 в эпителии железистых крипт эндометрия была наиболее высокой при наличии *Ureaplasma spp.*

Экспрессия NF-kB (p65) в эутопическом эндометрии у женщин с 1 - 2 стадиями НГЭ в сравнении с контрольной группой была повышена только при наличии *Ureaplasma spp.* При сравнении между группами женщин с 1 - 2 стадиями НГЭ уровень NF-kB (p65) был значительно повышен при наличии возбудителей генитальной

инфекции. Повышение NF-kB (p65) на фоне *Ureaplasma spp.* и HPV ВКР инфекции активирует экспрессию генов иммунного ответа, направленного на элиминацию возбудителей [18, 19].

Для анализа иммуногистохимических показателей у пациенток с 3 – 4 стадиями НГЭ было выделено 4 группы: 1а группа – пациентки, с признаками хронического эндометрита, у которых не выделены возбудители генитальной инфекции (n = 11); 2а группа – с хроническим эндометритом, ассоциированным с наличием HPV ВКР

**Таблица 1. Количество и объемная плотность клеток эутопического эндометрия, экспрессирующих маркеры клеточного обновления у женщин с 1 – 2 стадиями НГЭ на фоне хронического эндометрита, Me (Q25-Q75)**

Показатели	1 группа (без инфекции) n = 9	2 группа (HPV ВКР) n = 8	3 группа ( <i>Ureaplasma spp.</i> ) n = 9	4 группа (контроль) n = 9	p
Ki-67 строма эндометрия, %	8,89 7,70-21,82	16,69 5,42-24,44	23,07 16,13-23,76	30,67 28,57-54,17	$p_{12}<0,001$ $p_{13}<0,001$ $p_{14}<0,001$ $p_{23}=0,011$
Ki-67 эпителий железистых крипт эндометрия, %	14,13 6,06-21,74	25 4,88-57,14	14,29 11,40-35,72	35,71 31,82-53,42	$p_{14}<0,001$
bcl-2 строма эндометрия, об%	0,81 0,70-4,22	1,35 0,86-1,95	0,86 0,59-1,99	1,12 0,29-3,59	
bcl-2 эпителий железистых крипт эндометрия, об%	16,47 15,34-18,49	14,03 8,11-14,74	15,09 14,03-18,42	15,06 7,14-15,40	$p_{14}=0,004$ $p_{12}<0,001$ $p_{23}=0,018$ $p_{13}=0,009$ $p_{23}=0,018$
p53 строма эндометрия, %	8,16 7,89-15,38	8,06 2,77-9,09	9,09 5,26-15,38	6,67 2,20-13,64	
p53 эпителий железистых крипт эндометрия, %	5,56 3,45-13,56	5,01 2,00-10,80	6,25 3,77-8,53	5,26 4,35-7,32	
caspase-3 строма эндометрия, об%	12,14 6,7-17,21	14,15 6,59-17,06	11,57 10,42-15,60	19,8 9,27-21,49	
caspase-3 эпителий железистых крипт эндометрия, об%	16,92 14,71-19,66	18,70 14,2-22,14	23,25 22,14-24,64	20,87 15,93-23,62	$p_{13}<0,001$ $p_{23}=0,018$
NF-kB (p65) строма эндометрия, %	12,12 11,56-13,41	13,37 9,52-15,25	18,23 15,25-20,46	11,42 7,53-13,94	$p_{12}<0,001$ $p_{23}=0,003$ $p_{14}<0,001$ $p_{13}<0,001$ $p_{23}=0,003$
NF-kB (p65) эпителий железистых крипт эндометрия, %	13,73 13,56-15,13	16,05 15,75-21,89	18,97 17,08-20,45	16,01 11,10-16,81	$p_{12}<0,001$ $p_{14}=0,001$ $p_{13}<0,001$

Таблица 2. Количество и объемная плотность клеток эутопического и эктопического эндометрия, экспрессирующих маркеры клеточного обновления у женщин с 3 – 4 стадиями НГЭ на фоне хронического эндометрита, Me (Q25-Q75)

Показатели	1а группа (без инфекции) n=11	2а группа (HPV ВКР) n=9	3а группа (Ureaplasma spp.) n=14	4 группа (контроль) n=9	p
Ki-67 строма, % эндометрия	22,22 17,6-26,6	18,42 10,53-41,3	18,42 9,56-31,16	30,67 28,57- 54,17	p <sub>14</sub> <0,001 p <sub>14</sub> =0,003
Ki-67 эпителий железистых крипт, %	36,36 19,35-39,39	17,86 12,5-74,29	17,86 11,55-32,04	35,71 31,82-53,42	p <sub>14</sub> =0,003
bcl-2 строма эндометрия, об%	2,3 2,23-4,2	4,91 0,85-5,16	3,65 0,85-4,98	1,12 0,29-3,59	p <sub>12</sub> =0,016 p <sub>14</sub> =0,049 p <sub>14</sub> =0,033
bcl-2 эпителий железистых крипт, об%	12,93 8,17-20,52	17,13 16,62-19,48	16,62 13,54-17,72	15,06 7,14-15,4	p <sub>12</sub> <0,001 p <sub>12</sub> =0,020 p <sub>14</sub> =0,003 p <sub>13</sub> <0,001
p53 строма эндометрия, %	2,98 2,78-20	11,86 9,68-21,88	11,86 9,68-17,97	6,67 2,2-13,64	p <sub>12</sub> =0,037 p <sub>14</sub> =0,013 p <sub>13</sub> =0,015
p53 эпителий железистых крипт, %	3,13 1-13,33	15,79 4,35-27,27	8,33 6,09-18,66	5,26 4,35-7,32	p <sub>12</sub> =0,008 p <sub>14</sub> =0,028 p <sub>13</sub> =0,003
casrase-3 строма эндометрия, об%	17,86 9,22-21,26	9,25 7,69-13,97	9,25 6,73-11,71	19,8 9,27-21,49	p <sub>12</sub> =0,004 p <sub>12</sub> =0,024 p <sub>14</sub> =0,002 p <sub>13</sub> =0,009
casrase-3 эпителий железистых крипт, об%	21,35 13,14-24,49	20,88 17,3-21,31	17,3 10,73- 20,99	20,87 15,93-23,62	p <sub>12</sub> =0,001 p <sub>13</sub> =0,005
NF-kB (p65) строма эндометрия, %	16,87 9,92-24,42	9,93 9,6-12,8	9,93 9,7-12,8	11,42 7,53-13,94	
NF-kB (p65) эпителий железистых крипт, %	17,94 16,67-22,7	16,98 12,78-23,25	16,98 12,07-21,89	16,01 11,1-16,8	

(n = 9); 3а группа – с хроническим эндометритом, ассоциированным с уреоплазменной инфекцией (n = 14); 4 группа – контрольная группа здоровых женщин репродуктивного возраста (n = 9).

Экспрессия белка Ki-67 в клетках стромы эндометрия у женщин с 3 - 4 стадиями НГЭ при сравнении с контрольной группой была снижена в группе, где не выделены возбудители генитальной инфекции и при наличии Ureaplasma spp. В клетках эпителия железистых крипт эндометрия по сравнению с группой контроля выявлено снижение экспрессии Ki-67 только при наличии Ureaplasma spp.

Уровень экспрессии bcl-2 в строме эутопического эндометрия был выше во всех группах женщин с 3 - 4 ста-

диями НГЭ по сравнению с контрольной группой. При межгрупповом сравнении результатов у женщин с 3 - 4 стадиями НГЭ отличий не выявлено. В клетках эпителия железистых крипт эндометрия экспрессия bcl-2 при наличии HPV ВКР и Ureaplasma spp. была более высокой, как по сравнению с контролем, так и с 1а группой.

Количество клеток стромы и эпителия железистых крипт эндометрия, экспрессирующих белок p53 по сравнению с группой контроля было выше у женщин с 3 - 4 стадиями НГЭ при наличии Ureaplasma spp. При межгрупповом сравнении у женщин с 3 - 4 стадиями НГЭ экспрессия p53 была более выражена в группах с HPV ВКР и Ureaplasma spp. как в строме, так и в эпителии железистых крипт эутопического эндометрия.

Уровень экспрессии caspase-3 в строме эутопического эндометрия был значительно снижен у женщин с 3 - 4 стадиями НГЭ в сравнении с контрольной группой при наличии возбудителей генитальной инфекции. В клетках эпителия железистых крипт эндометрия экспрессия caspase-3 не отличалась от показателей контрольной группы, однако, при межгрупповом сравнении установлено снижение экспрессии caspase-3 в строме и эпителии железистых крипт эндометрия у женщин с HPV ВКР или Ugeaplasma spp. по сравнению с 1а группой.

Экспрессия фактора NF-kB (p65) у женщин с 3 - 4 стадиями НГЭ в эутопическом эндометрии значительно не отличалась от показателей контрольной группы. При сравнении результатов среди групп женщин с 3 - 4 стадиями НГЭ отличий также не выявлено.

## Выводы

1. Хронический эндометрит у пациенток с НГЭ ассоциирован с возбудителями генитальной инфекции в 23 (33,3%) случаях при 1 – 2 стадиях и в 44 (48,8%) при 3 – 4 стадиях НГЭ. Наиболее часто обнаруживались Ugeaplasma spp. и HPV высокого канцерогенного риска.

2. При 1 - 2 стадиями НГЭ и хроническом эндометрите в строме эндометрия фазы пролиферации при

сравнении с контролем установлено снижение экспрессии Ki-67, а в эпителии железистых крипт - повышение экспрессии bcl-2. Особенностью у пациенток с Ugeaplasma spp. было повышение Ki-67 в строме эндометрия в сравнении с другими группами женщин с 1 - 2 стадиями НГЭ. При наличии возбудителей генитальной инфекции наблюдалось снижение экспрессии bcl-2 и повышение NF-kB (p65) в строме и эпителии железистых крипт эндометрия.

3. При 3 - 4 стадиях НГЭ и хроническом эндометрите установлено снижение экспрессии Ki-67 в эндометрии, особенно при наличии Ugeaplasma spp. Экспрессия bcl-2 повышалась в клетках стромы эндометрия, а при наличии возбудителей генитальной инфекции и в эпителии железистых крипт. На фоне Ugeaplasma spp. и HPV ВКР снижалась активность caspase-3 и экспрессировался белок p53, который играет важную роль в регуляции клеточного роста, репарации ДНК и индукции апоптоза. ■

*Зайнетдинова Лариса Фоатовна, Коряушкина Анна Владимировна, Телешева Лариса Федоровна, Сычугов Глеб Вячеславович, Автор, ответственный за переписку: Зайнетдинова Л. Ф. sea-gull16@yandex.ru, 454092 Российская Федерация, Уральский федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.*

## Литература:

1. Плотко Е.Э., Абакумова Е.И., Исламиди Д.К., Лаврентьева И.В. Опыт использования комплексного лечения наружного генитального эндометриоза. *Проблемы репродукции*. 2018; 24(1): 63-66.
2. Sampson J.A. Heterotopic or misplaced endometrial tissue. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1925;10(5): 649-664.
3. Адамян Л.В., Фархат К.Н., Макиян З.Н. [и др.] Молекулярно-биологическая характеристика эутопического и эктопического эндометрия (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2015; 5: 8-16.
4. Тихончук Е.Ю., Асатурова А.В., Адамян Л.В. Частота выявления и структура патологических изменений эндометрия у женщин репродуктивного возраста с генитальным. *Акушерство и гинекология*. 2016;12:87-95.
5. Айламазян Э.К., Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Коган И.Ю., Кветной И.М. Особенности экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов, провоспалительных маркеров и ингибитора циклин-зависимой киназы p16ink4a в эндометрии при наружном генитальном эндометриозе. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016; 65(3):4-11.
6. Cicinelli E., Trojano G., Mastromauro M. [et al.] Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link. *Fertility and sterility*. 2017; 108(2):289-295
7. Takebayashi, A., Kimura F, Kishi Y. [et al.]. The Association between Endometriosis and Chronic Endometritis. *PLoS One*. 2014; 9(2). URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0088354>.
8. Yasmin Nabel, Heba Elshhawy, Alaa Mosbah. Intrauterine bacterial colonization and endometrial Micro RNA-17-5p levels in association to endometriosis: a study in a Egyptian population. *A Journal of Molecular and Cellular Immunology*. 2019; doi: 10.1080/08820139.2019.1693592
9. Khan K.N., Fujishita A., Masumoto H., Muto H., Kitajima M., Masuzaki H., Kitawaki J. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;199: 69-75. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.01.040. Epub 2016 Feb 6.
10. Vestergaard A.L. Low prevalence of DNA viruses in the human endometrium and endometriosis. *Archives of virology*. 2010; 155(5): 695-703.
11. Короткова Т.Д., Адамян Л.В., Степанян А.А. [и др.] Клеточные и молекулярные факторы врожденного иммунитета в патогенезе наружного генитального эндометриоза у женщин (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2018; 24(6):22-31.
12. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М.: Российское общество акушеров-гинекологов; 2013.
13. Казачкова, Э. А. Патогенез, клинко-морфологическая характеристика и лечение воспалительных заболеваний матки и придатков: дис. ... д-ра мед. наук / Э. А. Казачкова. – Челябинск, 2000. – 303 с.

14. Алимova О.А., Воронаева Е.Е., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л. Полуколичественная морфологическая оценка активности воспалительного процесса при хроническом эндометрите. В кн.: Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы патологоанатомической службы муниципальных учреждений здравоохранения». Челябинск; 2008.:198-201.
15. Сычугов Г.В., Казачков Е.Л., Азизова Т.В., Теплякова О.В., Ревина В.С. Иммуноморфологические особенности пневмофиброза у работников плутониевого производства. Уральский медицинский журнал. 2014; 08 (122): 71-76.
16. Wang Yuan-yuan, Zhang Hong-wen. The Relevant Research between Lipid-associated Membrane Proteins of *Ureaplasma Urealyticum* and Toll-like Receptors. *Journal of International Obstetrics & Gynecology*. 2014; 41(6): 639-649.
17. Алимova О.А. Клинико-морфологическая характеристика хронического эндометрита различной этиологии: Автореф. дис....канд. мед. наук. Челябинск; 2011.
18. Santanu Bose, Amiya K. Banerjee. Innate Immune Response Against Nonsegmented Negative Strand RNA Viruses. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2004; 23(8); <https://doi.org/10.1089/107999003322277810>
19. Takashi Shimizu, Yutaka Kida, Koichi Kuwano. *Ureaplasma parvum* lipoproteins, including MB antigen, activate NF- $\kappa$ B through TLR1, TLR2 and TLR6. *Microbiology*. 2008; 154(5); <https://doi.org/10.1099/mic.0.2007/016212-0>.
20. Казачкова Э.А., Затворницкая А.В., Воронаева Е.Е., Казачков Е.Е., Rogozina A.A. Клинико-анамнестические особенности и структура эндометрия женщин с гиперплазией слизистой оболочки матки в различные возрастные периоды. Уральский медицинский журнал. 2017. № 6 (150). С. 18-22.
21. Казачкова Э.А., Гошгарлы А.В., Воронаева Е.Е., Казачков Е.Л., Rogozina A.A. Экспрессия белка P16INK4A при гиперплазии эндометрия, ассоциированной с хроническим эндометритом. Уральский медицинский журнал. 2018. № 2 (157). С. 97-100.