

СОСТОЯНИЕ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

Проф. И. Ю. КУЗЬМИНА, доц. О. А. КУЗЬМИНА

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Проведено исследование состояния эндометрия при гиперплазии у женщин в перименопаузальном периоде с определением степени активности матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов. Выявлены статистически значимые различия в содержании факторов, играющих важную роль в ключевых процессах риска развития онкогенеза на самых ранних этапах его развития. Полученные результаты позволяют дифференцированно подходить к формированию групп риска, прогнозировать исход заболевания, оценить пролиферативные процессы в эндометрии и тем самым выбрать адекватную тактику лечения в зависимости от формы гиперпластического процесса.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы, перименопаузальный период.

Протеолитические ферменты являются одним из механизмов контроля функций органов и тканей, играя регуляторную роль в молекулярных механизмах биологических процессов — делении клеток, дифференцировке и морфогенезе. Семейство матриксных металлопротеиназ (ММП) — это группа родственных по структуре цинк-содержащих протеолитических ферментов (эндонуклеаз), разрушающих базальные мембраны и внеклеточный матрикс при физиологических и патологических условиях [1]. В гинекологической практике одним из наиболее часто встречающихся заболеваний, связанных с перестройкой и разрастанием эпителиальной ткани, является гиперплазия эндометрия (ГЭ) [2].

Своевременная диагностика и правильный выбор терапии гиперпластических процессов эндометрия — основные факторы снижения заболеваемости раком эндометрия [2]. Важное значение в данной патологии имеет повышенная эстрогенная стимуляция в сочетании с недостаточностью прогестеронового воздействия. Через эстрогеновые рецепторы в эндометрии происходит стимуляция пролиферативных процессов, что обуславливает развитие ГЭ [3]. Известно, что рост, размножение и функционирование железистого эпителия регулируются фибробластами стромы через продукты их специфической секреции, к которым относятся коллаген, эластин, протеогликаны и гликопротеины [4]. Они являются структурными белками экстрацеллюлярного матрикса, который играет ключевую роль в физиологии клетки. Многообразие патофизиологических механизмов, лежащих в основе формирования ГЭ, связаны с фазами менструального цикла, которые в зависимости от гормонального фона изменяют его структуру [5]. Поэтому общепризнанной является гормонотерапия,

эффективность которой в значительной степени зависит от вида ГЭ [6].

ММП экспрессируются во всех тканях на всех этапах онтогенеза, и их экспрессия активируется в условиях интенсивной тканевой перестройки. Естественными антагонистами ММП, регулирующими и модулирующими их активность, являются тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП), которые так же, как и ММП, экспрессируются во всех органах. ММП во многом определяют активность ряда биологически активных молекул (цитокины, фактор некроза опухоли, антитрипсин и др.). Повышенная продукция ММП клетками является показателем степени их злокачественного развития и может использоваться в качестве онкомаркера [7]. Изучение молекулярных механизмов развития ГЭ с определением ММП и специфических тканевых ингибиторов — ТИМП-1 и ТИМП-2 позволит улучшить качество диагностики и лечения заболевания, особенно у женщин в перименопаузе с учетом клинико-морфологических и молекулярно-биологических данных.

Цель настоящего исследования — изучить состояние гиперплазированного эндометрия у женщин в перименопаузальном периоде и его соответствие степени активности ММП и их тканевых ингибиторов.

В исследовании приняли участие 70 пациенток с ГЭ в возрасте от 48 до 55 лет, составивших основную группу. В контрольную группу вошли 20 женщин того же возраста, поступившие в клинику для выскабливания полости матки в связи с кровотечением, но без ГЭ. При гистологическом исследовании соскобов из полости матки пациенток основной группы в 38 (54,5%) случаях выявлены морфологические признаки простой ГЭ (ПГЭ), в 32 (45,5%) — сложной (СГЭ).

На основании гистологического заключения и фазы менструального цикла пациентки основной группы были разделены еще на две группы, каждая из которых состояла из двух подгрупп — А и В: подгруппа А — состояние эндометрия в фазу пролиферации, В — в фазу секреции. Количество женщин в подгруппах было таково: ПГЭ — 1-А — 22 (57,9%) и 1-В — 16 (42,1%); СГЭ — 2-А — 19 (59,4%) и 2-В — 13 (40,6%). При морфологическом исследовании слизистой оболочки матки женщин контрольной группы в 18 (93,3%) случаях выявлен эндометрий в фазе пролиферации, а в 2 (6,7%) — в фазе секреции.

От каждой обследованной пациентки было получено информированное согласие на проведение исследования и лечения. Тактика ведения пациенток с ГЭ детерминирована приказом МЗ Украины от 31.12.2004 г. № 676 «Про затвердження клінічних протоколів із акушерської та гінекологічної допомоги», согласно которому лечение ГЭ включает I этап — удаление измененного эндометрия с последующим морфологическим исследованием. Учитываются также симптоматика, возраст, сопутствующая гинекологическая патология, наличие репродуктивных планов, возможность оперативной или консервативной терапии.

Всем пациенткам были проведены общеклиническое и гинекологическое обследования, ультразвукография органов малого таза, в результате чего оказалось, что по данным УЗИ малого таза ни у одной из женщин не было данных, свидетельствующих о патологии яичников. Средняя величина М-эхо у пациенток с ГЭ составила $12,7 \pm 2,1$ мм, в том числе на фоне кровотечения, в контрольной группе — $5,7 \pm 1,4$ мм ($p < 0,05$).

Для проведения I этапа лечебных мероприятий всем женщинам с ГЭ проводили диагностическое выскабливание полости матки с последующим гистологическим исследованием. Образцы тканей удаленного эндометрия в количестве 10 мг гомогенизировали. После центрифугирования в течение 10 мин при 9000 г в надосадочной жидкости

определяли растворимые формы исследуемых металлопротеиназ — ММП-1, ММП-9 и их ингибиторов — ТИМП-1 и ТИМП-2 с помощью иммуноферментного анализа (ELISA). Оптическую плотность измеряли с помощью компьютеризированного иммуноферментного анализатора при длине волны 450 нм. Концентрацию исследуемых показателей определяли по методу О. Н. Lowry et al. (1951). Анализ содержания полученных показателей оценивали по изменению соотношения свободных форм ММП и тканевых ингибиторов (ММП/ТИМП), а также по отношению одной формы к другой (ММП-9/ММП-1) и (ТИМП-2/ТИМП-1).

Статистическую обработку данных выполняли в программе Statistica 7,0. Для оценки межгрупповых различий ($M \pm m$) применяли *t*-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Следствием нарушения динамического взаимодействия системы металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов является изменение нормального протекания циклических процессов роста и деградации эндометрия.

Сравнительный анализ уровней экспрессии ММП-1, ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2 в эндометрии обследованных пациенток представлен в таблице.

Было выявлено многократное повышение уровней экспрессии ММП-1 и ММП-9 и экспрессии гена ТИМП-1 и ТИМП-2 в гиперплазированной эндометрии, что свидетельствует о глубоких нарушениях ферментативной активности экстрацеллюлярного матрикса, более выраженных при СГЭ.

Возрастание активности металлопротеиназ в ГЭ способствует протеолитической деградации слизистой оболочки матки и ее отторжению аналогично менструальной реакции в процессе физиологических циклических изменений.

Очевидно, что по сравнению с контрольной группой обследованных, при ПГЭ и СГЭ имеют

Содержание матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в эндометрии обследованных женщин ($M \pm m$), нг/мл

Показатель	Группы пациенток				Контроль, $n = 20$
	ПГЭ, $n = 38$		СГЭ, $n = 32$		
	1-А, $n = 22$	1-В, $n = 16$	2-А, $n = 19$	2-В, $n = 13$	
ММП-1	$35,2 \pm 6,3$	$39,7 \pm 6,5$	$38,8 \pm 7,2$	$43,3 \pm 7,1$	$32,2 \pm 5,5$
ММП-9	$89,7 \pm 9,1$	$102,2 \pm 13,4$	$105,5 \pm 11,8^*$	$138,6 \pm 13,4^*$	$39,9 \pm 7,7^{***}$
ТИМП-1	$155,7 \pm 19,2$	$198,4 \pm 18,9$	$202,4 \pm 34,8^*$	$278,1 \pm 38,6^*$	$133,1 \pm 23,8^+$
ТИМП-2	$316,5 \pm 21,7$	$342,1 \pm 22,5$	$376,6 \pm 28,3^*$	$381,2 \pm 26,7^*$	$266,1 \pm 15,9^{**}$
ТИМП-1/ММП-1	$4,42 \pm 1,1$	$4,99 \pm 1,4$	$5,22 \pm 1,7$	$6,42 \pm 1,5^*$	$4,13 \pm 1,0^+$
ТИМП-2/ММП-9	$3,53 \pm 0,8$	$3,34 \pm 0,5$	$3,57 \pm 0,4$	$2,75 \pm 0,3^*$	$6,66 \pm 1,7^{****}$
ММП-9/ММП-1	$2,55 \pm 0,5$	$2,57 \pm 0,2$	$2,71 \pm 0,3$	$3,18 \pm 0,5^*$	$1,24 \pm 0,2^{****}$

Примечание: статистически значимые различия показателей в группах 1-А и 2-А по сравнению с контролем: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; в подгруппах 1-В и 2-В по сравнению с контролем: + $p < 0,05$; ++ $p < 0,01$.

место значительное повышение уровня ТИМП-2 по сравнению с ТИМП-1, а также почти двукратное повышение соотношения ММП-9/ММП-1. При анализе данных, полученных при обследовании основной группы, не обнаружено значимой зависимости концентрации ММП-1 от уровня ее ингибитора (ТИМП-1), в то время как у контрольной группы женщин в отношении данной пары признаков выявлена достаточно высокая и значимая положительная корреляция ($r = 0,59; p < 0,01$), что можно объяснить координированным процессом апоптоза и нарушением гормональной регуляции в перименопаузальном периоде, приводящим к маточным кровотечениям. В основе ГЭ лежит стимуляция в эндометрии эстрогеновых рецепторов, что способствует нарушению секреции коллагеназы, ее ингибитора и приводит к гипертрофии и повышению секреторной функции железистого эпителия.

Определение концентрации ММП (ММП-1, ММП-9) и их тканевых ингибиторов (ТИМП-1, ТИМП-2) в эндометрии можно использовать как для прогноза развития гиперпластических процессов, так и для диагностики степени развития данной патологии с целью разработки наиболее эффективного метода лечения. Применение результатов исследования позволит также проводить количественную оценку риска возникновения

гиперпластических процессов в эндометрии и прогнозировать его развитие до клинической манифестации.

В ходе представленного исследования выявлены статистически значимые различия в содержании факторов, играющих важную роль в ключевых процессах риска развития онкогенеза на самых ранних этапах его развития. В этой связи ММП и ТИМП могут быть высокоинформативными маркерами риска развития ракового процесса в эндометрии.

Считаем целесообразным проводить у пациенток с ГЭ в перименопаузальном периоде исследование морфологического состояния и генетических особенностей эндометрия, что вместе с формированием рационального современного подхода к терапии является резервом снижения частоты онкологической патологии.

Полученные результаты позволяют дифференцированно подходить к формированию групп риска и прогнозировать исход заболевания, оценить пролиферативные процессы в эндометрии и тем самым избрать адекватную тактику лечения, направленную на предотвращение развития неопластической трансформации слизистой оболочки тканей эндометрия у женщин в зависимости от патологической формы.

Список литературы

1. Павловская М. А. Современный взгляд на проблему лечения гиперплазии эндометрия / М. А. Павловская // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2015. — № 3. — С. 32–39.
2. Гуляева Л. Ф. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза рака эндометрия / Л. Ф. Гуляева, С. Э. Красильников // Сибирский онкологический журн. — 2007. — № 6 (Прил. 1). — С. 26–31.
3. Павловская М. А. Гиперплазия эндометрия у женщин репродуктивного возраста: иммуноморфологические особенности патологии / М. А. Павловская, Л. В. Гутикова // Медицинские новости. — 2015. — № 5. — С. 70–73.
4. Кондриков Н. И. Структурно-функциональные основы гиперпластических изменений эндометрия женщин: дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук; спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / Н. И. Кондриков. — М., 1991. — 195 с.
5. Сметник В. П. Эндометрий в пери- и постменопаузе / В. П. Сметник. — М.: Медицина, 2006. — С. 187–217.
6. Каппушева Л. М. Выбор метода терапии гиперплазии эндометрия в перименопаузе / Л. М. Каппушева // Акушерство и гинекология. — 2005. — № 6. — С. 38–42.
7. Agorastos T. Treatment of endometrial hyperplasias / T. Agorastos // Gynecol. Oncol. — 2015. — Vol. 65 (1), № 3. — С. 102–114.

СТАН ГІПЕРПЛАСТИЧНОГО ЕНДОМЕТРІЮ ЗАЛЕЖНО ВІД АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ У ЖІНОК У ПЕРИМЕНОПАУЗІ

І. Ю. КУЗЬМІНА, О. О. КУЗЬМІНА

Проведено дослідження стану ендометрію при гіперплазії у жінок у перименопаузальному періоді з визначенням ступеня активності матриксних металопротеїназ та їх тканинних інгібіторів. Виявлено статистично значущі відмінності у вмісті факторів, що відіграють важливу роль у ключових процесах ризику розвитку онкогенезу на найбільш ранніх етапах його розвитку. Отримані результати дають змогу диференційовано підходити до формування груп ризику, прогнозувати результат захворювання, оцінити проліферативні процеси в ендометрії і тим самим обрати адекватну тактику лікування залежно від форми гіперпластичного процесу.

Ключові слова: гіперплазія ендометрію, матриксні металопротеїнази, тканинні інгібітори, перименопаузальний період.

**THE STATE OF HYPERPLASTIC ENDOMETRIUM DEPENDING ON ENZYMES ACTIVITY
IN PERIMENOPAUSAL WOMEN**

I. Yu. KUZMINA, O. O. KUZMINA

Endometrium state was investigated at endometrial hyperplasia in perimenopausal women together with definition of the degree of activity of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors. Statistically significant differences in the factors content playing an important role in the key processes of carcinogenesis risks were revealed in the early stages of its development. The results allow a differentiated approach to formation of risk groups, prognosis of the outcome of the disease, evaluation of the proliferative processes in the endometrium, thus choice of an adequate treatment tactics depending on the hyperplastic process type.

Key words: endometrial hyperplasia, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors, perimenopausal period.

Поступила 06.03.2017
