

УДК 616-008.9:618.15-002-092+618.14-006.36

ПРОТЕИНАЗНО-ИНГИБИТОРНЫЙ БАЛАНС КРОВИ У ЖЕНЩИН С ПРОЯВЛЕНИЕМ АТРОФИИ ТКАНИ ВЛАГАЛИЩА НА ФОНЕ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ

© 2012 г. З.И. Микашинович, О.Г. Саркисян, Е.А. Черногубова

Микашинович Зоя Ивановна – доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой общей и клинической биохимии № 1, Ростовский государственный медицинский университет, пер. Нахичеванский, 29, г. Ростов н/Д, 344022.

Mikashinowich Zoya Ivanovna – Doctor of Biological Science, Professor, Head of the Department of General and Clinical Biochemistry № 1, Rostov State Medical University, Nakhichevanskiy Lane, 29, Rostov-on-Don, 344022.

Саркисян Олег Грачинович – кандидат медицинских наук, доцент, кафедра общей и клинической биохимии №1, Ростовский государственный медицинский университет, пер. Нахичеванский, 29, г. Ростов н/Д, 344022.

Sarkisyan Oleg Grachikovich – Candidate of Medical Science, Associate Professor, Department of General and Clinical Biochemistry №1, Rostov State Medical University, Nakhichevanskiy Lane, 29, Rostov-on-Don, 344022.

Черногубова Елена Александровна – кандидат биологических наук, научный сотрудник, центральная научно-исследовательская лаборатория, Ростовский государственный медицинский университет, пер. Нахичеванский, 29, г. Ростов н/Д, 344022, e-mail: echernogubova@rambler.ru.

Chernogubova Elena Aleksandrovna – Candidate of Biological Science, Scientific Researcher, Central Research Laboratory, Rostov State Medical University, Nakhichevanskiy Lane, 29, Rostov-on-Don, 344022, e-mail: echernogubova@rambler.ru

Проведен анализ нарушения баланса в системе протеиназы-ингибиторы ключевых протеолитических систем крови – калликреин-кининовой (ККС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой у женщин с атрофическим кольпитом. Результаты исследования показали, что в сыворотке крови женщин с атрофическим кольпитом отмечается увеличение активности калликреина на фоне снижения содержания прекалликреина по сравнению с соответствующими показателями у здоровых женщин. Указанное взаимодействие ККС с другими гуморальными системами организма при миоме матки с признаками атрофии влагалища отражает сложность патогенеза при локальном нарушении кровотока в ткани влагалища и свидетельствует о развитии дисрегуляторной патологии.

Ключевые слова: калликреин-кининовая и ренин-ангиотензиновая системы, атрофический кольпит.

The task of our investigation was to analyze the dysbalance between proteinkinasases and their inhibitors in key blood systems such as kallikrein-kinin and rennin-angiotensin-aldosterone system at women with atrophic colpitis. Results of our investigation have shown increased activity of kallikrein and decreased level of prekallikrein in the serum of blood at women with atrophic colpitis in compare with healthy one. Revealed interaction between kallikrein-kinin system and other humoral systems of the human organism at uterus myomas with signs of atrophic colpitis reflects complexity of pathogenesis and testify about formation of disregulation pathology.

Keywords: kallikrein-kinin and renin-angiotensin system, atrophic colpitis.

Атрофический процесс слизистой влагалища остается одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии, что объясняется существенным снижением качества жизни профессионально и творчески активных женщин в перименопаузальном периоде. Одной из причин атрофии влагалища являются изменения на уровне сосудистой стенки. В формировании этих изменений, по-видимому, принимают участие ключевые протеолитические системы крови – калликреин-кининовая и ренин-ангиотензиновая. Особый интерес представляют собой данные о том, что начальные проявления атрофии ткани влагалища в перименопаузальном периоде могут возникать и у женщин, больных миомой матки.

Традиционно гиперэстрогению рассматривают как главный стимулятор роста лейомиомы матки [1], а гипоэстрогению – как основную причину атрофического кольпита [2]. В связи с этим возникает вопрос, каким образом на фоне гиперэстрогении в перименопаузальном периоде у женщин с лейомиомой матки начинают развиваться атрофические изменения во влагалище. Уточнение патогенетических механизмов формирования атрофического процесса на фоне

лейомиомы матки позволит выбрать оптимальные пути индивидуализированной терапии у женщин данной возрастной группы.

Кровь, тесно контактируя и взаимодействуя со всеми тканями, своей структурой и метаболической перестройкой, отражает происходящие в организме изменения физиологического и патологического характера [3, 4]. Учитывая тот факт, что калликреин-кининовая система (ККС) крови является центральным звеном в комплексе гуморальных систем, регулирующих гомеостаз и осуществляющих адаптивно-защитные реакции организма, нам представлялось интересным изучить ее вклад в развитие атрофии. Кинины влияют на состояние рецепторов, воспринимающих действие гормонов [5].

Поскольку патогенез атрофического кольпита чаще всего связывают с эстрогенным дефицитом, а эстрогеновые рецепторы локализованы в клетках стромы влагалища, то коллаген, входящий в состав соединительной ткани влагалищной стенки, также является эстрогенчувствительной структурой и обеспечивает эластичность вагинальной стенки [2]. В результате эстрогенный дефицит в перименопаузе сопровождается

изменением на уровне сосудистой стенки, снижением кровообращения во влагалище до уровня ишемии различной степени, что приводит к формированию процессов, которые могут быть предикторами атрофических изменений ткани влагалища [2]. Однако патогенез лейомиомы, напротив, связан с гиперэстрогенией, усилением обменных процессов во внутреннем слое миометрия, с формированием так называемых зон роста, располагающихся обычно вокруг тонкостенных сосудов, к которым непосредственно прилегают гипертрофированные гладкомышечные клетки [1]. В связи с этим актуальным представляется анализ молекулярных механизмов формирования атрофии на фоне гиперэстрогении.

Среди нейрогуморальных систем, определяющих состояние периферического кровотока и водно-электролитного баланса, одно из важнейших мест занимает ККС, имеющая тесную биохимическую и функциональную связь с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС). АПФ представляет собой цинкосодержащую дипептидиловую карбокси-пептидазу, которая отщепляет две аминокислоты от N-концевого участка нескольких пептидов, в том числе ангиотензина I (превращая его в ангиотензин II) и брадикинина. Таким образом, в целом действие ККС и РААС направлено преимущественно на регуляцию макроциркуляции сосудистого русла и сосудистую проницаемость. Нарушение гармоничного единства этих функциональных систем может являться одной из причин развития атрофии и сочетания атрофических изменений в ткани влагалища и лейомиомы матки.

В связи с этим целью данной работы явился анализ нарушения протеиназно-ингибиторного баланса ключевых протеолитических систем крови – ККС и РААС у женщин с атрофическим кольпитом на фоне лейомиомы матки.

Методика исследования

Первую клиническую группу составили 50 пациенток (средний возраст $51,0 \pm 2,8$ лет), находящихся в пременопаузальном периоде и имеющих объективные признаки атрофии влагалища. Во вторую клиническую группу вошли 40 женщин (средний возраст $51,0 \pm 2,8$ лет) с атрофическим кольпитом и лейомиомой матки небольших размеров, не осложненной кровотечением. Контрольная группа представлена 40 пациентками (средний возраст $48,0 \pm 3,6$ лет) без патологической урогенитальной симптоматики и признаков атрофии.

В сыворотке крови определяли следующие показатели протеолитических систем организма: активность калликреина (КФ 3.4.21.8) (К) и содержание прекалликреина (ПК) после отделения от других сериновых протеиназ с помощью ионообменной хроматографии на ДЭАЭ-сефадексе А-50 по скорости гидролиза N-бензоил-1-аргинин этилового эфира (БАЭЭ) [6], ингибиторную активность α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ) и α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) унифицированным энзиматическим методом [7], активность кининазы II (ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), КФ 3.4.15.1) с использованием в качестве субстрата фурилакрилолфенилаланилглицилглицина (ФАПГГ) [8], общую аргинин-эстеразную активность (ОАЭА) по отношению к БАЭЭ [9], активность эла-

стазы [10] и эластазоподобную активность по скорости гидролиза N-третбутоксикарбонил-аланин-p-нитрофенилового эфира (BOC-Ala-ONp) [11].

Обработку полученных данных проводили общепринятыми методами медицинской статистики с использованием U-критерия Манна-Уитни с применением пакета прикладных программ Statistica 6.1. Статистически достоверными считали отличия, соответствующие оценке ошибки вероятности $p < 0,05$ [12].

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования показали, что в сыворотке крови женщин первой клинической группы с атрофическим кольпитом отмечается увеличение на 153,4 % ($p < 0,001$) активности калликреина на фоне снижения содержания его профермента – прекалликреина на 14,6 % ($p < 0,05$) по сравнению с соответствующими показателями у здоровых женщин. У женщин второй клинической группы с атрофическим кольпитом на фоне лейомиомы матки в сыворотке крови активность калликреина увеличивается на 310,7 % ($p < 0,001$), а содержание прекалликреина не отличается от контрольных величин.

Так как развитие атрофии сопровождается локальным нарушением кровотока в ткани влагалища, а кинины являются мощными регуляторами кровообращения, влияя на тонус кровеносных сосудов, то увеличение интенсивности калликреинообразования является компенсаторной реакцией организма на локальное нарушение кровотока. Снижение содержания прекалликреина в сыворотке крови женщин первой клинической группы связано с истощением его запасов за счет его активации. Значительный рост активности калликреина у женщин второй клинической группы по сравнению с первой клинической группой, по-видимому, определяется мобилизацией прекалликреина из эндотелиальных депо под влиянием более высокого уровня эстрагенов, который характерен для лейомиомы матки.

Активность АПФ у женщин первой и второй клинических групп увеличивается на 53,0 ($p < 0,001$) и 20,3 % ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с контрольной группой. Очевидно, что увеличение активности АПФ в сыворотке крови женщин обеих групп приводит к разрушению брадикинина и накоплению ангиотензина II, что способствует локальному нарушению гемодинамики в ткани влагалища. Повышение уровня ангиотензина II приводит к стимуляции рецепторов AT_1 , что способствует секреции эндотелина-1 – одного из мощных вазоконстрикторов [13]. Пролиферативные эффекты ангиотензина могут приводить к неблагоприятному remodelированию сосудистой стенки и повышению периферического сосудистого сопротивления. Кроме того, стимуляция AT_1 -рецепторов ведет к торможению процессов фибринолиза за счет увеличения синтеза ингибитора активатора плазминогена и к активации процессов перекисного окисления за счет повышения экспрессии НАДФ-оксидаз [13]. Одновременно происходит стимуляция синтеза молекул адгезии, цитокинов, факторов роста, в результате чего активируются процессы воспаления [13].

Нами установлено, что общая эластазоподобная активность в обеих клинических группах увеличивается соответственно на 139,2 ($p < 0,001$) и 143,8 % ($p < 0,001$), при этом активность лейкоцитарной эластазы не отличается от контроля. Увеличение эластазоподобной активности сыворотки крови приводит к повреждению эндотелия сосудистого эндотелия, так как эластин – не единственный белковый субстрат эластазы. Она способна также гидролизировать коллагены III, VI и VIII генетических типов, интегрины, протеогликаны, гистоны, основной белок миелина, гемоглобин и множество белков плазмы крови, в том числе факторы гемокоагуляции, фибринолиза, ККС и комплемента [14].

Обращает на себя внимание, что ингибиторная активность α_1 -протеиназного ингибитора, который является основным инактиватором эластазы, в обеих клинических группах не отличается от таковой в контрольной группе, что, по-видимому, и определяет константный уровень лейкоцитарной эластазы независимо от особенностей патологического процесса. При этом ингибиторная активность α_2 -макроглобулина не отличается от контроля в обеих клинических группах.

О интенсификации протеолитических процессов в сыворотке крови женщин второй клинической группы свидетельствует увеличение суммарной активности сериновых протеиназ на 33,6 % ($p < 0,05$), что, очевидно, объясняется повышенным содержанием эстрогенов. В то же время у женщин первой клинической группы этот показатель не отличается от контрольных величин.

При сравнении особенностей нарушения протеиназно-ингибиторного баланса в сыворотке крови женщин с атрофическим кольпитом и женщин с атрофическими изменениями ткани влагалища на фоне лейомиомы матки установлено, что развитие лейомиомы матки сопровождается увеличением активности калликреина, содержания прекалликреина и суммарной активности сериновых протеиназ крови на 62,1 ($p_1 < 0,05$), 23,5 ($p_1 < 0,05$) и 38,0 % ($p_1 < 0,05$) соответственно, что дает возможность предположить развитие компенсаторных реакций в ответ на атрофические изменения в ткани влагалища на фоне лейомиомы матки.

Однако, несмотря на увеличение активности протеолитических процессов в сыворотке крови женщин второй клинической группы, ингибиторная активность α_2 -макроглобулина и α_1 -протеиназного ингибитора не отличается от таковой в первой клинической группе. Не отличается от соответствующих показателей в первой клинической группе активность лейкоцитарной эластазы и эластазоподобная активность сыворотки крови. При развитии лейомиомы матки при атрофическом кольпите снижается активность АПФ на 21,4 % ($p_1 < 0,05$), это способствует накоплению брадикинина и снижению содержания ангиотензина II, что приводит к вазодилатации, снижению периферического сосудистого сопротивления, развитию процессов ремоделирования.

По-видимому, эти изменения также ведут к улучшению локального кровотока в миоматозной ткани, что в дальнейшем способствует росту миоматозных узлов. В свою очередь этот процесс может являться промотором умеренной атрофии за счет нарушения

трофики влагалищной ткани и передачи гормонального сигнала, направленного на усиление кровообеспечения участков миоматозной ткани. Следствием такой перестройки локальной гемодинамики может явиться, с одной стороны, увеличение количества мембранных рецепторов, направляющих ход обменных процессов в сторону малигнизации ткани, с другой – дистрофические процессы во влагалище, которые в совокупности формируют дизрегуляторную патологию, которая приводит к противоположному направленным процессам в разных тканях – умеренной атрофии во влагалище и лейомиоме матки.

Очевидно, основной причиной атрофии ткани влагалища не всегда является гипострагения. Как показали наши исследования, при атрофическом кольпите формируется патогенетическая цепь, связанная как с нарушением протеиназно-ингибиторного баланса ключевых протеолитических систем крови – ККС и ренин-ангиотензиновой, так и с нарушением гормонально-рецепторной передачи различных сигнальных систем.

Выводы

Резюмируя представленные результаты, можно отметить, что причиной атрофии слизистой влагалища являются различные системные многопрофильные изменения на уровне всего организма, связанные не только с нарушением метаболизма эстрогенов, но и с изменением протеиназно-ингибиторного баланса в ККС, ренин-ангиотензиновой и эластолитической системах, приводящим к нарушению работы различных сигнальных систем. В перименопаузальном периоде наблюдается системная перестройка обменных процессов, запускающая различные механизмы, приводящие к атрофии ткани влагалища как на фоне гипострагении, так и при повышении уровня синтеза эстрогенов на фоне лейомиомы матки. Эти нарушения влияют на различное состояние эстрогензависимых рецепторов тканей влагалища и матки, что запускает порочный круг, приводящий, с одной стороны, к локальной ишемизации ткани влагалища, снижению пролиферации влагалищного эпителия, нарушению эластичности влагалищной стенки, развитию атрофии, а с другой – к локальной активации пролиферации в ткани матки.

Полученные данные углубляют имеющиеся представления о патогенезе атрофического кольпита и сопутствующих патологиях, что позволит персонифицировать диагностику и повысить эффективность терапии.

Литература

1. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. М., 2004. 400 с.
2. Сметник В.П. Медицина климактерия. Ярославль, 2006. 848 с.
3. Микашинович З.И. Механизмы адаптивной перестройки энергетического обмена эритроцитов при острой кровопотере // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1984. № 2. С. 12 – 15.
4. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология: руководство для врачей и биологов. М., 2002. 632 с.
5. Сурувикина М.С. Калликреин-кининовая система крови и ее активность при атеросклерозе сосудов мозга и сердца // Клиническая геронтология. 2004. Т. 10, № 3. С. 27 – 37.

6. Пасхина Т.С., Кринская А.В. Упрощенный метод определения калликреиногена и калликреина в сыворотке (плазме) крови человека в норме и при некоторых патологических состояниях // Вопросы мед. химии. 1974. Т. 20, № 6. С. 660 – 663.

7. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Унифицированный метод определения активности α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека // Вопросы мед. химии. 1979. Т. 25, № 4. С. 494 – 502.

8. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Экспресс-метод определения активности ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови // Клин. лаб. диагностика. 1998. № 1. С. 11 – 13.

9. Пасхина Т.С., Яровая Г.А. Калликреин сыворотки крови человека. Активность фермента и хроматографический метод определения // Биохимия. 1970. Т. 35, № 5. С. 1055 – 1058.

10. Доценко В.Л., Нешкова Е.А., Яровая Г.А. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазмен-

ным α_1 -протеиназным ингибитором по ее энзиматической активности с синтетическим субстратом // Вопросы мед. химии. 1994. Т. 40, № 3. С. 25 – 31.

11. Парфенкова Г.А., Оглоблина О.Г., Домба Г.Ю. Клиническое значение определения активности эластазо- и хитрипсинаподобных протеиназ в плазме крови больных неспецифическим аортоартериитом и атеросклерозом // Кардиология. 1989. № 9. С. 94 – 96.

12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М., 2002. 312 с.

13. Партигулова А.С., Наумов В.Г. Воспаление при атеросклерозе: роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ее блокады // Кардиология. 2010. № 10. С. 50 – 55.

14. Chua F., Laurent G. J. Neutrophil Elastase Mediator of Extracellular Matrix Destruction and Accumulation // The Proceedings of the American Thoracic Society. 2006. № 3. P. 424 – 427.

Поступила в редакцию

28 декабря 2011 г.