

Особливості патогенезу гіперпроліферативних процесів матки та грудних залоз у жінок репродуктивного віку

О. Д. Лещова

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
м. Київ

Мета дослідження: аналіз особливостей патогенезу гіперпроліферативних процесів матки та грудних залоз у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. У дослідження включені жінки репродуктивного віку з гіперпластичними процесами ендометрія і міометрія (контрольна група). До основної групи увійшли 90 хворих, які були розділені на три підгрупи: у 1-у підгрупу включені хворі з поєднанням лейоміоми матки і аденоміозу ($n = 30$); у 2-у підгрупу – хворі з лейоміомою матки у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія ($n=30$); у 3-ю підгрупу – хворі, що мають поєднання лейоміоми матки, аденоміозу і гіперплазії ендометрія ($n = 30$). До групи порівняння увійшли 90 пацієнток, які були розділені на три підгрупи: підгрупа А – пацієнтки з ізольованою лейоміомою матки ($n = 30$); підгрупа Б – з ізольованим аденоміозом ($n = 30$); підгрупа В – з ізольованими гіперпластичними процесами ендометрія ($n = 30$). До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи.

Результати. Проаналізовано характеристику процесу ремоделювання міжклітинного матриксу в міометрії. Функцію ремоделювання позаклітинного матриксу виконують позаклітинні залежні для цинку ендопептидази – матриксні металопротеїнази та їх тканинні інгібітори. Відносна площа експресії матриксної металопротеїнази-9 в основній групі становила $4,76 \pm 0,42\%$, що в 2 рази більше, ніж у групі порівняння, де цей показник був рівний $2,23 \pm 0,19\%$ ($p < 0,05$). Оптична щільність експресії матриксної металопротеїнази-9 в основній групі становила $3,51 \pm 0,33$ умовних одиниць, що в 3 рази більше, ніж у групі порівняння – $1,17 \pm 0,23$ умовних одиниць ($p < 0,05$). Відносна площа експресії тканинних інгібіторів матриксної металопротеїнази-1 в основній групі становила $2,11 \pm 0,14\%$, що на 48% менше, ніж у групі порівняння, де цей показник дорівнював $3,12 \pm 0,31\%$ ($p < 0,05$ порівняно з показником у групі порівняння). Оптична щільність експресії тканинних інгібіторів матриксної металопротеїнази-1 в основній групі становила $2,02 \pm 0,21$ умовних одиниць, а в групі порівняння – $2,38 \pm 0,29$ умовних одиниць.

Висновки. У патогенезі поєднаних форм доброякісних гіперпластичних захворювань матки в репродуктивному віці провідну роль відіграють морфо-функціональні зміни інтактного міометрія – достовірно вищий рівень експресії рецепторів естрогену і зниження рівня експресії рецепторів прогестерону, висока експресія фактора росту ендотелію судин VEGF.

Отримані дані необхідно враховувати при розробленні алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: проліферативні процеси матки та грудних залоз, патогенез, репродуктивний вік.

Доброякісні проліферативні захворювання матки – лейоміома (ЛМ), аденоміоз (АМ) і гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) є частою причиною порушень репродуктивного здоров'я, зниження якості життя і соціальної дезадаптації у жінок репродуктивного віку [1–3]. ЛМ діагностують у 12–25%, ГПЕ – в 10–18%, АМ – у 12–50% жінок репродуктивного віку. Різні поєднання цих захворювань зустрічаються в кожній третій з обстежених жінок [4–6]. Мастопатію фіксують у 36,8% жінок із ГПЕ [7, 8]. Множинність і синхронність виникнення доброякісних пухлин зазвичай розцінюється як прогностично несприятливий чинник, який свідчить про активність проліферації, що з урахуванням онкологічної настороженості незрідка визначає активну хірургічну тактику [9, 10].

У сучасній літературі є багато публікацій, присвячених патогенезу ГПЕ і міометрія [11–15]. Проте не всі питання є повністю вирішеними, що свідчить про актуальність цього наукового дослідження.

Мета дослідження: аналіз особливостей патогенезу гіперпроліферативних процесів матки та грудних залоз у жінок репродуктивного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включені жінки репродуктивного віку з ГПЕ і міометрія і 30 здорових жінок без патології ендометрія і міометрія (контрольна група).

До основної групи увійшли 90 жінок, які були розподілені на три підгрупи:

- 1-а підгрупа – хворі з поєднанням ЛМ і АМ ($n = 30$);
- 2-а підгрупа – хворі з ЛМ у поєднанні з ГПЕ ($n = 30$);
- 3-я підгрупу – хворі, що мають поєднання ЛМ, АМ і гіперплазії ендометрія ($n = 30$).

До групи порівняння включено 90 пацієнток, які були розподілені на три підгрупи:

- підгрупа А – пацієнтки з ізольованою ЛМ ($n = 30$);
- підгрупа Б – з ізольованим АМ ($n = 30$);
- підгрупа В – з ізольованими ГПЕ ($n = 30$).

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Характеристика сполучнотканинного і м'язового компонентів міометрія. За даними гістологічного дослідження у всіх пацієнток в біоптатах міометрія визначали м'язовий і стромальний компонент, що підлягало зберіганню. Усі ЛМ простої форми були представлені м'язовою і сполучною тканиною; вторинні зміни у вигляді набряку, некробіозу і некрозу, відкладення солей кальцію в пухлинах були відсутні. В основній групі спостерігали тенденцію до збільшення відстані між міоцитами – $2,28 \pm 0,45$ мкм порівняно з групою порівняння – $1,49 \pm 0,46$ мкм.

Співвідношення м'язового і стромального компонента було однаковим – в обох групах переважав м'язовий компонент. Експресія десміну не мала достовірних відмінностей в основній групі і групі порівняння, що свідчить про відсутність відмінностей в рівні диференціювання м'язових клітин в тканинних зразках досліджуваних груп.

Характеристика васкуляризації міометрія. Судинний компонент біопатів інтактного міометрія був представлений переважно венулами і артеріолами. В основній групі відносна площа експресії CD31 (маркер ендотеліальних клітин) становила $28,29 \pm 6,73\%$, у групі порівняння – $22,15 \pm 2,72\%$. Оптична щільність CD31 в основній групі була $1,97 \pm 0,17$, у групі порівняння – $2,07 \pm 0,04$. Збільшення числа капілярів у міометрії при поєднаних гіперпластичних процесах матки і підвищення оптичної щільності CD31 свідчить про посилення ангиогенезу. Відносна площа експресії VEGF (фактор росту судин) в основній групі становила $11,51 \pm 1,33\%$, що на 57% більше, ніж у групі порівняння, де цей показник дорівнював $7,32 \pm 1,03\%$ ($p < 0,05$). Оптична щільність експресії VEGF в основній групі становила $1,34 \pm 0,13$ ум. од., що на 56% більше, ніж у групі порівняння – $0,85 \pm 0,11$ ум. од. ($p < 0,05$).

Характеристика експресії рецепторів естрогену (Е) і прогестерону (ПГ). Експресія рецепторів Е була достовірно вищою в основній групі, ніж у групі порівняння ($132,5 \pm 13,34$ ум. од. і $86,25 \pm 8,49$ ум. од. відповідно; $p < 0,01$, $U = 30,5$), тоді як експресія рецепторів ПГ навпаки була більш вираженою в групі порівняння, ніж в основній групі ($120,42 \pm 12,65$ ум. од. і $52,08 \pm 5,32$ ум. од. відповідно, $p < 0,05$, $U = 41$).

Водночас позитивну кореляцію між експресією рецепторів Е і ПГ спостерігали лише в групі порівняння ($r_s = 0,603$; $p < 0,05$), в основній групі вона була відсутня ($r_s = 0,48$; $p > 0,05$). Виявлені відмінності є непрямою ознакою вищого проліферативного потенціалу тканини інтактного міометрія в основній групі відносно групи порівняння.

Характеристика активності проліферації і апоптозу в міометрії. Як маркер проліферативної активності клітин використовували білок Ki-67; як маркер, що відображає процеси апоптозу в тканини міометрія – протеїн p53. В основній групі експресія Ki67 і p53 була виявлена в 25% випадків; у групі порівняння Ki67 – в 16,7%, p53 – в 41,7%. В обох групах Ki67-позитивні клітини становили не більше 1% від усіх м'язових клітин. Низька апоптична активність міометрія свідчить про стабільність клітинної популяції, що характерно для високоспеціалізованих тканин і відсутності впливу ушкоджувальних чинників.

Характеристика процесу ремоделювання міжклітинного матриксу в міометрії. Функцію ремоделювання позаклітинного матриксу виконують позаклітинні залежні для цинку ендопептидази – матриксні металопротеїнази (MMP) та їх тканинні інгібітори (TIMP). Відносна площа експресії MMP-9 в основній групі становила $4,76 \pm 0,42\%$, що в 2 рази більше, ніж у групі порівняння, де цей показник дорівнював $2,23 \pm 0,19\%$ ($p < 0,05$). Оптична щільність експресії MMP-9 в основній групі становила $3,51 \pm 0,33$ ум. од., що в 3 рази більше, ніж у групі порівняння – $1,17 \pm 0,23$ ум. од. ($p < 0,05$). Відносна площа експресії TIMP-1 в основній групі становила $2,11 \pm 0,14\%$, що на 48% менше, ніж у групі порівняння, де цей показник був рівний $3,12 \pm 0,31\%$ ($p < 0,05$ – порівняно з показником в групі порівняння). Оптична щільність експресії TIMP-1 в основній групі становила $2,02 \pm 0,21$ ум. од., а в групі порівняння – $2,38 \pm 0,29$ ум. од.

ВИСНОВКИ

У патогенезі поєднаних форм доброякісних гіперпластичних захворювань матки в репродуктивному віці провідну роль відіграють морфофункціональні зміни інтактного міометрія – достовірно вищий рівень експресії рецепторів Е і зниження рівня експресії рецепторів ПГ, висока експресія фактора росту ендотелію судин VEGF.

Отримані дані необхідно враховувати під час розроблення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

The women of reproductive age have features of pathogeny of hyperproliferative processes of uterus and mammary glands O. D. Leshchova

The objective: to estimate clinical-and-endocrinological features of hyperproliferative processes of uterus and mammary glands for the women of reproductive age.

Materials and methods. In research the included women of reproductive age are with the hyperplastic processes of endo – and myometrium and 30 healthy women which did not have pathology of endo – and myometrium (control group). A basic group was made 90 patients which parted on 3 sub-groups: in a 1th sub-group patients are plugged with combination of leiomyoma of uterus and adenomyosis (n = 30); in a 2th sub-group are patients with the leiomyoma of uterus in combination with the hyperplastic processes of endometrium (n = 30); in a 3th sub-group are patients which have combination of leiomyoma of uterus, adenomyosis and hyperplasia of endometrium (n = 30). The group of comparison was made by 90 patients which parted on 3 sub-groups: sub-group A are patients with the isolated leiomyoma of uterus (n = 30); sub-group B – with isolated adenomyosis (n = 30); sub-group C – with the isolated hyperplastic processes of endometrium (n = 30).

To the complex of the conducted researches clinical, laboratory instrumental and statistical methods were included.

Results. The characteristics of the remodeling process of the intercellular matrix in the myometrium were analyzed. The function of remodeling of extracellular matrix is executed by extracellular dependent for zinc of endopeptidase – matrix metalloproteinase, and them tissue inhibitors. The relative area of expression of matrix metalloproteinase-9 in a basic group made $4,76 \pm 0,42\%$, that in 2 times more than in the group of comparison, where this index was even $2,23 \pm 0,19\%$ ($p < 0,05$). The absorbancy of expression of matrix metalloproteinase-9 in a basic group made $3,51 \pm 0,33$ conditional units, that in 3 times more than in the group of comparison – $1,17 \pm 0,23$ conditional units ($p < 0,05$). The relative area of expression of tissue inhibitors of matrix metalloproteinase-1 in a basic group made $2,11 \pm 0,14\%$, that on 48% less than, than in the group of comparison, where this index was even $3,12 \pm 0,31\%$ ($p < 0,05$ – as compared to an index in the group of comparison). The absorbancy of expression of tissue inhibitors of matrix metalloproteinase-1 in a basic group made $2,02 \pm 0,21$ conditional units, and in the group of comparison – there are $2,38 \pm 0,29$ conditional units.

Conclusions. In pathogeny of the combined forms of high quality hyperplastic diseases of uterus in reproductive age play a leading role morpho-functional the changes of intact myometrium - for certain the higher level of expression of receptors of estrogen decline of level of expression of receptors of progesterone, high expression of factor of growth of endothelia of vessels of VEGF. Findings must be taken into account at development of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures.

Keywords: *proliferative processes of uterus and mammary glands, pathogeny, reproductive age.*

Відомості про автора

Лещова Ольга Дмитрівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ
ORCID: 0000-0001-6496-7307; e-mail: doctorolga 11@gmail.com

Information about the author

Leshchova Olga D. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kiev
ORCID: 0000-0001-6496-7307; e-mail: doctorolga 11@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Styer AK, Rueda BR, The Epidemiology and Genetics of Uterine Leiomyoma. Best Pract. Res. Clin Obstet Gynaecol. 2019 Jul;34:3–6.
2. Terry KL, De Vivo I, Hankinson SE, Missmer A. Reproductive characteristics and risk of uterine leiomyomata. Fertility Sterility. 2020;94(7):2703–7.
3. Ahmed El-Balat, Rudy Leon DeWilde, Iryna Schmeil, Morva Tahmasbi-Rad, Sandra Bogdanyova, Ali Fathi, and Sven Modern Myoma Treatment in the Last 20 Years: A Review of the Literature. Biomed Res Int. 2018 Jan;459–75. DOI: 10.1155/2018/459387Beckerresponding.
4. Laughlin SK, Stewart EA. Uterine Leiomyomas: Individualize the Approach to Heterogeneous Condition. Obstetrics & Gynecology. 2021;17(Pt. 1.):396–400.
5. Downes E, Sikirica V, Gilbert-Estelles J, Bolge SC, Dodd SL, Maroulis C, Subramanian D. The burden of uterine fibroids in five European countries. Obstet Gynecol Reprod. 2010 Sep;152(1):96–102. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.05.012.
6. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. Human Reproduction Update. 2019 Nov;22(6):665–86.
7. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. Obstet Gynaecol. 2018 Aug;22(4):571–88. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.04.002.
8. Lisiecki M, Paszkowski M, Woźniak S. Fertility impairment associated with uterine fibroids – a review of literature. Prz Menopauzalny. 2019 Dec;16(4):137–40. DOI: 10.5114/pm.2017.72759.
9. Baird DD, Harmon QE, Upson K, et al. A prospective, ultrasound – based study to evaluate risk factors for uterine fibroid incidence and growth: methods and results of Recruitmen. J. Womens Health (Larchmt). 2019;24(11):907–15.
10. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. BJOG. 2019;124(10):1501–12.
11. Eun Ji Choi, Seong Beom Cho, Sa Ra Lee, Young Mi Lim, et al. Comorbidity of gynecological and non-gynecological diseases with adenomyosis and endometriosis. Obstet Gynecol Sci. 2019;60(6):579–86. DOI: 10.5468/ogs.2019.60.6.579.
12. Cha PC, Takahashi A, Hosono N, et al. A genome wide association study identifies three loci associated with susceptibility to uterine fibroids. Nat Genet. 2021;43:447–50.
13. Baschinsky DY, Isa A, Niemann TH. Leiomyomatosis of the uterus. A case report with clonality analysis. Hum Pathol. 2020;31(11):1430–2.
14. Baranov VS, Osinovskaya NS, Yarmolinskaya MI. Pathogenomics of Uterine Fibroids Development. Baranov VS. Int J Mol Sci. 2019 Dec;20(24):e6151. DOI: 10.3390/ijms20246151.
15. Lin CY, Wang CM, Chen ML, Hwang BF. The effects of exposure to air pollution on the development of uterine fibroids. Lin CY, Wang CM, Chen ML, Hwang BF. Int J Hyg Environ Health. 2019 Apr;222(3):549–55.