

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТОМ С ОСОБЕННОСТЯ ПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА МАКРОФАГОВ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ

Нагорный С. Н., Анциферова Ю. С., Малышкина А. И.,
Воронин Д. Н., Кирсанов А. Н., Малышкина Д. А.

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства
и детства имени В. Н. Городкова» МЗ Р Ф, Иваново, Россия

Уменьшение размеров лейомиомы матки под действием улипристала ацетата происходило при изначально повышенном содержании в эндометрии $TGF\beta 1^+$ макрофагов и увеличении уровня $TGF\beta 1^+$ и $CD163^+$ макрофагов после лечения. Отсутствие эффекта лечения ассоциировалось с увеличением количества $IL-12^+$ макрофагов.

Ключевые слова: лейомиома матки, эндометриальные макрофаги, цитокины, улипристала ацетат

Принято считать, что в патогенезе лейомиомы матки, доброкачественной опухоли миометрия, ведущую роль играют половые стероидные гормоны и факторы роста [1]. Однако исследования последних лет свидетельствуют о возможном участии локальных иммунных механизмов, в частности эндометриальных макрофагов, в механизмах роста лейомиомы матки. Так, было показано, что в эндометрии, расположенном в непосредственной близости от опухоли, а также в ткани миоматозных узлов значительно усилена инфильтрация макрофагами [2]. В настоящее время интенсивно разрабатываются медикаментозные препараты, действие которых направлено на уменьшение размеров лейомиомы, что позволило бы проводить органосохраняющее лечение пациенток с лейомиомой матки. Достаточно широко стали применяться в практике препараты из класса селективных модуляторов рецепторов прогестерона, применение которых блокирует действие прогестерона. Однако механизмы влияния этих препаратов на рост лейомиомы изучен пока еще недостаточно, отсутствуют четкие критерии их назначения.

Целью нашего исследования было установить влияние селективного модулятора рецепторов прогестерона – улипристала ацетата на

содержание M1 и M2 макрофагов в эндометрии пациенток с лейомиомой матки и выявить взаимосвязь эффективности медикаментозной терапии с особенностями популяционного состава эндометриальных макрофагов.

Нами было проведено обследование 20 пациенток с лейомиомой матки больших размеров, получавших в предоперационном периоде в течение 3 месяцев 5 мг улипристала ацетата ежедневно. До и после курса терапии пациенткам проводилось МРТ исследование органов малого таза с оценкой количества миоматозных узлов, их расположения и размеров. Всем женщинам было проведено оперативное лечение лейомиомы матки лапароскопическим доступом. Материалом для исследования служили биоптаты эндометрия, забранные до начала медикаментозного лечения и в ходе операции. Эндометрий 10 фертильных здоровых пациенток использовали в качестве контроля. Из образцов эндометриальной ткани механическим способом выделяли популяцию мононуклеарных клеток. Уровень M1 ($IL-1\beta^+$, $IL-12^+$) и M2 ($TGF\beta 1^+$, $IL-10^+$, $CD163^+$) эндометриальных макрофагов определяли с помощью моноклональных антител методом проточной цитометрии. Анализ данных показал, что в эндометрии пациенток с лейомиомой матки

до начала лечения было повышено по сравнению с контрольной группой содержание IL-10⁺ и IL-1β⁺ макрофагов. После курса лечения улипристала ацетатом уровень IL-10⁺ макрофагов снижался, достигая нормативных значений, а содержание IL-1β⁺ макрофагов не изменялось и оставалось повышенным по сравнению с контрольной группой. Оценка динамики изменения размеров миоматозных узлов до и после курса лечения по данным МРТ показала, что в целом статистически значимых изменений размеров узлов в нашем исследовании не произошло. Причем у 11 пациенток (55 %) было отмечено уменьшение размеров узла, а у 9 пациенток (45 %) размеры узлов после лечения остались прежними или даже увеличились. Проведение дифференцированного анализа популяционного состава эндометриальных макрофагов в зависимости от эффективности терапии показало, что уменьшение размеров опухоли происходило в тех случаях, когда у пациенток изначально в эндометрии было повышено содержание TGFβ1⁺ макрофагов, а после лечения происходило увеличение пула TGFβ1⁺ и CD163⁺ макрофагов. У тех пациенток, у которых отмечалось увеличение размеров миомы после лечения, изначально уровень эндометриальных M1 и M2 макрофагов не отличался от показателей контрольной группы. После курса лечения в этой группе женщин достоверно снижалось содержание TGFβ1⁺ и IL-10⁺ макрофагов и значительно увеличивалось количество IL-12⁺ макрофагов. Таким образом, в целом группа пациенток с миомой матки характеризовалась одновременным повышением содержания в эндометрии как M1, так и M2 макрофагов. Это согласуется с данными литературы о том, что в тканях чаще всего содержатся смешанные популяции макрофагов с перекрывающимся спектром активационного статуса [3]. Однако результаты лечения улипристала ацетатом по нашим данным зависели от баланса активности M1 и M2 макрофагов в эндометрии. Так, препарат был эффективен в случаях, когда уровень эндометриальных M2 макрофагов был повышен и продолжал повышаться в результате лечения, тогда как содержание M1 макрофагов оставалось неизменным. Известно, что прогестерон, действуя через свои

рецепторы, способен снижать активность воспаления и ингибировать выработку многих провоспалительных цитокинов [4]. Вероятно, в тех случаях, когда рост миомы матки обусловлен непосредственным влиянием прогестерона, как в самой опухоли, так и в эндометрии доминирует активность противовоспалительных M2 макрофагов, и препараты из класса селективных модуляторов прогестероновых рецепторов эффективны в отношении данного типа лейомиомы. В тех случаях, когда улипристала ацетат не оказывал влияния на размеры узла, нами был отмечен сдвиг дифференцировки макрофагов в сторону M1 типа. Ранее было показано, что усиление активности M1 макрофагов и повышение локальной продукции провоспалительных цитокинов отмечается в тех случаях, когда увеличение размера миомы определяется не пролиферацией клеток опухоли, а развитием отека, некроза и чрезмерной продукцией компонентов ЭЦМ, что характерно для «ложного» типа роста миомы [1]. По-видимому, селективные модуляторы прогестероновых рецепторов не эффективны в отношении данного типа опухолей. Таким образом, фенотипические особенности эндометриальных макрофагов непосредственно связаны с типом роста лейомиомы и могут использоваться в качестве критериев прогнозирования эффективности терапии селективными модуляторами прогестероновых рецепторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Малышкина А.И. Иммунные механизмы быстрого роста миомы матки / А.И. Малышкина, Н.Ю. Сотникова, Ю.С. Андиферова, А.К. Красильникова. – Иваново: ОАО «Издательство Иваново», 2010. – 272 с.
2. Protic O., Toti P., Islam M. S., Occhini R., et al. Possible involvement of inflammatory/reparative processes in the development of uterine fibroids. *Cell Tissue Res.* 2016, 364 (2), 415-427.
3. Roszer T. Understanding the mysterious M2 macrophage through activation markers and effector mechanisms. *Mediators of Inflammation*. Volume 2015, Article ID 816460, 16 pages
4. Grandi G., Mueller M., Bersinger N. A., Cagnacci A., et al. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? *Inflamm Res.* 2016, 65(3), 183-192.

RELATIONSHIP OF THE EFFICACY OF ULIPRISTAL ACETATE THERAPY WITH POPULATION SUBSETS OF ENDOMETRIAL MACROPHAGES OF PATIENTS WITH UTERINE LEIOMYOMA

Nagornii S. N., Antsiferova Yu. S., Voronin D. N., Malyshkina A. I., Kirsanov A. N., Malyshkina D. A.

Federal State Research Institute of Maternity and Childhood named V. N. Gorodkov, Ivanovo, Russia

The decrease of the leiomyoma size under the influence of ulipristal acetate therapy took place in women with initially high level of endometrial TGF β 1⁺ macrophages and with elevation of TGF β 1⁺ and CD163⁺ macrophages after treatment. Lack of the treatment effect was associated with diminishment of M2 macrophages and increases the amount of IL-12⁺ macrophages.

Key words: uterine leiomyoma, endometrial macrophages, cytokines, ulipristal acetate

ВЛИЯНИЕ ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ НА ИММУНОГЕНЕЗ ПРИ ВАКЦИНАЦИИ

Николаева О. Н., Андреева А. В.

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный аграрный университет»,
Уфа, Россия*

Установлено, что использование иммуностимуляторов при вакцинации способствует активизации показателей гуморальных факторов иммунитета.

Ключевые слова: вакцинация, ассоциативные инфекции, иммуностимуляторы

Ассоциативные инфекции молодняка сельскохозяйственных животных являются одной из проблем современного животноводства. Основной способ борьбы с данными инфекциями – специфическая вакцинация молодняка сельскохозяйственных животных [1, 2]. Для повышения эффективности вакцинации необходимо повышение естественной резистентности и неспецифической иммуностимуляции с помощью средств, обладающих иммуномодулирующими свойствами. В качестве таких средств могут выступать комбинированные пробиотические препараты, механизм действия которых обусловлен индукцией синтеза интерферона, стимуляции активности лейкоцитов крови, синтеза иммуноглобулинов [3, 4].

В связи с этим, целью нашего исследования явилось изучение динамики сывороточных иммуноглобулинов у телят при коррекции

противоинфекционного иммунитета пробиотическими препаратами.

Для достижения поставленной цели были сформированы группы новорожденных телят по принципу пар-аналогов. Телята контрольной группы содержались в условиях принятой технологии содержания и кормления. Телята второй группы получали жидкий пробиотик «Споровит» перорально перед кормлением в дозе 1 мл на 10 кг массы тела животного в течение 10-ти дней после рождения; телята третьей группы – синбиотик (фитопrobiотик с люцерной посевной и барбарисом обыкновенным [5]) перорально перед кормлением по 20 мл в течение 10-ти дней после рождения.

Телят вакцинировали против сальмонеллеза в 20-дневном возрасте («Вакцина формолквасцовая против сальмонеллёза телят»), инфекционного ринотрахеита, парагриппа-3, респираторно-синцитиальной болезни, ви-