

Зміни активності внутрішньоклітинних транспортних АТФ-азних систем при гіперплазіях ендометрія у жінок з екстрагенітальною патологією

М.В. Гроховська

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Оцінювали зміни на клітинному та субклітинному рівнях, які розвиваються при гіперпроліферативних процесах ендометрія, що дало можливість в подальшому оцінити ефективність застосування гормонотерапії. Обстежено 105 жінок перименопаузального віку з супутньою екстрагенітальною патологією. Усім хворим проводили загальноклінічні обстеження, дослідження рівня вмісту статевих і гонадотропних гормонів у сироватці крові, показників ліпідного та вуглеводного обміну, трансабдомінальну та трансвагінальну ехографію, ендоскопічне обстеження з використанням гістероскопа фірми «Karl Storz» та біопсію ендометрія з наступним гістологічним дослідженням отриманих матеріалів з порожнини матки. Активність внутрішньоклітинних транспортних АТФ-азних систем ендоплазматичного ретикулума клітин ендометрія (Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТФ-азну активність) оцінювали за різницею вмісту неорганічного фосфору, що визначали за методом Фіске–Субароу.

При аналізі отриманих результатів виявлено наявність кореляційних паралелей між патогістологічною характеристикою стану ендометрія та змінами Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТФ-азної активності ендоплазматичного ретикулума до та після гестагенотерапії у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія. Найвищий рівень Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТФ-азної активності визначали при атипичній гіперплазії ендометрія.

Спостерігали зниження активності даного показника у такій послідовності: вогнищевий аденоматоз, комплексна неатипова гіперплазія, проста неатипова гіперплазія, поліпи ендометрія, фаза проліферації та секреції. Виявлено, що перевага залозистого компонента в поліпі супроводжувалася підвищенням активності ферменту, натомість наявність фіброзного компонента характеризувалась їх зниженням. Тому, зниження Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТФ-азної активності та позитивні морфологічні перетворення ендометрія при застосуванні гестагенних препаратів у жінок з гіперплазіями ендометрія свідчать про їхню ефективність і можуть розглядатися як прогностичні критерії.

Ключові слова: гіперпластичні процеси ендометрія, екстрагенітальна патологія, Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТФ-азна активність.

Зростання питомої ваги раку ендометрія серед злоякісних новоутворень жіночих статевих органів спонукає до вивчення особливостей перебігу гіперпластичних процесів ендометрія. Особливого значення набувають питання профілактики, адекватної терапії та оцінювання ефективності проведеного лікування.

У перименопаузальний період гормональні зміни створюють передумови для виникнення пухлинних процесів різної локалізації та гіперпластичних процесів ендометрія зокрема [3, 4]. Маткові кровотечі, що є одним із основних

проявів патологічного процесу, пов'язані з віковим підвищенням гіпоталамічної активності та підвищенням секреції гонадотропіну, що в умовах збереженої чутливості до гонадотропної стимуляції веде до певних змін в гормонозалежних органах. Ендогенна гіперестрогенія, що є чинником розвитку та рецидивування гіперплазій ендометрія, переважно зумовлена порушеннями овуляції в пре- та перименопаузальний періоди, гіперпластичними змінами тканини яєчників, естрогенами екстрагонадного походження (при захворюваннях печінки, ожирінні, гіпотиреозі) [3–6].

У разі гіперплазій ендометрія у слизовій оболонці тіла матки розвиваються дисциркуляторні явища, гіпоксія, що пов'язано зі зміною активності деяких біофакторів плазматичної мембрани клітин ендометрія. Таким є Ca^{2+} -транспортний фермент – Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТФ-аза, який відіграє важливу роль у регуляції концентрації іонів кальцію в цитоплазмі й істотно впливає на проліферативні процеси [1, 2].

Проте, залишаються недостатньо вивченими зміни, які відбуваються на клітинному та субклітинному рівнях в патологічно зміненому ендометрії при гіперпроліферативних процесах. Виникає необхідність в обґрунтованому диференційованому підході до лікування хворих з цією патологією й у можливості оцінювання ефективності призначеної терапії.

Мета дослідження: оцінювання змін біофакторів, які регулюють внутрішньоклітинні біохімічні реакції, міжклітинну взаємодію при гіперпластичних процесах ендометрія у жінок з екстрагенітальною патологією, що дасть можливість в подальшому оцінити ефективність проведеного лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 105 жінок перименопаузального віку зі збереженою менструальною функцією. Контрольну групу склали 25 жінок, у яких не виявлено гінекологічної та соматичної патології. Аномальні маткові кровотечі були одними з основних проявів патологічного процесу. Так, найчастішими скаргами жінок були гіперменструальний синдром – 65 (61,9%), ациклічні маткові кровотечі – 17 (16,2%), затримка менструації з розвитком мено-метропалії – 23 (21,9%).

Для діагностики патології проводили загальноклінічні обстеження, дослідження рівня вмісту статевих і гонадотропних гормонів у сироватці крові (естрадіолу, прогестерону, ЛГ, ФСГ, пролактину, гормонів щитоподібної залози), показників ліпідного та вуглеводного обміну, трансабдомінальну та трансвагінальну ехографію [7]. Гістероскопію проводили з використанням гістероскопа фірми «Karl Storz» з подальшою біопсією ендометрія з наступним гістологічним дослідженням отриманих матеріалів з порожнини матки.

Активність транспортних АТФ-азних систем ендоплазматичного ретикулула клітин ендометрія, який розглядали як інтегральний показник стану плазматичної мембрани, оцінювали за різницею вмісту неорганічного фосфору, що визначали за методом Фіске–Субароу.

У всіх хворих діагностовано супутню екстрагенітальну патологію, що пов'язана з обмінно-ендокринним синдромом. У 45 (42,8%) хворих виявили ожиріння, у 30 (28,6%) – нестероїдний цукровий діабет 2-го типу, у 30 (28,6%) – патологію щитоподібної залози. Усім хворим проводили диференційовану гормональну терапію з застосуванням похідних дідрогестерону, або норетистерону, чи 17ОН-прогестерону. Контрольні біопсії ендометрія проводили через 3 та 6 міс лікування. Пацієнтки з атиповою гіперплазією ендометрія підлягали хірургічному лікуванню.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При патоморфологічному дослідженні ендометрія, яке проведено всім пацієнткам на етапі попереднього обстеження, виявлено просту неатипову гіперплазію ендометрія у 32 (30,5%), комплексну неатипову гіперплазію – у 38 (36,2%), атипову – у 8 (7,6%), вогнищеві аденоматозні зміни виявляли у 12 (11,4%), поліпи ендометрія було діагностовано – у 15 (14,3%).

Показники Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТФ-азної активності залежали від патогістологічної характеристики ендометрія. Так, при простій неатиповій гіперплазії ендометрія активність АТФ-азних систем мембран досліджуваних клітин становила 2,0–2,6 мкмоль Рі/год на 1 мг білка, при комплексній неатиповій гіперплазії – 2,2–2,95 мкмоль Рі/год на 1 мг білка, при атиповій – 3,28–3,35 мкмоль Рі/год на 1 мг білка, а при вогнищевих аденоматозних змінах 2,7–2,9 мкмоль Рі/год на 1 мг білка відповідно. Привертало увагу прогресивне підвищення активності наведеного показника, що ймовірно можна пояснити вищим рівнем проліферативних процесів ендометрія. Слід зазначити, що показники Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТФ-азної активності ендоплазматичного ретикулула залежали від гістоструктури поліпів ендометрія. Так, при залозистих поліпах становили 1,7–1,9 мкмоль Рі/год на 1 мг білка; у залозисто-фіброзних – 1,4–1,5 мкмоль Рі/год на 1 мг білка. Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТФ-азна активність у аденоматозних поліпах корелювала з відповідною ферментною активністю при вогнищевому аденоматозі. У контрольній групі ендометрій у фазі проліферації виявлено у 45% жінок, у фазі секреції – у 55%. Показники Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТФ-азної активності становили 0,5–0,86 мкмоль Рі/год на 1 мг білка та 0,13–0,67 мкмоль Рі/год на 1 мг білка відповідно.

Виявляли зміни секреції гіпофізно-яєчникових гормонів, що супроводжувались підвищенням рівня ФСГ і ЛГ в сироватці крові, підвищенням рівня естрадіолу, особливо у пацієнок з ожирінням, і зниженням рівня прогестерону у 77,1% хворих. Субклінічний гіпотиреоз виявляли у 15,2%, а підвищений вміст тиреоїдних гормонів – у 13,3%. Виявлено, що характер екстрагенітальної патології суттєво не впливав на патоморфологічні перетворення ендометрія при застосуванні різних груп гестагенних препаратів.

Диференційоване призначення гестагенотерапії призвело до секреторних перетворень ендометрія у 49 (46,6%), до проліферативних змін – у 25 (23,8%), ендометрій в стані неповноцінної секреції виявляли у 22 (21%), поліпи ендометрія – 9 (8,6%). При аналізі отриманих результатів виявлено наявність кореляційних паралелей між патогістологічною характеристикою стану ендометрія та змінами Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТФ-азної активності ендоплазматичного ретикулула до та після застосування гестагенів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія. Отже, найвищий рівень

Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТФ-азної активності визначали при атиповій гіперплазії ендометрія. Активність наведеного показника знижувалась залежно від морфологічної будови ендометрія в такій послідовності: вогнищевий аденоматоз, комплексна неатипова гіперплазія, проста неатипова гіперплазія, поліпи ендометрія, фаза проліферації та секреції. Слід зазначити зміну Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТФ-азної активності залежно від гістологічної будови поліпів. Присутність залозистого компонента в поліпі характеризувалася підвищенням активності ферменту, наявність фіброзного компонента супроводжувалась їх зниженням. Тому, зниження Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТФ-азної активності та позитивні перетворення ендометрія при застосуванні гестагенних препаратів у жінок з гіперплазіями ендометрія свідчать про їхню ефективність і можуть розглядатися як прогностичні критерії.

ВИСНОВКИ

Гіперпластичні процеси ендометрія є складною патологією з мультифакторним патогенезом, що вимагає ретельного обстеження пацієнок та проведення диференційованого лікування з урахуванням віку, анамнезу, стану ендокринної системи, наявних метаболічних та обмінних порушень, супутніх генітальних та екстрагенітальних захворювань. Виявлено кореляційний зв'язок між зростанням Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТФ-азної активності ендоплазматичного ретикулула клітин і ступенем проліферативної активності патологічно зміненого ендометрія. Зміни показників Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТФ-азної активності ендоплазматичного ретикулула гіперплазованого ендометрія можливо розглядати як діагностичний тест і прогностичний фактор щодо прогнозу перебігу захворювання та ефективності диференційованого застосування гормонотерапії.

Перспективи подальших досліджень

Подальше вивчення ролі транспортних АТФ-азних систем ендоплазматичного ретикулула клітин ендометрія, що є біофактором на клітинному та субклітинному рівнях дозволить точніше діагностувати і оцінювати патологічні зміни ендометрії. Вивчення змін показників Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТФ-азної активності ендоплазматичного ретикулула гіперплазованого ендометрія обґрунтує створення алгоритму ведення хворих з гіперпластичними процесами ендометрія залежно від морфологічної характеристики патологічно зміненого ендометрія.

Изменения активности внутриклеточных транспортных АТФ-азных систем при гиперплазиях эндометрия у женщин с экстрагенитальной патологией М.В. Гроховская

Оценивали изменения на клеточном и субклеточном уровнях, которые развиваются при гиперпролиферативных процессах эндометрия, что позволило в дальнейшем оценить эффективность применения гормонотерапии. Обследовано 105 женщин перименопаузального возраста с сопутствующей экстрагенитальной патологией. Всем больным проводили общеклинические обследования, исследования уровня содержания половых и гонадотропных гормонов в сыворотке крови, показателей липидного и углеводного обменов, трансабдоминальной и трансвагинальной эхографии, эндоскопическое обследование с использованием гистероскопа фирмы «Karl Storz» и биопсию эндометрия с последующим гистологическим исследованием полученных материалов из полости матки. Активность внутриклеточных транспортных АТФ-азных систем эндоплазматичного ретикулула клеток эндометрия (Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТФ-азную активность) оценивали по разнице содержания неорганического фосфора, что определяли методом Фиске–Субароу. При анализе полученных результатов выявлено наличие корреляционных параллелей между патогистологической характеристикой со-

стояния эндометрия и изменениями Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТФ-азной активности эндоплазматического ретикулума до и после гестагенотерапии у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия. Самый высокий уровень Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТФ-азной активности определяли при атипичической гиперплазии эндометрия. Наблюдали снижение активности приведенного показателя в такой последовательности: очаговый аденоматоз, комплексная неатипичическая гиперплазия, простая неатипичическая гиперплазия, полипы эндометрия, фаза пролиферации и секреции. Выявлено, что преимущество железистого компонента в полипе сопровождалось повышением активности фермента, зато наличие фиброзного компонента характеризовалась их снижением. Поэтому, снижение Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТФ-азной активности и положительные морфологические преобразования эндометрия при применении гестагенных препаратов у женщин с гиперплазией эндометрия свидетельствуют об их эффективности и могут рассматриваться как прогностические критерии.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, экстрагенитальная патология, Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТФ-азная активность.

Changing of activity of intracellular ATP transport systems in endometrial hyperplasia in women with extragenital pathology
M. V. Grokhovska

Evaluated changes at the cellular and subcellular levels, that developing in endometrial hyperproliferative processes, making it possible to further evaluate the efficacy of hormone therapy. The study involved

105 perimenopausal women with extragenital pathology. All patients underwent general clinical examination, study the levels of sex hormones and gonadotropin serum, lipid and carbohydrate metabolism, transabdominal and transvaginal ultrasound, endoscopic examination using of hysteroscope firm «Karl Storz» and endometrial biopsy with subsequent histological examination of tissues from cavity of uterus. The activity of intracellular ATP transport system of the endoplasmic reticulum of cells of the endometrium (Ca^{2+} -, Mg^{2+} -ATP-activity) was assessed by difference content of inorganic phosphorus, which was determined by the method of Fiske-Subarou.

In the analysis of the results revealed the presence of correlation between histopathological changes of the endometrium and Ca^{2+} -, Mg^{2+} -ATP-endoplasmic reticulum activity before and after using of progestagens in women with endometrial hyperplasia. The highest level of Ca^{2+} -, Mg^{2+} -ATP-activity was determined with atypical endometrial hyperplasia. There was a drop in the activity of these indicators in order: focal adenomatosis, nonatypical complex hyperplasia, simple nonatypical hyperplasia, endometrial polyps, phase of proliferation and secretion. Found that the advantage of glandular component in polyps accompanied by increased activity of the enzyme, whereas the presence of fibrous component characterized by their decline. Therefore, reduction of Ca^{2+} -, Mg^{2+} -ATP-activity and positive morphological transformation of the endometrium during the using of progestin drugs in women with endometrial hyperplasia indicate the efficiency of treatment and can be considered as prognostic criteria.

Key words: endometrial hyperplastic processes, extragenital pathology, Ca^{2+} -, Mg^{2+} -ATP-activity.

Сведения об авторе

Гроховская Марта Владимировна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (050) 370-64-78. E-mail: marta.grokhovska@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабич Л.Г. Мембранні механізми регуляції концентрації іонів Са у гладенько м'язових клітинах //Український біохімічний журнал. – 1999. – № 75 (5). – С. 10–19.
 2. Сухих Г.Т., Серов В.Н., Дементьева М.М., Колобова Э.А. Активность Ca^{2+}/Mg^{2+} зависимой эндонуклеазы как биологического маркера апоптоза при гиперпластических процессах и раке эндометрия //Акушерство гинекология. – 2000. – № 4. – С. 41–45.
 3. Татарчук Т.Ф., Педаченко Н.Ю., Хомінська З.Б. Метаболічний синдром та гіперпроліферативні процеси ендометрія //Репродуктивна ендокринологія. – 2014. – № 2 (16). – С. 61–72.
 4. Шиманска Б., Гардышевска А., Паbih И., Чайковски К. Гиперплазия эндометрия: эффективность лечения при помощи натурального микронизированного прогестерона, применяемого вагинально // Przeglad menopauzalny Обзор менопаузальный. – 2006. – № 2. – С. 75–79.
 5. Clark T.J., Voit D., Gupta J.K. et al. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review// J Am Med Assoc. – 2002. – № 288. – P. 1610–1621.
 6. Goldstein S.R., Monteagudo A., Popiolek D. et al. Evaluation of endometrial polyps /Am J Obstet Gynecol. – 2002. – № 186. – P. 669–674.
 7. Okaro E., Condous G., Bourne T. The role of transvaginal ultrasound in the management of abnormal uterine bleeding// Gynecological Surgery. – 2004. – № 1 (2). – P. 119–126.

Статья поступила в редакцию 24.03.2015