

ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТАБОЛІЧНОГО ІМУНОМОДУЛЯТОРА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ІНДУКОВАНОМУ ГЕНІТАЛЬНОМУ ЕНДОМЕТРІОЗІ У ЩУРІВ

©Л. М. Маланчук, Л. О. Краснянська

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ: У статті наведено результати досліджень 50 безпородних самок щурів з експериментально індукованим ендометріозом, яким проводили імункорекцію метаболічним імунотропним модулятором 5 аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієвої солі. В результаті експерименту встановлений позитивний вплив сучасного метаболічного імунотропного модулятора на перебіг ендометріозу, що проявляється нормалізацією часових параметрів статевих параметрів циклу та ослабленням вираженості ознак органічних проявів захворювання.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ендометріоз, імункорекція, естральний цикл.

Вступ. На сьогоднішній день ендометріоз залишається складною медичною проблемою. Ця патологія призводить до втрати працездатності. Серед категорії хворих, що страждають синдромом тазового болю, ендометріоз виявляють в 38,8 % випадків, а серед жінок з безпліддям – в 50 % [1–5].

Вивчення епідеміології ендометріозу є важливим завданням практичної гінекології. У багатьох публікаціях дискутуються етіопатогенетичні аспекти вказаного захворювання, серед яких найактуальнішими теоріями є транслокаційна, дизонтогенетична, метапластична, метастатична, дисгормональна [6–9]. Однак жодна запропонована концепція розвитку захворювання не може повністю пояснити його патогенез та різноманітність локалізацій осередків ендометріозу.

Багатьма авторами доведено, що ендометріоз є лишень гінекологічним проявом системної патології, в основі якої лежить дисрегуляція різних імунних і гормональних процесів [10–12]. Незаперечним залишається той факт, що нормально функціонуюча система імунітету не дозволяє клітинам ендометрію виживати за межами порожнини матки. У жінок, які хворіють на ендометріоз, спостерігається дисфункція системи імунітету [13–16]. Імунологічні порушення супроводжуються розростанням ектопічного ендометрію, що, в свою чергу, викликає запальну реакцію з активацією макрофагів. Виходячи з цього, доцільним і патогенетично обґрунтованим є включення у схему лікування імунотропних препаратів [17–19].

Одним із сучасних імунотропних препаратів, що впливають на моноцитарно-макрофагальну ланку імунітету, є 5 аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієва сіль. Його основні властивості зумовлені здатністю впливати на функціональну і метаболічну активність макрофагів [20, 21]. Препарат забезпечує антиоксидантний ефект та має протизапальні властивості, які позитивно впливають на перебіг захворювання. Багатьма

науковцями доведена його висока клініко-імунологічна ефективність в комплексній терапії зовнішнього генітального ендометріозу [22, 23].

Метою нашої роботи було вивчення впливу метаболічного імунотропного модулятора 5 аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієвої солі на особливості естрального циклу та органічні прояви ендометріозу у щурів в експерименті.

Матеріал і методи дослідження. Проведено експеримент на 50 білих щурах-самках. Схема експериментальної моделі ендометріозу включала автотрансплантацію фрагментів лівого рогу матки на внутрішню поверхню передньої черевної стінки таким чином, щоб ендометрій був обернений в черевну порожнину.

Досліджувані тварини були розділені на дві групи: основну групу склали 25 безпородних щурів-самок з експериментально індукованим ендометріозом, які отримували підшкірні ін'єкції 5 аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієвої солі в дозі 2 мг/кг на добу в 1 мл фізіологічного розчину протягом 15 діб; контрольна група включала 25 безпородних щурів-самок з експериментальним ендометріозом. Тварини отримували підшкірні ін'єкції еквівалентної кількості фізіологічного розчину протягом 15 діб. Щурів обох груп утримували в стандартних умовах і годували однаковим кормом. Лікування з використанням запропонованого імунотропного модулятора починали через 4 тижні після оперативного втручання. Дослідження тривалості фаз естрального циклу в обох групах розпочинали наступного дня після проведення 15-денного курсу терапії.

Хід операції: після обробки передньої черевної стінки виконували пошаровий серединний розріз. Після ревізії органів черевної порожнини розсікали лівий ріг матки, проводили хірургічний гемостаз і виділяли фрагменти ендометрію розміром 2 мм, які підшивали на внутрішню поверхню передньої черевної стінки. При хірургічному втручанні використовували нитки поліамід плетений фірми «Олімп» (ТУ У 24.4-13725905-002:2007).

Під час експерименту у піддослідних тварин спостерігали за тривалістю фаз дієструса та проєструса, еструса та метеструса. Для дослідження фаз естрального циклу в ранковий час проводили забір мазків з вагіни, які забарвлювали (азур-ІІ-еозином) за методикою Романовського. Диференціацію фаз циклу проводили після підрахунку типів клітин та визначення їх співвідношення.

Результати й обговорення. Перед проведенням оперативного втручання в досліджуваних групах тварин визначали тривалість естрального циклу, яка в середньому становила 4,4 дня, при цьому в середньому дієструс (стадія спокою) тривав 2,4 доби, середня тривалість преєструса становила 13 год, тривалість еструса – 1,2 доби, метеструс в середньому становив 7 год.

Через 3 тижні після проведеної операції було виявлено зміну тривалості фаз естрального циклу в обох серіях досліджуваних тварин. При цьому спостерігалось значне збільшення середньої тривалості дієструса до 3,5 днів, та скорочення фази преєструса до 10 год та еструса до 23 год., загальна тривалість естрального циклу зростала до 5,2 дня. Така динаміка змін часових параметрів статевого циклу у піддослідних серіях тварин розцінювалась як первинний прояв ендометріозу, що в подальшому підтверджувалось даними макроскопічної оцінки та мікроскопічного дослідження органів статеві сфери після виведення тварин з експерименту.

Після проведеного 15-денного курсу імунотерапії 5 аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діоном натрієвої солі у тварин основної групи виявлено зменшення загальної тривалості естрального циклу до 4,6 дня та тривалості дієструса до 3,1 дня (порівняно з даними показниками хворих на ендометріоз тварин основної групи перед проведенням імунотерапії). При цьому виявлено нормалізацію фази проєструса, тривалість якої відповідала показникам інтактних тварин (13 год) та зростання тривалості еструса до 26,4 год, порівняно з показниками естрального циклу вказаної групи тварин з експериментально індукованим ендометріозом, що були зафіксовані перед застосуванням імунотропних препаратів.

У тварин контрольної групи порушення тривалості фаз естрального циклу, які виникли після проведеної операції, були стійкими і не змінювались як до, так і після проведення 15-денного курсу підшкірних ін'єкцій еквівалентної кількості 0,9 % р-ну NaCl.

Слід відмітити, що тривалість метеструса не змінювалась в обох досліджуваних групах тварин як до операції, так і після проведення оперативного втручання, при цьому 15-денний курс терапії в обох групах також не впливав на тривалість даної фази статевого циклу.

Через 3 тижні після проведеної операції в обох дослідних серіях тварин при візуальному спостереженні ділянок передньої черевної стінки та автотрансплантатів, фіксованих до неї, було виявлено, що вогнища ендометріозу виступали над поверхнею очеревини, мали ціанотичний відтінок. Спостерігалось незначне розростання сполучної тканини ендометріюїдних тканин.

У ході проведення макроскопічної оцінки вогнищ ендометріозу в контрольній групі тварин протягом наступних 3-х місяців виявлено зростання розмірів ектопічних імплантів. При цьому через 8 тижнів діаметр ектопічних вогнищ збільшувався і склав 2,6 мм. Через 10 тижнів діаметр імплантів в середньому становив 2,9 мм а через 12 тижнів діаметр зростав до 3,2 мм. На фоні активного розростання вогнищ ендометріюїдних гетеротопій відмічався спайковий процес в черевній порожнині.

Зовсім інша динаміка розростання вогнищ ектопічних імплантів спостерігалась у тварин основної групи. Через 8 тижнів після проведеної операції діаметр ектопічних вогнищ залишався незмінним і відповідав розмірам автотрансплантатів на момент операції (2,0 мм). Через 10 та 12 тижнів діаметр імплантів незначно зростав, становивши при цьому 2,2 мм та 2,4 мм – відповідно. Спайковий процес в черевній порожнині у вказані терміни не виявлявся.

Після проведення експериментальної операції, направленої на розвиток ендометріозу, в обох групах досліджуваних тварин відмічено зростання загальної тривалості естрального циклу на 30 %, дієструса – на 46 % та скорочення фази преєструса на 30 % та еструса на 25 %, порівняно з термінами, що були виявлені у даних тварин до операції. При цьому в контрольній групі вказані порушення часових параметрів статевого циклу були стійкими і спостерігались в подальшому після 15-денного підшкірного введення фізіологічного розчину.

Інша динаміка статевого циклу спостерігалась у тварин основної групи після проведеної терапії 5 аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієвою сіллю. У даній серії піддослідних тварин спостерігалась нормалізація фази проєструса та еструса. Також у вказаній групі виявлено скорочення загальної тривалості естрального циклу на 19 % та дієструса – на 13 %, порівняно з аналогічними показниками статевого циклу контрольної групи тварин.

Про позитивний вплив терапії низькомолекулярними імунотропними модуляторами свідчили данні макроскопічної оцінки ділянок патологічних змін. Так, через 8 тижнів після проведеної операції у тварин основної групи діаметр ендометріюїдних вогнищ не змінювався, тоді як у тварин контрольної групи

в цей термін діаметр патологічних вогнищ зростає на 30 %. При цьому у тварин основної групи через 8 та 12 тижнів після операції діаметр ектопічних вогнищ був менший на 32 % та 34 % відповідно, порівняно з аналогічними показниками тварин контрольної групи.

Висновки.

1. Застосування метаболічного імуномодулятора 5 аміно- 1,2,3,4 - тетрагідрофталазин-1,4-діоїну натрієвої солі у безпородних самок-щурів з експериментально-індукованим ендометріозом приводить до збільшення тривалості фаз проєструса та еструса і скорочення фази дієструса, а відтак до нормалізації статевого циклу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адамян Л. В. Эндометриозы : руководство для врачей / Л. В. Адамян, В. И. Кулаков. – М. : Медицина, 1998. – 320 с.
2. Про- и антиангиогенная активность у больных с ретроцервикальным эндометриозом / В. А. Бурлев, А. С. Гаспаров [и др.] // Проблемы репродукции. – 2005. – № 2. – С. 75–80.
3. Ройт А. Иммунология : пер. с англ. / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М. : Мир, 2000. – 592 с.
4. Arici A. Local cytokines in endometrial tissue: the role of interleukin-8 in the pathogenesis of endometriosis / A. Arici // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2002. – Vol. 955. – P. 101–109.
5. Khan K. N. Differential macrophage infiltration in early and advanced endometriosis and adjacent peritoneum / K. N. Khan, H. Masuzaki, A. Fujishita [et al.] // Fertil. Steril. 2004. – Vol. 81, № 3. – P. 652–661.
6. Адамян Л. В. // Проблемы репродукции / Л. В. Адамян, А. А. Осипова, М. М. Сонова – 2006. – № 5. – С. 11–15.
7. Бурлев В. А. // Проблемы репродукции / В. А. Бурлев, А. В. Бурлев. – 2007. – № 2. – С. 45–51.
8. Пересада О. А. Клиника, диагностика и лечение генитального эндометриоза : учеб. пособие / О. А. Пересада. – Минск : Бел. наука, 2001. – 274 с.
9. Кондриков Н. И. Эндометриоз: за и против имплантационной теории / Н. И. Кондриков, Т. В. Адамян // Акушерство и гинекология. 1999. – № 2.1. – С. 9–12.
10. Вихляева, Е. М. Руководство по эндокринной гинекологии / Е. М. Вихляева. – М. : МИА, 1998. – С. 43–50.
11. Волков Н. И. Патогенез бесплодия при наружном генитальном эндометриозе / Н. И. Волков // Проблемы репродукции. 1999. – № 2. – С. 56–58.
12. Гормональная и иммуноориентированная терапия генитального эндометриоза : пособие для врачей / В. С. Корсак, М. А. Тарасова, С. А. Сельков [и др.]. – СПб. : Н-Л, 2002. – 21 с.
13. Махмудова Г. М. Роль некоторых факторов перитонеальной жидкости в патогенезе эндометриоза / Г. М. Махмудова, А. В. Попов // Российский вестник акушерства-гинекологии. – 2004. № 2. – С. 27–30.
14. Назаренко Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун – М. : Медицина, 2002. – 539 с.
15. Локальная продукция цитокинов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом / С. А. Сельков,

2. Лікування експериментального ендометріозу метаболічними імуномодуляторами ослаблює вираженість органічних проявів захворювання, про що свідчить повільне прогресування росту вогнищ ендометріодних гетеротопій та відсутність спайкового процесу у тварин основної групи.

Перспективи подальших досліджень: Виявлений позитивний вплив застосування метаболічних імуномодуляторів на перебіг ендометріозу є важливим підґрунтям для подальших клінічних досліджень ефективності застосування вказаних імунотропних засобів.

- Н. Л. Крамарева, О. В. Павлов, М. И. Ярмолинская // Журнал акушерства и женских болезней. – 2002. – Т. LI, № 3. – С. 57–62.
16. Исследование in vitro особенностей секреции цитокинов при наружном генитальном эндометриозе (НГЭ) / Н. Г. Солодовникова, О. В. Павлов, С. А. Сельков, Д. А. Ниаури // Медицинская иммунология. – 2004. – Т. 6, № 3–5. – С. 390.
17. Чернова Е. Г. Клинико-иммунологическая эффективность ронколейкина в комплексном лечении наружного генитального эндометриоза : автореф. дис... канд. мед. наук. – М. : Б.и., 2002. – 24 с.
18. Использование Циклоферона в комплексной терапии генитального эндометриоза / М. И. Ярмолинская, С. А. Сельков, А. Л. Коваленко, Р. Ю. Ариненко // III Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М. : Медицина. – 1996. – С. 249.
19. Ярмолинская М. И. Роль антипролиферативных компонентов иммунной системы в патогенезе и выборе терапии наружного генитального эндометриоза : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук. – СПб. : Б.и., 1997. – 24 с.
20. Патогенетическое обоснование применения иммуномодулятора «Галавит®» в терапии наружного генитального эндометриоза / М. И. Ярмолинская, М. А. Тарасова, С. А. Селютин [и др.]. // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов – 2008. – № 4. – С. 29–30.
21. Роль иммуномодулятора Галавит в онкологической и хирургической практике / Коробкова Л.И., Вельшер Л.З., Германов А.Б. [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – № 2. – 2004. – С. 78–84.
22. Стрижаков А. Н. Патогенетическое обоснование иммунокорректирующей терапии больных острым воспалением придатков матки / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов, Ж. А. Каграманова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 38 с.
23. Влияние препарата «Галавит» на характер иммунного ответа у больных наружным генитальным эндометриозом / М. И. Ярмолинская, М. А. Тарасова, А. В. Селютин [и др.] // Актуальн. проблемы родовспоможения и репродуктивное здоровье женщин : материалы науч.-практич. конф., посвящ. 70-летию 9-го родильного дома СПб. – СПб., 2008. – 126–128 с.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

ARGUMENTATION OF USE OF METABOLIC IMMUNOMODULATOR IN EXPERIMENTAL-INDUCED ENDOMETRIOSIS IN RATS

©**L. M. Malanchuk, L. O. Krasnjanska**

SHEI «Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. The results of studies of 50 outbred female rats with experimentally-induced endometriosis which underwent immunotherapy by metabolic immunomodulator are described. As a result, it was determined a positive effect of modern metabolic immunomodulator on the course of endometriosis, resulting normalization of time parameters, sexual cycle and decreasing the severity of signs of organic disease manifestations.

KEY WORDS: endometriosis, immunotherapy, oestrous cycle.