

АПОПТОЗ КЛЕТОК ЭНДОМЕТРИЯ В НОРМЕ И ПРИ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МАТКИ

Н.В. Боровкова, М.М. Дамиров, О.Н. Олейникова

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы, Москва, Российская Федерация

ENDOMETRIAL CELLS APOPTOSIS IN HEALTH AND PROLIFERATIVE DISEASES OF THE UTERUS

N.V. Borovkova, M.M. Damirov, O.N. Oleynikova

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

РЕЗЮМЕ

В работе представлен анализ данных литературы о механизмах регуляции апоптоза клеток эндометрия в норме и при пролиферативных заболеваниях матки. Отмечено, что на протяжении менструального цикла гибель клеток путем апоптоза и их регенерация происходят в строго регулируемой последовательности, зависят от фазы цикла и связаны с изменением гормональных параметров. Экспрессия *Bcl-2* (ингибитор апоптоза) также изменяется в клетках желез эндометрия циклически, достигая максимума в конце пролиферативной фазы, и затем снижается до минимальных значений в конце секреторной фазы и в фазу менструации. При эндометриозе индекс апоптоза в функциональном слое эндометрия достоверно ниже, чем у здоровых женщин. Снижение уровня апоптоза связывают с нарушением его регуляции. В эндометриоидной ткани уровень экспрессии *Bcl-2* увеличивался при прогрессировании заболевания, в то время как экспрессия *Bax* (активатор апоптоза) соответствовала показателям здоровых женщин. Увеличение экспрессии *Bcl-2* наблюдали в клетках миоматозных узлов. При этом у больных с миомой матки более значимым является соотношение *Bcl-2/Bax*. Отмечено, что снижение апоптотической активности клеток эндометрия, а также нарушения регуляции апоптоза является ключевым патогенетическим механизмом развития пролиферативных заболеваний матки. На этом основывается поиск новых эффективных средств диагностики, прогноза и лечения этой распространенной патологии.

Ключевые слова:

апоптоз клеток эндометрия, пролиферативные заболевания матки, миома матки, эндометриоз.

ABSTRACT

The article presents the literature data on the regulation of endometrial cells apoptosis in health and proliferative diseases of the uterus. It is noted that throughout the menstrual cycle the cells apoptosis and regeneration take place in strictly controlled sequence and depend on the phase of the cycle and hormonal changes. The expression of *Bcl-2* (inhibitor of apoptosis) in cells also varies cyclically in endometrial glandular cells, peaking in the late proliferative phase, and then decreasing to a minimum at the end of the secretory phase and within the menstruation phase. In endometriosis, the apoptosis index in endometrial functional layer is significantly lower than in healthy women. The weakened apoptosis is associated with the disturbance of its regulation. The expression of *Bcl-2* increased with the progress of the disease in the endometrial tissue, while the expression of *bax* (apoptosis activator) corresponded to figures in healthy women. The increase in the expression of *Bcl-2* was observed in the cells of myomatous fibroids. Thus, in patients with uterine myoma the ratio *Bcl-2/Bax* is more important. It is noted that the weakened apoptosis of endometrial cells and disorders of apoptosis regulation are leading pathogenic mechanisms for the development of proliferative diseases of the uterus. This is the basis of a new search for the effective diagnosis, prognosis and treatment of this widespread disease.

Keywords:

apoptosis of endometrial cells, proliferative diseases of the uterus, uterine myoma, endometriosis.

AM — аденомиоз

ГПЭ — гиперпластические процессы эндометрия

ММ — миома матки

ФНО — фактор некроза опухоли

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественные пролиферативные заболевания матки — миома матки (ММ), аденомиоз (AM), гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) — в совокупности занимают первое место в структуре гинекологической патологии [1, 2]. Представленные нозологические формы достаточно редко диагности-

руют в изолированной форме, чаще встречаются их различные сочетания [1, 3, 4]. Существенный рост частоты доброкачественных пролиферативных заболеваний матки начинается с позднего репродуктивного возраста, причем в последние годы отмечено значительное «омоложение» контингента больных [2–4].

Вследствие неуклонного роста распространенности указанных заболеваний, высокой частоты их рецидивирования и возможности малигнизации данная проблема остается в центре повышенного внимания врачей акушеров-гинекологов, морфологов и онкологов [1, 4].

Несмотря на значительные успехи в изучении патогенеза различных нозологических форм пролиферативных заболеваний матки и совершенствование лечебной тактики ведения больных в течение последнего десятилетия отмечено возрастание частоты данной патологии среди оперированных гинекологических больных, которая составляет от 12 до 30% [1–3].

К изучению этиологии, клинко-патогенетических вариантов течения пролиферативных заболеваний матки обращались многие ученые, однако до настоящего времени ведущие патогенетические факторы их развития и прогрессирования недостаточно изучены. Применение современных методов лечения не всегда обеспечивает высокий терапевтический эффект, сохраняется и проблема возникновения рецидивов заболевания. В связи с этим продолжается поиск новых способов диагностики и лечения, основанный на углубленном изучении недостаточно освещенных вопросов патогенеза пролиферативных заболеваний матки. В решении этих вопросов особое значение придается изучению возникновения данной патологии с позиции выявления возникающих нарушений процессов пролиферации и апоптоза.

Целью данной работы является анализ данных литературы о механизмах регуляции апоптоза клеток эндометрия и возникающих нарушений у больных с пролиферативными заболеваниями матки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Апоптоз представляет собой активный программируемый процесс, приводящий к элиминации клеток из организма [5, 6]. Ему принадлежит ведущая роль в ремодулировании тканей в процессе эмбриогенеза, в поддержании тканевого гомеостаза и в регуляции объема тканей [5–8]. Апоптоз уравнивает процесс новообразования клеток, что особенно выражено в быстро обновляющихся тканях. В норме существует баланс между процессами пролиферации и апоптоза клеток в ткани [6]. Увеличение количества пролиферирующих клеток влечет за собой усиление процессов апоптоза [8].

Термин «апоптоз» был предложен Дж. Керром и его коллегами в 1972 году при описании специфической морфологической картины гибели нормальных клеток в тканях здорового человека, а также при ее изменении под действием гормонов [9]. Морфологически апоптоз проявляется уменьшением размеров клетки, конденсацией ядра и цитоплазмы, фрагментацией и появлением скоплений хроматина, прилегающих к ядерной оболочке. В последующем образуются апоптотические тельца, состоящие из фрагментов ядра, окруженных мембраной [7–9]. Следует заметить, что сходную морфологическую картину, а именно скопление мелких частиц плотного хроматина, названных в Германии «*Pyknosen*», задолго до Дж. Керра, еще в 1914 г., описал Р. Шродер (*R. Schroder*) при исследовании эндометрия за 2–3 сут до начала менструации [10]. Он интерпретировал появление «пикнотических телец» как признак гибели отдельных клеток эндометрия, свидетельствующих о скором наступлении менс-

трукции. В 1976 г. *D. Hopwood* и *D.A. Levison* при электронно-микроскопическом исследовании эндометрия описали в конце секреторной, предменструальной и менструальной фаз цикла значительную потерю эпителиальных клеток с образованием апоптотических тел [10]. При сравнительном анализе ими было отмечено, что в представленных выше фазах менструального цикла содержание апоптотических клеток было значительно больше, чем в пролиферативной фазе. Апоптотические тельца, содержащие фрагменты ядер, могут быть выявлены также и при световой микроскопии в виде базофильных гранул. Эти гранулы накапливаются в наибольшем количестве в конце цикла и могут быть использованы в качестве дополнительной информации при исследовании материала после диагностического выскабливания эндометрия.

МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА

В развитии апоптоза выделяют три стадии: индукторную, эффекторную и деградации [6–8]. Индукция апоптоза подразумевает рецепцию сигнала и его передачу. В эффекторной стадии активируются каспазы — основные ферменты апоптоза, принадлежащие к группе цистеиновых протеаз. На этом этапе изменения в клетке становятся необратимыми. Стадия деградации завершается гибелью клетки. Описано два основных механизма запуска каскада апоптоза: рецепторный (или внешний) и митохондриальный (или внутренний) [8].

Внешний путь активации апоптоза реализуется за счет специфической стимуляции рецепторов, принадлежащих к суперсемейству фактора некроза опухоли (ФНО), обозначаемых как рецепторы смерти (*Death Receptor — DR*). Рецептор имеет гомологичную внутриклеточную последовательность, обозначаемую доменом смерти (*Death Domain — DD*), причем активация этого домена индуцирует внутриклеточные сигналы, приводящие к апоптозу. Описано 6 *DR*, среди которых наиболее изучены рецептор *Fas* (*Apo-1* или *CD95*), *DR4* и *DR5*. Самые известные лиганды рецепторов смерти — *Fas*-лиганд (*FasL* или *CD95L*) и ФНО. При взаимодействии *Fas*-рецептора со своим лигандом образуется комплекс, взаимодействующий с *Fas*-ассоциированным доменом смерти (*FADD*). Комплекс, образуемый при данном взаимодействии, получил название смерти-индуцирующий сигнальный комплекс — *DISC* (*Death-Inducing Signalling Complex*). Взаимодействие *DISC* с прокаспазой-8 приводит к активации фермента каспазы-8, которая высвобождается в цитоплазму [8, 11, 12]. В конце каскада высвобождается каспаза-3, которая приводит к фрагментации ДНК за счет ДНК-фрагментирующего фактора — эндонуклеазы *CAD* (*Caspase Activated DNase*) [6, 8, 11, 12].

Рецепторы *DR4* и *DR5* относятся к системе рецепторов *TRAIL* (*TNF-related apoptosis-inducing ligand* — лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с рецепторами для ФНО). Оба рецептора — *DR4* и *DR5* содержат высокомолекулярный домен смерти (*DD*). Другие рецепторы этой системы *DcR1* и *DcR2*, по-видимому, действуют как «ловушки» и способны ингибировать *TRAIL*-индуцированный апоптоз при избыточной экспрессии [11, 12]. Поэтому активация рецепторов *DR4* и *DR5* не играет существенной роли при апоптозе нормальных клеток, но имеет решающее значение в индукции апоптоза как пролиферирующих, так и опухлевых клеток [8].

Внутренний путь индукции апоптоза прежде всего связан с действиями таких сигналов, как недостаток факторов роста, гормонов или цитокинов, избыточное накопление радикалов кислорода, действие ионизирующей радиации, гипоксия [6–8]. Действие повреждающих факторов может непосредственно запускать внутренние механизмы апоптоза или приводить к несостоятельности механизмов супрессии апоптоза. Все эти факторы оказывают повреждающее действие на мембрану митохондрий, что приводит к высвобождению проапоптотических факторов (цитохром С), активирующих каспазу 9 и запускающих каскад апоптоза [6, 8].

Важную роль в регуляции апоптоза играет белок — продукт гена *p53*. Его действие связано с постоянным мониторингом состояния ДНК в клетке. При накоплении нерепарированных разрывов ДНК *p53* блокирует клетки в фазе *G1/S* и производит их восстановление, а при необратимых изменениях ДНК уровень *p53* продолжает повышаться, индуцируя развитие апоптоза [6, 8]. Однако мутация или ингибирование *p53* другими протеинами может прекратить его функцию, остановив при этом процесс апоптоза [6–8].

Продукты генов семейства *Bcl-2* регулируют целостность митохондрий и митохондриальный путь запуска апоптоза [8, 13]. Продукты генов *Bcl-2* включают более 20 членов, классифицированных в зависимости от их гомологичных доменов (*BH1-4*) и в соответствии с их функцией в процессе апоптоза [13]. В зависимости от участия в процессе апоптоза белки делятся на две группы: индуцирующие (*Bax, Bak, Bim, Bik, Bad* и др.) и ингибирующие (*Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w* и др.) апоптоз. Белки этого семейства всегда закреплены на внешней мембране митохондрий и находятся в постоянном динамическом равновесии, нарушение которого определяет выживание или гибель клетки [13].

Таким образом, апоптоз является процессом сложной системой регуляции на разных уровнях — от генетического до рецепторного аппаратов. Основной биологической функцией апоптоза является поддержание клеточного гомеостаза за счет элиминации клеток, исчерпавших свой физиологический ресурс, а также клеток с нерепарируемыми повреждениями. Усиление пролиферативной активности клеток неминуемо влечет за собой усиление апоптоза.

АПОПТОЗ КЛЕТОК ЭНДОМЕТРИЯ В НОРМЕ

Долгие годы наступление менструации связывали с ишемическим некрозом функционального слоя эндометрия, вызванного контракцией спиральных артерий, что регулируется концентрацией половых гормонов [10, 14]. Однако в дальнейшем эта теория не нашла подтверждения, и в настоящее время считается, что циклические изменения функционального слоя эндометрия тесно связаны с процессами пролиферации и апоптоза клеток. В нормальном менструальном цикле выделяют три фазы: пролиферативную, секреторную и фазу менструации. Изменение пролиферативной активности и апоптоза клеток эндометрия отмечают во всех стадиях менструального цикла [15]. Периодичность возникновения апоптоза в эпителиальных клетках связана с изменением гормональных параметров. На протяжении менструального цикла гибель клеток путем апоптоза и их регенерация происходят в строго регулируемой последовательности и зависят от фазы цикла. Так, пролиферация клеток эндометрия реализуется в первую фазу за счет общего

действия эстрогенов [14, 16, 17]. Прогестерон оказывает прямое действие на клетки эндометрия, вызывая их дифференцировку и созревание. Снижение концентрации эстрогенов и прогестерона в конце цикла приводит к массовому апоптозу клеток эндометрия [14, 16]. *Fas*-рецептор и *Fas*-лиганд определяются в эндометрии в течение всего менструального цикла [10, 12]. В пролиферативной фазе они детектируются только во внутренних структурах клетки и не могут взаимодействовать и индуцировать апоптоз [10, 14]. Однако уже в секреторной фазе эти белки экспрессируются на поверхности клеток эндометрия и готовы к индукции апоптотических стимулов.

Экспрессия *Bcl-2* изменяется в клетках желез эндометрия циклически, достигая максимума в конце пролиферативной фазы, а затем снижается до минимальных значений в конце секреторной фазы и в фазу менструации [10, 18, 19]. Зато в клетках миометрия экспрессия продуктов гена *Bcl-2* находится на одном уровне в течение всего цикла. *P. Rogers et al.* в своем исследовании показали, что антиапоптотический белок *Bcl-2* экспрессируется в большей степени в базальном слое, в то время как *Fas*-рецептор и каспаза-3 в основном определяются в функциональном слое эндометрия [10, 18]. Эти результаты хорошо согласуются с функциональной биологией эндометрия. Поскольку базальный слой остается относительно постоянным в течение менструального цикла, процессы апоптоза в нем менее выражены. В то же время в функциональном слое, проходящем фазы роста, дифференцировки и десквамации определяется повышенный уровень апоптотических клеток.

ГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССА АПОПТОЗА В ОРГАНАХ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Апоптоз клеток регулируется не только генами, но и различными гуморальными факторами. Помимо компонентов семейства ФНО, индуцирующее действие также оказывают интерлейкины, глюкокортикоиды, интерфероны, различные физические и химические факторы [7, 8, 16]. Второй путь активации апоптотической гибели клетки осуществляется в результате дефицита внешних факторов, например, факторов роста или гормонов. Так, в эксперименте было показано влияние стероидных гормонов на процесс апоптотической гибели клеток. Чаще гормоны являются ингибиторами апоптоза. Известно, что гонадотропины обеспечивают выживание железистого эпителия яичников за счет модуляции транскрипции генов *Bax*, относящейся к семейству *Bcl-2* [3, 20]. При наличии гонадотропинов *Bax* находится в фолликулярных клетках в неактивном состоянии, снижение же концентрации гормонов активизирует его, что приводит к индукции апоптоза [3, 20].

Индукцируемый глюкокортикоидами апоптоз лимфоцитов может быть отменен действием пролактина, в результате чего нарушается контроль за тканевым ростом [21]. Наиболее интересно действие эстрогенов на процесс апоптотической гибели клеток. Так, при высоких концентрациях эстрогены подавляют апоптоз клеток фолликулярного эпителия яичников. В то же время в клетках эпителия слизистой оболочки матки эстрогены могут выступать как в качестве индукторов, так и в качестве супрессоров апоптоза [3, 22].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ АПОПТОЗА

Процесс программируемой клеточной гибели сопровождается характерными морфологическими и

структурными изменениями клетки, что используется для его изучения. Наиболее распространенными являются методы, основанные на световой микроскопии с фиксацией характерных морфологических изменений клеток, таких как уменьшение размера, уплотнение и конденсация хроматина, фрагментация ядра, наличие апоптотических телец и др. Документация апоптоза методом микроскопии (световой, люминесцентной, электронной) возможна на гистологических срезах и при исследовании биоптатов.

Методы, основанные на выявлении структурно-биохимических изменений, характерных для апоптотических клеток, могут быть применены как для исследования тканей (гистологические препараты), так и для изучения апоптоза лимфоцитов, клеток в соскобах, культур клеток. Наиболее информативным и удобным методом, широко используемым в научных исследованиях апоптоза, является окрашивание клеток конъюгатом аннексина V с флуорохромом [23]. Аннексин V способен в присутствии ионов кальция специфически связываться с фосфотидилсерином, который уже на ранних этапах апоптоза переходит из внутреннего слоя клеточной мембраны на наружный слой. Результаты анализа могут быть зафиксированы на проточном цитометре. Дополнительное окрашивание ДНК специфическими красителями, например 7-амино-актиномицином Д, позволяет отличить клетки с начальными изменениями, характерными для «раннего апоптоза» (Аннексин V+/7AAD-), от уже погибших клеток — «поздний апоптоз» (Аннексин V+/7AAD+) [24].

Идентификацию апоптотических клеток можно провести при исследовании характерных изменений ДНК. Наиболее известным является TUNEL-метод, основанный на выявлении разрывов ДНК в клетках, обработанных «сшивающими» фиксаторами. Также возможно документировать апоптоз в клетках с гиподиплоидным содержанием ДНК [24].

Помимо структурных изменений клетки для оценки апоптотической активности используют также определение инициирующих и эффекторных каспаз, специфических эндонуклеаз, являющихся основным «инструментом» реализации апоптоза. Концентрация каспаз в крови или в клетках может быть определена методами иммуноферментного анализа, вестерн-блот или на проточном цитометре [23, 24]. В последнее время наибольший интерес представляет исследование регуляции процесса апоптоза. Наиболее востребованным в исследовании пролиферативных процессов является изучение белков, регулирующих внутренний путь индукции апоптоза (белки семейства *Bcl-2*), цитохрома *C* и ядерного белка *p53*.

Таким образом, в настоящее время в распоряжении исследователей существует достаточно широкий арсенал методов изучения апоптоза клеток и его регуляции. Одной из наиболее важных задач является выбор правильной стратегии поиска [24]. С.В. Хайдуков и А.В. Зурочка предложили следующий алгоритм работы. На первом этапе целесообразно провести оценку спонтанного апоптоза клеток. Второй этап должен включать исследование активационного апоптоза, что особенно важно в контексте пролиферативного потенциала. И наконец, третий этап предполагает исследование регуляции апоптоза, т.е. определение экспрессии белков-регуляторов апоптоза, детекции активных форм инициирующих и эффекторных каспаз [24].

АПОПТОЗ КЛЕТОК ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МАТКИ

Исследования последних лет убедительно доказывают важную роль нарушений процессов апоптоза в патогенезе пролиферативных заболеваний матки [25].

В настоящее время считают, что нарушение баланса между процессами пролиферации и апоптоза является основным фактором в развитии генитального эндометриоза [26–28]. В.П. Дмовский и соавт. показали, что у женщин с данной патологией индекс апоптоза в функциональном слое эндометрия достоверно ниже, чем у здоровых женщин, а при прогрессировании заболевания отмечена отчетливая тенденция к дальнейшему снижению уровня апоптоза клеток [29]. При этом нарушается цикличность изменения содержания апоптотических клеток в эндометрии, наблюдаемая у здоровых женщин. В то же время индекс апоптоза в строме у женщин с наличием эндометриоза и без него не имеет существенных различий. Снижение содержания апоптотических клеток в эндометрии женщин с эндометриозом приводит к увеличению шанса у этих клеток выжить и имплантироваться [10, 26, 29–31].

Снижение уровня апоптоза в клетках функционального слоя эндометрия исследователи связывают, прежде всего, с нарушением его регуляции. Отмечено, что в эутопическом эндометрии женщин с эндометриозом снижалась экспрессия *Fas*-молекул на поверхности как стромальных клеток, так и в очаге эндометриоза [32]. В отличие от *Fas*, экспрессия *Fas*-лиганда в эндометриоидных тканях была увеличена, что способствовало их выживанию и развитию эндометриоза. Показано, что в сыворотке крови и перитонеальной жидкости уровень растворимого *Fas*-лиганда у больных с умеренной и тяжелой степенью поражения эндометриозом был значительно выше, чем у женщин с начальной стадией заболевания или у здоровых женщин [31]. Также нарушалась регуляция внутреннего пути индукции апоптоза в клетках эндометрия [10, 33]. В работах Н.Н. Резниковой [3] отмечено, что в эндометриоидной ткани уровень экспрессии *Bcl-2* у больных АМ I степени не определялся или соответствовал фоновым значениям, что говорит о нормальном уровне апоптотической активности клеток. При второй степени заболевания экспрессия *Bcl-2* наблюдалась уже в 25–50% клеток, а при третьей — в 80–100% клеток. В то же время экспрессия другого фактора из этого семейства регуляторов апоптоза, *Bax*, обладающего проапоптотическим действием, полностью отсутствовала в эндометрии в пролиферативную фазу и значимо повышалась в секреторную фазу, так же как и у здоровых женщин [3, 33].

В настоящее время определена роль апоптоза клеток в развитии ММ. Снижение содержания апоптотических клеток в миоматозном узле способствует росту опухоли. Нарушение процессов апоптоза при ММ прежде всего связано с нарушением их регуляции. Исследование генов, регулирующих апоптоз при ММ, показало, что в клетках миоматозного узла уровень экспрессии *Bcl-2* вдвое выше, чем в неизменном миометрии. В то же время экспрессия гена *Bax*, индуктора апоптоза, по данным И.С. Сидоровой и соавт. (2006), регистрируется в пределах нормальных значений при простой форме ММ и повышается почти в 2 раза в пролиферирующих миоматозных узлах. При этом важное клиническое значение имеет соотношение *Bcl-2/Bax*, отражающее выживаемость клеток [4].

Таким образом, снижение апоптотической активности клеток эндометрия, а также нарушения регуляции апоптоза является ключевым патогенетическим механизмом развития пролиферативных заболеваний матки. На этом основывается поиск новых эффективных средств диагностики, прогноза и лечения этой распространенной патологии [34].

Среди консервативных методов лечения пролиферативных заболеваний матки ведущее место занимает гормонотерапия, в том числе лекарственные препараты с прогестагенными свойствами. Широкое применение прогестагенов основано на их выраженном антипролиферативном эффекте и активации процессов апоптоза [35]. Так, исследования *Yamanaka et al.* на культуре стромальных клеток ткани АМ, подвергнутых влиянию эстрадиола, показали, что добавление прогестерона и диеногеста приводит к индукции апоптоза клеток [36]. В то же время в ряде работ отмечен противоположный эффект прогестерона [37]. В работе Т.Н. Деминова и соавт. выявлено, что прогестерон, связываясь со своими специфическими рецепторами, приводит к индукции экспрессии *Bcl-2*, блокирующего апоптоз, тем самым увеличивает интервал жизни клетки и способствует росту миоматозных узлов [38].

ЛИТЕРАТУРА

1. Стрыжков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М. Доброкачественные заболевания матки. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 288 с.
2. Дамиров М.М., Олейникова О.Н., Майорова О.В. Генитальный эндометриоз: взгляд практикующего врача. – М.: БИНОМ, 2013. – 152 с.
3. Резникова Н.Н. Участие апоптоза в патогенезе внутреннего эндометриоза тела матки: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 112 с.
4. Сидорова И., Коган Е., Зайратьянц О. и др. Роль процессов апоптоза и пролиферации в патогенезе простой и пролиферирующей миомы матки в сочетании с аденомиозом // Врач. – 2006. – № 14. – С. 8–12.
5. Чепель Э., Хейни М., Мисбах С., Сновден Н. Основы клинической иммунологии: пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 416 с.
6. Яршин А.А. Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.
7. Пальцев М.А. Молекулярная медицина и прогресс фундаментальных наук // Вестник РАН. – 2002. – № 1. – С. 13–21.
8. Манько В.М., Девришов Д.А. Ветеринарная иммунология. Фундаментальные основы. – М.: Агровет, 2011. – 752 с.
9. Kerr J.F., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics // Brit. J. Cancer. – 1972. – Vol. 26, N. 4. – P. 239–257.
10. Taniguchi F., Kaponis A., Izawa M., et al. Apoptosis and endometriosis // Front. Biosci (Elite Ed). – 2011. – Vol. 1, N. 3. – P. 648–662.
11. Wang Sh., El-Deiry W.S. TRAIL and apoptosis induction by TNF-family death receptors // Oncogene. – 2003. – Vol. 22. – P. 8628–8633.
12. Atasoy P., Bozdoğan O., Ereku S., et al. Fas-mediated pathway and apoptosis in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium // Gynecol. oncology. – 2003. – Vol. 91, N. 2. – P. 309–317.
13. Kuwana T., Newmeyer D.D. Bcl-2-family proteins and the role of mitochondria in apoptosis // Curr. Opin. Cell Biol. – 2003. – Vol. 15. – P. 1–9.
14. Burbank F. Fibroids, menstruation, childbirth, and evolution: the fascinating story of uterine blood vessels. – Wheatmark (USA), 2009. – 296 p.
15. Николаенко С.А., Рева Г.В. Роль апоптоза и пролиферации в патогенезе заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста // Современные наукоемкие технологии. – 2004. – № 5 – С. 66–67.
16. Bozdoğan O., Atasoy P., Ereku S., et al. Apoptosis-related proteins and steroid hormone receptors in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2002. – Vol. 21, N. 4. – P. 375–382.
17. Reis F.M., Petraglia F., Taylor R.N. Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis // Hum. Reprod. Update. – 2013. – Vol. 19, Is. 4. – P. 406–418.
18. Rogers P.A., Lederman F., Plunkett D., Affandi B. Bcl-2, Fas, and caspase 3 expression in endometrium from levonorgestrel implant users with and without breakthrough bleeding // Hum. Reprod. Update. – 2000. – Vol. 15, Suppl. 3. – P. 152–161.
19. Korkmaz D., Bastu E., Dural O., et al. Apoptosis through regulation of Bcl-2, Bax and Mcl-1 expressions in endometriotic cyst lesions and the endometrium of women with moderate to severe endometriosis // Obstet Gynaecol. – 2013. – Vol. 33, N. 7. – P. 725–728.

Помимо прогестагенов для лечения пролиферативных заболеваний матки широко применяются препараты, являющиеся агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ), которые обеспечивают выраженное угнетение секреции гонадотропинов, что в конечном итоге приводит к уменьшению секреции стероидов гонадами и падению уровня эстрогенов. В то же время в работах *T. Mizutani et al.* (1998) обнаружено, что терапия с помощью а-ГнРг у больных с ММ подавляет клеточную пролиферацию и вызывает лишь кратковременное повышение интенсивности апоптоза [39]. При этом содержание ингибитора апоптоза *Bcl-2* существенно не менялось.

Таким образом, проблема диагностики, прогнозирования и лечения пролиферативных заболеваний матки окончательно не решена и остается актуальной. Отсутствие единой точки зрения на терапию приводит к рецидивированию или неэффективности лечения пролиферативных заболеваний матки. Изучение апоптоза клеток эндометрия и регуляции апоптотических процессов в здоровой и измененной ткани может открыть новые перспективные подходы к прогнозированию течения заболевания и выработать новые терапевтические стратегии.

20. Tilly J.L., Tilly K., Kenton M.L., Johnson A.L. Expression of members of the bcl-2 gene family in the immature rat ovary: equine chorionic gonadotropin-mediated inhibition of granulosa cell apoptosis is associated with decreased bax and constitutive bcl-2 and bcl-xlong messenger ribonucleic acid levels // Endocrinology. – 1995. – Vol. 136, N. 1. – P. 232–241.
21. LaVoie H.A., Witorsch R.J. Investigation of intracellular signals mediating the antiapoptotic action of prolactin in Nb2 lymphoma cells // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1995. – Vol. 209, N. 3. – P. 257–269.
22. Olovsson M., Бурлев В.А., Волков Н.И. и др. Клеточная пролиферация, апоптоз и рецепторы к стероидному гормону у больных с миомой матки // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 4. – С. 23–28.
23. Войткова В.В. Изучение апоптоза методом проточной цитофлуориметрии (обзор литературы) // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2010. – № 6–1. – С. 220–225.
24. Вопросы современной проточной цитометрии. Клиническое применение / под ред. С.В. Хайдукова, А.В. Зурочки. – Челябинск, 2008. – 195 с.
25. Сухих Г.Т., Чернуха Г.Е., Сметник В.П. и др. Проллиферативная активность и апоптоз в гиперплазированном эндометрии // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 5. – С. 25–29.
26. Salmassi A., Acar-Perk B., Schmutzler A.G., et al. Apoptosis Resistance in Endometriosis // Bioimpacts. – 2011. – Vol. 1, N. 2. – P. 129–134.
27. Roshangar L., Abdollahifard S., Majidi A., et al. Study of ultrastructure and apoptosis in the endometrium of women with or without endometriosis // Iran. J. Reprod. Med. – 2013. – Vol. 11, N. 5. – P. 399–404.
28. Белокриницкая Т.Е., Витковский Ю.А., Пономарева Ю.Н. и др. Фактор некроза опухолей а и трансформирующий фактор роста б в регуляции апоптоза и пролиферации клеток при дисплазии и раке шейки матки // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 31–33.
29. Dmowski W.P., Ding J., Shen J., et al. Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis // Hum. Reprod. Update. – 2001. – Vol. 16, N. 9. – P. 1802–1808.
30. Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Посисеева Л.В. и др. Изменение инвазивных свойств эндометриальных стромальных клеток при эндометриозе // Иммунология. – 2007. – № 1. – С. 34–37.
31. Agic A., Djalali S., Diedrich K., Hornung D. Apoptosis in endometriosis // Gynecol. Obstet. Invest. – 2009. – Vol. 68, N. 4. – P. 217–223.
32. Sturlese E., Salmeri F.M., Retto G., et al. Dysregulation of the Fas/FasL system in mononuclear cells recovered from peritoneal fluid of women with endometriosis // Reprod Immunol. – 2011. – Vol. 92, N. 1–2. – P. 74–81.
33. Meresman G.F., Vighi S., Buquet R.A., et al. Apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis // Fertil. Steril. – 2000. – Vol. 74, N. 4. – P. 760–766.
34. Uegaki T., Taniguchi F., Nakamura K., et al. Inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) may be effective therapeutic targets for treating endometriosis // Hum. Reprod. Update. – 2015. – Vol. 30, N. 1. – P. 149–158.
35. Nguyen H., Syed V. Progesterone inhibits growth and induces apoptosis in cancer cells through modulation of reactive oxygen species // Gynecol. Endocrinol. – 2011. – Vol. 27. – P. 830–836.

36. Yamanaka A., Kimura F., Kishi Y., et al. Progesterone and synthetic progestin, dienogest, induce apoptosis of human primary cultures of adenomyotic stromal cells // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2014. – Vol. 179. – P. 170–174.
37. Shimizu Y., Mita S., Takeuchi T., et al. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits prostaglandin E₂ production and aromatase expression by human endometrial epithelial cells in a spheroid culture system // *Steroids*. – 2011. – Vol. 76, N. 1–2. – P. 60–67.
38. Демина Т.Н., Чайка К.В., Жихарский Р.В. Влияние биологического действия прогестерона на процессы апоптоза в миоматозных узлах у женщин репродуктивного возраста [Электронный ресурс] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2013. – № 2. – URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36458>.
39. Mizutani T., Sugihara A., Nakamuro K., Terada N. Suppression of cell proliferation and induction of apoptosis in uterine leiomyoma by gonadotropin-releasing hormone agonist (leuprolide acetate) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83, N. 4. – P. 1253–1255.

REFERENCES

1. Strizhakov A.N., Davydov A.I., Pashkov V.M. *Dobrokachestvennyye zabolvaniya matki* [Benign uterine diseases]. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2011. 288 p. (In Russian).
2. Damirov M.M., Oleynikova O.N., Mayorova O.V. *Genital'nyy endometrioz: vzglyad praktikiyushchego vracha* [Genital endometriosis: a view of the practitioner]. Moscow: BINOM Publ., 2013. 152 p. (In Russian)
3. Reznikova N.N. *Uchastie apoptoza v patogeneze vnutrennego endometrioza tela matki: dis. ... kand. med. nauk* [The involvement of apoptosis in the pathogenesis of internal endometriosis of uterine body: Cand. med. sci. diss. synopsis]. Moscow, 2003. 112 p. (In Russian).
4. Sidorova I., Kogan E., Zayrat'yants O., et al. Rol' protsessov apoptoza i proliferatsii v patogeneze prostoy i proliferiruyushchey miomy matki v sochetanii s adenomiozom [Role of apoptosis and proliferation in the pathogenesis of simple and proliferating uterine fibroids in combination with adenomyosis]. *Vrach.* 2006; 14: 8–12. (In Russian).
5. Chapel H., Haeney M., Misbah S., Snowden N. *Essentials of Clinical Immunology*. 5th ed. Wiley-Blackwell, 2006. 368 p. (Russ. ed.: Chepel' E., Kheyni M., Misbakh S., Snowden N. *Osnovy klinicheskoy immunologii*. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2008. 416 p.)
6. Yarinin A.A. *Osnovy immunologii* [Fundamentals of immunology]. Moscow: Meditsina Publ., 1999. 608 p. (In Russian).
7. Pal'tsev M.A. *Molekulyarnaya meditsina i progress fundamental'nykh nauk* [Molecular medicine and advances in fundamental Sciences]. *Vestnik RAN.* 2002; 1: 13–21. (In Russian).
8. Man'ko V.M., Devrishov D.A. *Veterinarnaya immunologiya. Fundamental'nye osnovy* [Veterinary Immunology. Fundamentals]. Moscow: Agrovet Publ., 2011. 752 p. (In Russian).
9. Kerr J.F., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Brit J Cancer.* 1972; 26 (4): 239–257.
10. Taniguchi F., Kaponis A., Izawa M., et al. Apoptosis and endometriosis. *Front Biosci (Elite Ed).* 2011; 1 (3): 648–662.
11. Wang Sh., El-Deiry W.S. TRAIL and apoptosis induction by TNF-family death receptors. *Oncogene.* 2003; 22: 8628–8633.
12. Atasoy P., Bozdoğan O., Erekel S., et al. Fas-mediated pathway and apoptosis in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium. *Gynecol oncology.* 2003; 91(2): 309–317.
13. Kuwana T., Newmeyer D.D. Bcl-2-family proteins and the role of mitochondria in apoptosis. *Curr Opin Cell Biol.* 2003; 15: 1–9.
14. Burbank F. Fibroids, menstruation, childbirth, and evolution: the fascinating story of uterine blood vessels. Wheatmark (USA), 2009. 296 p.
15. Nikolaenko S.A., Reva G.V. Rol' apoptoza i proliferatsii v patogeneze zabollevaniy sheyki matki u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta [The role of apoptosis and proliferation in the pathogenesis of cervical disease in women of reproductive age]. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii.* 2004; 5: 66–67. (In Russian)
16. Bozdoğan O., Atasoy P., Erekel S., et al. Apoptosis-related proteins and steroid hormone receptors in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium. *Int J Gynecol Pathol.* 2002; 21 (4): 375–382.
17. Reis F.M., Petraglia F., Taylor R.N. Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis. *Hum Reprod Update.* 2013; 19 (4): 406–418.
18. Rogers P.A., Lederman F., Plunkett D., Affandi B. Bcl-2, Fas, and caspase 3 expression in endometrium from levonorgestrel implant users with and without breakthrough bleeding. *Hum Reprod Update.* 2000; 15 Suppl 3: 152–161.
19. Korkmaz D., Bastu E., Dural O., et al. Apoptosis through regulation of Bcl-2, Bax and Mcl-1 expressions in endometriotic cyst lesions and the endometrium of women with moderate to severe endometriosis. *Obstet Gynaecol.* 2013; 33 (7): 725–728.
20. Tilly J.L., Tilly K., Kenton M.L., Johnson A.L. Expression of members of the bcl-2 gene family in the immature rat ovary: equine chorionic gonadotropin-mediated inhibition of granulosa cell apoptosis is associated with decreased bax and constitutive bcl-2 and bcl-xlong messenger ribonucleic acid levels. *Endocrinology.* 1995; 136 (1): 232–241.
21. LaVoie H.A., Witorsch R.J. Investigation of intracellular signals mediating the antiapoptotic action of prolactin in Nb2 lymphoma cells. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1995; 209 (3): 257–269.
22. Olovsson M., Burlev V.A., Volkov N.I., et al. Kletochnaya proliferatsiya, apoptoz i retseptory k steroidnym gormonom u bol'nykh s miomoy matki [Cell proliferation, apoptosis, and steroid hormone receptors in patients with hysteromyoma]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2005; 4: 23–28. (In Russian).
23. Voytkova V.V. *Izucheniye apoptoza metodom protochnoy tsitofluorimetrii (obzor literatury)* [Study of apoptosis by flow-cytometry (literature review)]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN.* 2010; 6–1: 220–225. (In Russian).
24. Khaydukov S.V., Zurochka A.V., eds. *Voprosy sovremennoy protochnoy tsitometrii. Klinicheskoe primenenie* [Issues of modern flow cytometry. Clinical application]. Chelyabinsk, 2008. 195 p. (In Russian).
25. Sukhikh G.T., Chernukha G.E., Smetnik V.P., et al. Proliferativnaya aktivnost' i apoptoz v giperplazirovannom endometrii [Proliferative activity and apoptosis in hyperplastic endometrium]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2005; 5: 25–29. (In Russian).
26. Salmassi A., Acar-Perk B., Schmutzler A.G., et al. Apoptosis Resistance in Endometriosis. *Bioimpacts.* 2011; 1 (2): 129–134.
27. Roshangar L., Abdollahifard S., Majdi A., et al. Study of ultrastructure and apoptosis in the endometrium of women with or without endometriosis. *Iran J Reprod Med.* 2013; 11 (5): 399–404.
28. Belokrinskaya T.E., Vitkovskiy Yu.A., Ponomareva Yu.N., et al. Faktor nekroza opukholey a i transformiruyushchiy faktor rosta b v regulatsii apoptoza i proliferatsii kletok pri displazii i rake sheyki matki [The tumor necrosis factor a and transforming growth factor b in regulation of apoptosis and cell proliferation in dysplasia and cervical cancer]. *Tsitokiny i vospalenie.* 2006; 5 (1): 31–33. (In Russian).
29. Dmowski W.P., Ding J., Shen J., et al. Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis. *Hum Rep Update.* 2001; 16 (9): 1802–1808.
30. Sotnikova N.Yu., Antsiferova Yu.S., Posiseeva L.V., et al. Izmeneniye invazivnykh svoystv endometrial'nykh stromal'nykh kletok pri endometriozе [Change in invasive properties of endometrial stromal cells in endometriosis]. *Immunologiya.* 2007; 1: 34–37.
31. Agic A., Djalali S., Diedrich K., Hornung D. Apoptosis in endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2009; 68 (4): 217–225.
32. Sturlese E., Salmeri F.M., Retto G., et al. Dysregulation of the Fas/FasL system in mononuclear cells recovered from peritoneal fluid of women with endometriosis. *Reprod Immunol.* 2011; 92 (1–2): 74–81.
33. Meresman G.F., Vighi S., Buquet R.A., et al. Apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2000; 74 (4): 760–766.
34. Uegaki T., Taniguchi F., Nakamura K., et al. Inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) may be effective therapeutic targets for treating endometriosis. *Hum Rep Update.* 2015; 30 (1): 149–158.
35. Nguyen H., Syed V. Progesterone inhibits growth and induces apoptosis in cancer cells through modulation of reactive oxygen species. *Gynecol Endocrinol.* 2011; 27: 830–836.
36. Yamanaka A., Kimura F., Kishi Y., et al. Progesterone and synthetic progestin, dienogest, induce apoptosis of human primary cultures of adenomyotic stromal cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 179: 170–174.
37. Shimizu Y., Mita S., Takeuchi T., et al. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits prostaglandin E₂ production and aromatase expression by human endometrial epithelial cells in a spheroid culture system. *Steroids.* 2011; 76 (1–2): 60–67.
38. Demina T.N., Chayka K.V., Zhikharskiy R.V. Vliyaniye biologicheskogo deystviya progesterona na protsessy apoptoza v miomatoznykh uzлах u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta [The influence of biological actions of progesterone on apoptosis in myomatous nodes in women of reproductive age]. *Mediko-sotsial'nye problemy sem'i.* 2013; 2. Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36458>. (Accessed April 28, 2016). (In Russian).
39. Mizutani T., Sugihara A., Nakamuro K., Terada N. Suppression of cell proliferation and induction of apoptosis in uterine leiomyoma by gonadotropin-releasing hormone agonist (leuprolide acetate). *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83 (4): 1253–1255.

Поступила 02.12.2015

Контактная информация:

Боровкова Наталия Валерьевна,
д.м.н., заведующая лабораторией трансплантации клеток
и иммунотипирования
НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы
e-mail: borovkovanv@yandex.ru