

© Коллектив авторов, 2017
УДК 618.145-002-036.12-092

Самоделкин Е.И.¹, Меркучева Н.Г.², Косарева П.В.¹, Нестерова Л.Ю.³

Роль простагландинов и циклооксигеназы в патогенезе хронического эндометрита

¹ ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, 614990, г. Пермь, Россия, ул. Петропавловская, д. 26

² ГБУЗ ПК Ордена «Знак Почёта» Пермская краевая клиническая больница, 614990, г. Пермь, Россия, ул. Пушкина, д. 85

³ ФГБУН «Институт экологии и генетики микроорганизмов» РАН, 614081, г. Пермь, Россия, ул. Голева, д. 13

Цель обзора — представить современные данные о роли циклооксигеназ (COX) в развитии хронического эндометрита. Проанализировано 106 источников литературы, посвященных роли COX-1 и COX-2 в развитии хронического эндометрита у пациенток репродуктивного возраста, опубликованных в базах данных Medline, Pubmed, Scopus, из них 14 включены в настоящий обзор. В поддержании воспалительного процесса в эндометрии важная роль отводится простагландинам (PG). Тем не менее, продукция PG и лейкотриенов (LTS) — липидных медиаторов, которые наряду с PG играют основную роль в воспалительном процессе, в воспаленной матке до конца не изучена. Циклооксигеназа-2 — фермент, обладающий разнообразными физиологическими функциями, участвует и в репродукции, роль его в которой многогранна. К настоящему времени установлено, что ингибирование циклооксигеназных путей, блокирующее синтез простагландинов, нивелирует эффекты многих провоспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе хронического эндометрита. **Заключение.** Вопрос о роли циклооксигеназ в развитии хронического эндометрита интересен тем, что на основании полученных знаний можно планировать применение препаратов, ингибирующих циклооксигеназные пути (нестероидных противовоспалительных препаратов) при лечении хронического эндометрита — как способа патогенетически обоснованной терапии. Вопрос до конца не изучен. Необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Ключевые слова: хронический эндометрит, циклооксигеназа.

Для цитирования: Самоделкин Е.И., Меркучева Н.Г., Косарева П.В., Нестерова Л.Ю. Роль простагландинов и циклооксигеназы в патогенезе хронического эндометрита. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61(2): 98—100. DOI: 10.25557/0031-2991.2017.02.98-100

Для корреспонденции: Самоделкин Евгений Иванович, e-mail: sei-p@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 04.04.2016

Samodelkin E.I.¹, Mercucueva N.G.², Kosareva P.V.¹, Nesterova L.Y.³

The role of prostaglandins and Cyclooxygenase in pathogenesis of chronic endometritis

¹ State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Perm State Medical University named after EA Wagner of Ministry of Health of Russian Federation, 614990 Perm, Petropaulovskaya street, 26; psma@mail.ru, Russia

² State Organization of Health Perm Region «Perm Regional Clinical Hospital of Order The Title of Honor»; 614990 Perm, Pushkina street, 85; prh@permonline.ru, Russia

³ Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of the Ural Branch RAS, Perm, Russian Federation (IEGM UB RAS), Goleva ul., 13, 614081 Perm, Russia

The purpose: to present the modern data of cyclooxygenase role (COX) in the development of chronic endometritis. 106 references on the role of COX-1 and COX-2 in the development of chronic endometritis in patients of reproductive age, published in the Medline database, Pubmed, Scopus were analyzed; 14 sources are included in this review. Prostaglandins (PG) play an important role in maintaining inflammatory process in the endometrium. Nevertheless, the production of PG and leukotrienes (LTS) — lipid mediators, which, along with PG, play a major role in the inflammatory process of the inflamed uterus, is not fully understood. Cyclooxygenase-2, the enzyme having various physiological functions, is involved in reproduction, where its role is polyfunctional. It has been established that the inhibition of cyclooxygenase pathways, blocking the synthesis of prostaglandins, eliminates the effects of many pro-inflammatory cytokine involved in the pathogenesis of chronic endometritis. **Conclusion.** The role of cyclooxygenase in the development of chronic endometritis is interesting; on the basis of the acquired knowledge, we can plan the use of drugs that inhibit the cyclooxygenase pathway (NSAIDs) in the treatment of chronic endometritis — as a method of pathogenetic therapy. The issue is not fully understood. Further research is needed in this sphere.

Keywords: chronic endometritis; cyclooxygenase.

For citation: Samodelkin E.I., Mercucheva N.G., Kosareva P.V., Nesterova L.Y. The role of prostaglandins and cyclooxygenase in the pathogenesis of chronic endometritis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2017; 61(2): 98–100. (in Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2017.02.98-100

For correspondence: Eugeny I. Samodelkin, Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Pathological Physiology «Federal State Budgetary Scientific Institution» Institute of Experimental Medicine»; State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Perm State Medical University named after EA Wagner «of Ministry of Health of Russian Federation, 26, ul. Petropaulovskaya, Perm, 614990, psma@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Kosareva P.V., <https://orcid.org/0000-0002-0853-925X>

Received 04.04.2016

Введение

Цель обзора — представить современные данные о роли циклооксигеназ (COX) в развитии хронического эндометрита (ХЭ). Проанализировано 106 источников литературы, посвященных роли COX-1 и COX-2 в развитии хронического эндометрита у пациенток репродуктивного возраста, опубликованных в базах данных Medline, Pubmed, Scopus, из них 14 включены в настоящий обзор.

Известно, что в поддержании воспалительного процесса в эндометрии значительная роль отводится простагландинам. Открытые в 1935 г. фон Эйлером эти вещества были названы простагландинами, поскольку считалось, что они продуцируются предстательной железой [1]. Простагландины (PG) являются мощными медиаторами иммунокомпетентных клеток, поэтому по уровню их продукции можно судить о функциональной активности клеток иммунной системы [2]. Некоторые PG, в частности, PGF₂α, регулируют процессы овуляции и осуществляют контроль иммунных реакций при беременности — хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), эстрадиол и прогестерон в концентрациях, соответствующих его уровню в I—III триместрах, активируют продукцию PGF₂α иммунокомпетентными клетками селезенки, то есть, эти гормоны способны модулировать функцию иммунокомпетентных клеток при беременности посредством активации продукции PGF₂α и, таким образом, «включать» альтернативные иммуносупрессивные механизмы, необходимые для развития плода [2]. Известно, что PGE₂ с целью сохранения беременности продуцируется и плодными оболочками [3].

Образование PG в самом эндометрии контролируется эстрогенами и прогестероном: прогестерон ингибирует синтез PGF в эндометрии человека в условиях *in vitro*; эстроген способствует синтезу PGF в этой системе [4]. Установлено, что в условиях *in vivo* эстрадиол существенно стимулирует продукцию PGF₂α железами секреторного эндометрия [5]. У многих видов млекопитающих циклический регресс желтого тела (лютеолиз) обусловлен

периодической секрецией маткой PGF, который действует на желтое тело локально или, у некоторых видов, через большой круг кровообращения; гистерэктомиа у приматов не влияет на циклический регресс желтого тела; у неприматов секреция маткой PGF находится под косвенным контролем стероидных гормонов яичников — эстрадиола-17β и прогестерона [6]. Предполагается, что у человека продукция маткой простагландинов может отражать рудиментарный механизм лютеолиза, который был сохранен в процессе эволюции [6].

Макрофаги матки являются важным источником простагландинов, обладающих местным действием — PG предотвращают сокращения матки, некоторые PG и их предшественники используются в качестве терапевтических агентов при беременности, PGE₂ играет значительную роль при ингибировании иммунного ответа, существенно уменьшая уровень антител в маточном секрете [7]. Однако LPS-индуцированная активация может увеличивать уровень провоспалительных цитокинов и PGE₂, при этом облегчается микробная контаминация матки вследствие ингибирования секреции TNF-α и дефенсина децидуальными макрофагами и эпителиальными клетками матки, что немаловажно для патогенеза ХЭ [7].

Продукция PG и лейкотриенов (LTS) — липидных медиаторов, которые, наряду с PG, играют основную роль в воспалительном процессе — в воспаленной матке до конца не изучена; недавно в условиях эксперимента установлено, что продукция лейкотриенов вносит существенный вклад в патогенез острого эндометрита [8]. Доказано *in vivo*, что провоспалительные (TNF-α, IL-1β) и противовоспалительные медиаторы (IL-4, IL-10) принимают участие в синтезе и секреции лейкотриенов (A4 гидролазы и LTC₄ синтазы) при воспалении эндометрия [9]. Согласно последним данным, именно субклинически протекающий ХЭ у животных связан с повышенной продукцией PGE₂ и лейкотриенов клетками эндометрия, что коррелирует с большим количеством полиморфноядерных лейкоцитов в соскобах эндометрия [10].

Циклооксигеназа (COX) является ферментом с двумя изоформами (COX-1, COX-2), который катализирует реакцию превращения арахидоновой кислоты в простагландин H₂ (предшественник остальных простагландинов, простациклина и тромбксана A₂) [11]. COX-1 является конститутивной изоформой, то есть обладает функциональной активностью структурного фермента, экспрессируется в большинстве клеток, регулирует продукцию PG, участвующих в обеспечении нормальной (физиологической) функциональной активности клеток [12]. COX-2, в свою очередь, является индуцибельной изоформой, то есть в норме отсутствует в большинстве тканей, однако ее экспрессия существенно увеличивается на фоне воспаления, главным образом, под влиянием «провоспалительных» цитокинов, митогенов, опухолевых промоторов и подавляется «антивоспалительными» медиаторами (кортизол) и цитокинами (интерлейкин-4) [11, 12]. COX-2 имеет более широкий спектр биологических эффектов — принимает участие в ответе на некоторые виды стресса, а также играет заметную роль при различных патологических состояниях [12].

Некоторые данные свидетельствуют о том, что циклооксигеназа-2 — фермент, обладающий разнообразными физиологическими функциями, участвует и в репродукции, роль его в которой многогранна [12]. В опытах на крысах селективное ингибирование COX-2 способствовало овуляции, прикреплению яйцеклетки и уменьшению сокращений беременной матки в ранние сроки, то есть оказывало благотворное влияние на фертильность женской репродуктивной системы [12].

Недавние исследования обозначили важность циклооксигеназы в регуляции функции яичек и мужской фертильности [13].

Заключение

К настоящему времени установлено, что ингибирование циклооксигеназных путей, блокирующее синтез простагландинов, нивелирует эффекты многих провоспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе ХЭ [14]. В связи с этими данными изучение роли циклооксигеназы в воспалительном процессе репродуктивных органов и возможности ингибирования циклооксигеназных путей представляют несомненный интерес.

Сведения об авторах:

Самоделькин Евгений Иванович, доктор мед. наук, проф. каф. патологической физиологии; e-mail: sei-p@mail.ru

Косарева Полина Владимировна, доктор мед. наук, проф., рук. лаб. химии и фармакологии лекарственных веществ; e-mail: perm-bagira@yandex.ru;

Меркучева Наталья Геннадьевна, врач акушер-гинеколог, e-mail: gynvec@rambler.ru;

Нестерова Лариса Юрьевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр., e-mail: larisa.nesterova@bk.ru

References

1. Clark K.E., Myatt L. *Prostaglandins and the Reproductive Cycle*. Glob. libr. women's med. (ISSN: 1756-2228) 2008; DOI 10.3843/GLOWM.10314.
2. Fattahi M.J. and Mirshafiey A. *Prostaglandins and Rheumatoid Arthritis*. Arthritis. Volume 2012 (2012), Article ID 239310, 7 pages: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/239310>.
3. Kota S.K., Gayatri K., Jammula S., Kota Siva K., Krishna S.V.S., Meher L.K., and Modi K.D. Endocrinology of parturition. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 Jan-Feb; 17(1): 50-59
4. Al-Asmakh M. Reproductive functions of progesterone. *Middle East Fertility Society Journal*. 2007; 12(3): 147-150.
5. Membrive C.M.B., da Cunha P.M., Meirelles F.V., and Binelli M. Calcium potentiates the effect of estradiol on PGF₂α production in the bovine endometrium. *J Anim Sci Biotechnol*. 2014; 5(1): 25.
6. McCracken J.A., Custer E.E., Lamsa J.C. *Physiological Reviews*. 2014; <http://physrev.physiology.org/content/79/2/263.full.print>
7. Medeiros A., Peres-Buzalaf C., Verdan F.F., Sereznani C.H. *Prostaglandin E2 and the Suppression of Phagocyte Innate Immune Responses in Different Organs*. 2012;2012:327568, 13 pages. doi:10.1155/2012/327568 .
8. Jana B.A.C., Czarzasta J.A., Jaroszewski J. *Synthesis of leukotrienes in porcine uteri with endometritis induced by infection with Escherichia coli*. Reproduction, Fertility and Development. 2013: .
9. Czarzasta J, Andronowska A, Jana B. *Pro- and anti-inflammatory mediators change leukotriene B4 and leukotriene C4 synthesis and secretion in an inflamed porcine endometrium*. Domestic animal endocrinology. 2014; May 21: 49-59.
10. Baranski W., Lukasik K., Skarzynski D., Sztachanska M., Zdunczyk S., Janowski T. Secretion of prostaglandins and leukotrienes by endometrial cells in cows with subclinical and clinical endometritis. *Theriogenology*. 2013; 80(7): 766-772.
11. Nasonov E.L. The modern doctrine of selective COX-2 inhibitors, new aspects of the use of meloxicam (Movalis). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2003; 4 (68): <http://medi.ru/doc/250716.htm>. (in Russian)
12. Takahashi T., Morrow J.D., Wang H. and Dey S.K. *Cyclooxygenase-2-derived Prostaglandin E2 Directs Oocyte Maturation by Differentially Influencing Multiple Signaling Pathways. The Journal of Biological Chemistry*. 2006; 281: 37117-37129.
13. Perrotta I., Santoro M., Guido C., Avena P., Tripepi S., De Amicis F., Gervasi M.C., Aquila S. Expression of cyclooxygenase-1 (COX-1) and COX-2 in human male gametes from normal patients, and those with varicocele and diabetes: a potential molecular marker for diagnosing male infertility disorders. *J Anat*. 2012; 221(3): 209-220.
14. Danilova G.A. *Influence of pro-inflammatory cytokines in the respiratory effects of the action of prostaglandins. Medic Academ journal. Prilog. Materiali II Vseross Nauch Conferenc Molodih Uchenih «Problemi biomedic nauki tretiego tisyacheletia» on November 12-14, 2012: 33.* (in Russian)