Зв'язок між факторами росту в загальному та локальному кровообігу та гіперпроліферативними захворюваннями матки

Н.Ф. Захаренко, З.Б. Хомінська, Н.В. Косей, В.П. Ковбасій, В.А. Джупін
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

Незважаючи на глибоке вивчення генетичних, гормональних, імунологічних, морфологічних та інших ланок патогенезу гіперпроліферативних захворювань матки, поширеність їх у популяції не зменшується. Вони стабільно посідають друге місце в структурі гінекологічної захворюваності та мають тенденцію до підвищення частоти у жінок молодого віку [1]. Це є приводом для подальшого пошуку перспективних напрямків досліджень патогенезу захворювань з метою вдосконалення їх діагностики та лікування.

Пріоритетним вважається вивчення автономних механізмів регуляції пухлинного росту, в основі яких лежать процеси проліферації, ангіогенезу, апоптозу, ремоделювання екстрацелюлярного матриксу, що регулюються гормонами, ферментами, факторами росту (ФР), цитокінами та іншими біологічно стабільними активними речовинами. У фізіологічних умовах активатори та інгібітори зазначених чинників перебувають у рівновазі, однак під впливом різних пускових механізмів цей баланс порушується [2–5].

ФР забезпечують пухлинний ріст за рахунок неоангіогенезу – процесу ремоделювання вже сформованої судинної сітки. ФР – біологічно активні сполуки, які регулюють поділ і диференціацію різних клітин, вони є основними переносниками мітогенного сигналу. ФР, як правило, продукуються неспецифічними клітинами, що містяться в багатьох тканинах. До системи ФР відносять: поліпептидні ростові фактори; специфічні клітинні рецептори; зв'язувальні білки, які регулюють кількість ФР, що впливають на клітини-мішені. ФР можуть діяти різними шляхами: автокринним – вплив на клітини, які є безпосереднім джерелом ФР; паракринним – вплив на клітини, які розміщені поблизу клітин-продуцентів; інтракринним – ФР залишаються всередині клітини, діючи безпосередньо як внутрішньоклітинні месенджери; ендокринним – вплив на віддалені клітини-мішені [4, 5, 9].

У патогенезі як лейоміоми матки (ЛМ), так і аденоміозу (А) суттєву роль відіграють епідермальний, трансформівний, інсуліноподібні ФР I та II (IGF I, II), ФР фібробластів, тромбоцитарний та судинно-ендотеліальний ФР (VEGF) [2–4, 6, 8].

Інсуліноподібні ФР (IGF I, II) – низькомолекулярні білки, структурно схожі на проінсулін, стимулюють проліферацію та диференціацію клітин різних тканин. IGF I та в меншому ступені – IGF II виступають посередниками дії естрогенів на міометрій і лейоміому, спричинюючи їх проліферативні зміни, та стимулюють мітоз клітин лейоміоми. IGF I (інша назва – соматомедин, адже він є медіатором дії соматотропного гормону на тканини) сприяє накопиченню в клітині ДНК, після чого остання повинна вступити в мітотичний цикл. IGF-сполучний протеїн–3 виступає основним модифікатором активності IGF-ФР, а також виявляє здатність самостійно інгібувати проліферацію клітин, зв'язуючись зі своїми специфічними рецепторами на поверхні клітин-мішеней [2]. Ангіогенний ефект IGF-ФР складається зі збільшення прозапальної та вазодилататорної відповідей ендотеліальних клітин, стимулювання їх міграції, проліферації та утворення нових судин in vitro [11]. Крім цього, IGF-ФР індукує секрецію VEGF в фізіологічних умовах і в разі патології [12].

Судинно-ендотеліальний ФР (VEGF) – фактор судинного проникнення, або васкулотропін, є гепаринзв'язувальним глікопротеїном, який має ангіогенну, мітогенну дії, а також здатність підвищувати проникність стінки судин майже в 1000 раз вищу, ніж у гістаміну [4]. Судинний ангіогенез регулюється переважно VEGF-A, лімфоангіогенез – VEGF-C та D. У фізіологічних умовах ангіогенез забезпечує проліферацію і репарацію ендометрія протягом менструального циклу, що зумовлено медіаторним впливом ФР під впливом яєчникових стероїдів, які визнані основними регуляторами змін ендометрія. Порушення ангіогенезу в ендометрії, що призводить до виникнення функціональних і (або) структурних змін, є одним із ланок в патогенезі низки захворювань репродуктивної системи жінки [4]. Зокрема, за наявності ендометріозу виявлено підвищення експресії генів, які контролюють біосинтез VEGF-A і VEGF-C в еутопічному ендометрії, що підтверджує первинну наявність підвищеного ангіогенного потенціалу в ендометрії у хворих із цією патологією [6].

Доведено, що значна роль у регуляції ангіогенезу належить гіпоксії. Відкриття індукованого гіпоксією фактора, відповідального за глобальну регуляцію кисневого гомеостазу, дозволило виявити його регулювальну роль на активацію транскрипції генів, що кодують VEGF, IGF та ін. [8]. Тому наявність гіпоксії може сприяти активації неоангіогенезу.

Установлено, що залежно від фази менструального циклу або стадії розвитку пухлини відбувається почергова активація та інгібіція різних ФР. При цьому жоден з ФР окремо не може контролювати пухлинний ріст [3]. Ефект, отриманий від одночасної дії декількох ФР, може відрізнятися від ізольованої дії цих чинників [7].

Метою нашої роботи стало дослідження особливостей продукції та зв'язків між факторами росту в загальному та локальному кровообігу у жінок з ізольованою ЛМ та ЛМ на тлі А.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 190 пацієнток репродуктивного віку, які були розділені на групи: I групу склали 80 жінок з ізольованою ЛМ, II – 80 жінок з ЛМ на тлі А, III (контрольну) – 30 гінекологічно здорових жінок. Усі жінки перед обстеженням і лікуванням підписували інформовану згоду.

З метою визначення вмісту ФР в загальному та локальному кровообігу досліджували сироватку крові, забір якої здійснювали під час емболізації маткових артерій (ЕМА) з кубітальної вени, маткової артерії та маткової вени, на додаткову пункцію якої також отримували інформовану згоду пацієнток. Вміст факторів росту вивчали в другу фазу менструального циклу імуноферментним методом з використанням стандартних тест-систем для аналізу судинно-ендотеліального фактора росту А (VEGF-A) та інсуліноподібних ФР (IGF I та IGF II) Bender MedSystems (USA). Вимірювання оптичної щільності проведено на фотометрі MSR-1000 при хвилі 450 нм.

Таблиця 1

Середні концентрації IGF I та II в сироватці крові маткових артерії та вени в порівнянні з показниками кубітальної вени у обстежених жінок, M±m

Групи	n	Значення показника					
		Кубітальна вена		Маткова вена		Маткова артерія	
		IGF I, нг/мл	IGF II, нг/мл	IGF I, нг/мл	IGF II, нг/мл	IGF I, нг/мл	IGF II, нг/мл
I	80	205±14,7	766,8±86,2	145,5±19,9	532,8±44,5	189±25,8>	767±106,3>
II	80	153±18,5^	552±60,6^	150,3±26,4	583,7±94,2	116,5±18,4	430,3±63,4>
III	30	202,4±21	757,6±80	-	-	-	-

Примітки: ^ – різниця вірогідна відносно показника жінок I групи; > – різниця вірогідна відносно показника маткової вени.

Оброблення цифрових даних здійснювали з використанням варіаційно-статистичних методів критерію Стьюдента.

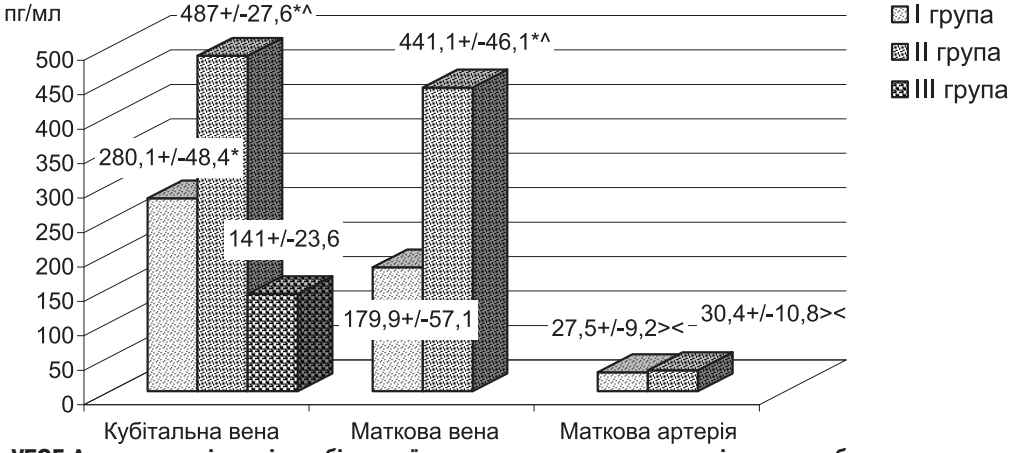
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті дослідження концентрацій IGF I та II в загальному кровообігу у жінок I групи не виявлено суттєвої різниці порівняно з відповідними показниками групи контролю. На відміну від цього, у жінок II групи середні показники IGF I та II були суттєво нижчими (153±18,5 та 552±60,6 нг/мл) відносно таких в I групі (205±14,7 та 766,8±86,2 нг/мл; $p_{1-3;\ 2-4}<0,05$) та мали тенденцію до зниження порівняно з відповідними показниками в групі контролю (202,4±21 та 757,6±80 нг/мл) (табл. 1). За наявності ізольованої ЛМ найбільш суттєві зміни концентрацій IGF I та II спостерігалися в локальному кровообігу, при цьому концентрації IGF I та II в матковій артерії значно перевищували (189±25,8 та 767±106,3 нг/мл) відповідні показники маткової вени (145,5±19,9 та 532,8±44,5 нг/мл; $p_{1-3;\ 2-4}<0,05$), що може свідчити про їх активне споживання в локальному кровообігу на забезпечення прогресування ЛМ. У випадку ЛМ на тлі А вірогідних різниць концентрацій наведених ФР між локальним артеріальним та венозним кровотоками матки не відзначено, що може свідчити про відсутність значної участі IGF I у розвитку зазначеної поєднаної патології матки.

Найбільш значущі відмінності виявлені в показниках концентрацій VEGF-A, що полягали в підвищенні вмісту даного ФР у жінок з ЛМ на тлі А порівняно з показниками у пацієнток з ізольованим розвитком ЛМ та у здорових жінок. Так, за наявності ЛМ на тлі А в загальному та локальному венозних кровообігах концентрація VEGF-A становила відповідно 487±27,6 та 441,1±46,1 пг/мл, вірогідно перевищуючи відповідні показники у пацієнток з ізольованою ЛМ (відповідно 280,1±48,4 та 179,9±57,1 пг/мл; $p_{1-3;\ 2-4}<0,05$) і у здорових осіб (141±23,6 пг/мл; $p_{1-5;\ 2-5}<0,05$). Проте в матковій артерії продукція VEGF-A була значно нижчою (30,4±10,8 пг/мл за наявності ЛМ на тлі А та 27,5±9,2 пг/мл – за умов ізольованої ЛМ) порівняно з відповідними показниками в кубітальній та матковій венах (487±27,6 і 441,1±46,1 пг/мл за наявності ЛМ на тлі А та 280,1±48,4 і 179,9±57,1 пг/мл – за умов ізольованої ЛМ; $p_{1-3;\ 1-4;\ 2-5;\ 2-6}<0,05$), (малюнок) Це може свідчити про локальну продукцію VEGF-A при гіперпроліферативних процесах матки, особливо інтенсивну за умови розвитку ЛМ на тлі А.

На підставі припущення, що важливою є не тільки концентрація ФР, але і їх взаємодія, ми визначили міжфакторні кореляційні зв'язки. Так, у пацієнток з гіперпроліферативними захворюваннями матки щільність кореляційних зв'язків між ФР значно посилювалася, на відміну від показників у здорових осіб, у яких кореляційні зв'язки були низькими. Найвищі показники кореляції спостерігали як у системному кровообігу між VEGF-A та IGF-II (-0,8), так і в локальному артеріальному кровообігу між VEGF-A та IGF-I і II (відповідно -0,9 та -0,97) за умов ізольованої ЛМ. Ступінь щільності зв'язків за наявності поєднання ЛМ та А був низьким у загальному кровообігу та помірним зі зворотним характером – у локальному, за винятком VEGF-A та IGF-I в матковій вені, де він був високим (-0,8) (табл. 2).

Отже, наявність кореляційних зв'язків високого та середнього ступеня між IGF-I, IGF-II і VEGF-A у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями матки за відсутності подібних у здорових осіб свідчить про взаємний вплив фак-



Концентрація VEGF-A в сироватці крові з кубітальної вени та маткових судин у жінок груп обстеження
Примітки: * – різниця вірогідна відносно групи здорових жінок (p<0,05);
^ – різниця вірогідна відносно групи жінок з ЛМ (p<0,05); > – різниця вірогідна відносно кубітальної вени в межах групи (p<0,05); < – різниця вірогідна відносно маткової вени в межах групи (p<0,05).

Таблиця 2

Коефіцієнти кореляції між факторами росту IGF I, II та VEGF-A в системному та локальному кровообігах

Групи	n	Значення показника					
		Кубітальна вена		Маткова вена		Маткова артерія	
		VEGF-A – IGF I	VEGF-A – IGF II	VEGF-A – IGF I	VEGF-A – IGF II	VEGF-A – IGF I	VEGF-A – IGF II
I	80	0,64	0,80	0,60	0,07	- 0,9	- 0,97
II	80	0,22	0,05	- 0,80	- 0,61	- 0,41	- 0,39
III	30	- 0,13	- 0,15	-	-	-	-

торів росту на розвиток та прогресування ЛМ як у ізольованому, так і у поєднаному з А клінічних варіантах.

ВИСНОВКИ

1. Суттєве підвищення концентрації VEGF-A в загальному та локальному венозних кровообігах у жінок з ЛМ на тлі А в порівнянні з відповідними показниками за наявності ізольованої ЛМ можуть свідчити на користь провідної ролі VEGF-A в патогенезі поєднаного варіанта ЛМ. При цьому в локальному кровообігу спостерігається підвищення вмісту VEGF-A в матковій вені порівняно з артерією в обох варіантах ЛМ, що може свідчити про локальний синтез VEGF-A при гіперпроліферативних захворюваннях матки.

2. Інсуліноподібні фактори росту I та II відіграють більш суттєву роль в патогенезі ізольованої ЛМ, оскільки в локальному кровообігу спостерігається значне зниження їх вмісту в матковій вені порівняно з артерією, що може свідчити про активне включення IGF-I та II в патологічний процес. Напроти, за умов поєднаного з А варіанта розвитку ЛМ спостерігаються значно нижчі концентрації IGF-I та II в загальному кровотоці. При цьому вміст IGF-II в матковій артерії у жінок з ЛМ на тлі А був нижчим порівняно з венозним, що може свідчити про його локальну продукцію.

3. Наявність кореляційних зв'язків високого та середнього ступеня між VEGF-A та IGF-I і IGF-II на системному та локальному рівні у пацієнток з ЛМ за їх відсутності або низької щільності у здорових жінок може свідчити про взаємний вплив факторів росту на розвиток та прогресування гіперпроліферативних процесів матки, особливо тісний у випадку ізольованої форми ЛМ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. – М.: ООО «МИА», 1998. – 768 с.
2. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Миома матки. – М.: ООО «МИА», 2006. – 176 с.
3. Бурлев В.А. Аутопаракринные нарушения регуляции ангиогенеза при пролиферативных формах заболеваний женской репродуктивной системы // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 3. – С. 34–40.
4. Іванюта Л.І. Фактори росту в регуляції репродуктивної системи у жінок (огляд) / С.О. Іванюта //Здоровье женщины. – 2002. – № 3 (11). – С. 107–109.
5. Чернуха Г.Е. Роль факторів роста в функции репродуктивной системы / В.П. Сметник // Проблемы репродукции. – 1996. – Т. 2, № 2. – С. 8–12.
6. Бурлев В.А. Маркеры ангиогенеза в сыворотке крови и перитонеальной жидкости у больных аденомиозом / Е.Д. Дубинская, Н.А. Ильясова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2006. – № 2. – С. 55–59.
7. Бурлев В.А. Значение факторов роста в патогенезе эндометриоза / Н.И. Волков, Д.А. Стыгар [и др.] // Вестник акушерства и гинекологии. – 1999. – № 1. – С. 55–57.
8. Морозов С.Г. Роль факторов роста и цитокинов в патогенезе аденомиоза / А.В. Сорокина, Н.В. Жилина // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 2. – С. 15–17.
9. Culliman-Bove K. Vascular endothelial growth factor / vascular permeability factor expression in the rat uterus: rapid stimulation by estrogen correlates with estrogen-induced increasesin uterine capilly permeability and growth / R. Koos // Endocrinology. – 1993. – № 133. – P. 829–837.
10. Dean G. Conti Endothelial Cell Development, Vasculogenesis, Angiogenesis and Toumor Neovascularization: An Update / M.D. Tang, J. Claudio // Semin Thromb Hemost. – 2004. – № 30. – P. 109–117.
11. Che W., Lerner-Marmarosh N., Hvang Q., et al. Circ Res. – 2002. – № 90. – P. 1222–1230.
12. Gurgan T. Serum and peritoneal fluid levels of IGF I and II insulinlike growth biding protein-3 in endometriosis / O. Bukulmez, H. Yarali [et al.] // J. Repord Med. – 1999. – № 44 (5). – P. 450–454.