

УДК 618.14-006-071

**Дорогая О.П.**

## **ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МОРФОЛОГІЇ ТА КЛІНІКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА МІОМУ МАТКИ**

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, м. Київ

*Лейоміома матки є однією із провідних причин жіночої безплідності. Частота даної патології серед жінок репродуктивного віку становить до 60%. Важлива роль у виникненні і розвитку міоматозних вузлів відводиться порушенню екскреції і метаболізму прогестерону та естрогенів, а також співвідношення їх фракцій, що призводять до морфологічних змін в міометрії. Таким чином, механізми і чинники розвитку ЛМ складні та різноманітні, але тільки їх розшифровка може відкрити перспективи для розробки ефективних стратегій профілактики і терапії цієї патології. Нами на підставі вивчення в рамках НДР наукового відділу малоінвазивної хірургії «Удосконалення малоінвазивних методів хірургічного лікування окремих захворювань судин, внутрішніх та репродуктивних органів, черевної стінки, носоглотки, щитоподібної та прищитоподібних залоз і суглобів, зокрема із використанням імплантатів на основі нанобіосенсорних технологій» були досліджені клініко-морфологічних особливості міоми матки у 30 жінок репродуктивного віку, які були прооперовані із застосуванням малоінвазивних хірургічних методів в зв'язку з відсутністю ефекту або частковим ефектом від попередньої консервативної терапії жінок репродуктивного віку. За результатами НДР було з'ясовано, що виразність патологічних проявів перебігу захворювання в значній мірі залежить від розмірів міоматозного вузла, його локалізації, анатомічної будови, соматичного здоров'я жінки та супутньої гінекологічної патології. По результатах гістероскопії виявили, що в більшості випадків (94%) у жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, в ендометрії діагностуються специфічні зміни у вигляді вогнищевої гіперплазії ендометрію. В тканинах незміненого міометрію в 78% випадків експресія рецепторів до естрогенів та прогестерону відсутня. В субмукозних міомах рецепторна залежність від естрогену в 56% відсутня, а в 27% спостерігається слаба чи помірна, сильна ж становить лише 17%. При субмукозних міомах спостерігається зворотній зв'язок між рівнем прогестерону в крові пацієнтки та експресією рецепторів міометрію та ендометрію до прогестерону. Важливою гістоморфологічною характеристикою пацієнток з інтрамуральними вузлами з класичною морфоструктурою являється помірний рівень експресії естрогенових рецепторів на тлі нормальної кількості естрогенових рецепторів в залозі та стромі проліферативного ендометрію.*

Ключові слова: міома матки, рецептори ендометрію, морфологія, імуногістохімія, діагностика та лікування міоми матки, репродуктивний вік.

*Вивчення стану репродуктивного здоров'я (РЗ) пацієнток після хірургічного лікування субмукозної міоми матки проводилося в рамках комплексної НДР наукового відділу малоінвазивної хірургії «Удосконалення малоінвазивних методів хірургічного лікування окремих захворювань судин, внутрішніх та репродуктивних органів, черевної стінки, носоглотки, щитоподібної та прищитоподібних залоз і суглобів, зокрема із використанням імплантатів на основі нанобіосенсорних технологій», № держ. реєстрації 0114U002120.*

### **Вступ**

Лейоміома матки є однією із провідних причин жіночої безплідності. Частота даної патології серед жінок репродуктивного віку становить до 60%. Сучасні дослідження вказують на чітку тенденцію до розвитку міоми матки у молодих і навіть юних пацієнток: близько 25 % жінок до 35 років страждають цим захворюванням, а відсоток рецидиву міоми серед них становить від 9 до 55%. [1,2,3,4,5].

Важлива роль у виникненні і розвитку міоматозних вузлів відводиться порушенню екскреції і метаболізму прогестерону та естрогенів, а також співвідношення їх фракцій, що призводять до морфологічних змін в біометрії [6,7,8,9]. Таким чином, механізми і чинники розвитку ЛМ складні та різноманітні, але тільки їх розшифровка може відкрити перспективи для розробки ефективних стратегій профілактики і терапії цієї патології.

### **Мета дослідження**

Визначити клініко-морфологічні особливості міоми матки у жінок репродуктивного віку.

### **Завдання дослідження:**

1. Охарактеризувати вміст гіпофізарно-яєчникових гормонів в периферійній крові та в судинах малого тазу у жінок репродуктивного віку, хворих на міому матки.

2. Визначити гістоморфологічні особливості міоматозних вузлів у жінок репродуктивного віку, хворих на міому матки.

### **Об'єкт і методи дослідження**

Поставлені задачі наукової роботи вирішувалися шляхом клінічного обстеження 30 жінок репродуктивного віку (основна група), хворих на міому матки, які були прооперовані із застосуванням малоінвазивних хірургічних методів в зв'язку з відсутністю ефекту або частковим ефектом від попередньої консервативної терапії. Контрольна група складалася з 15 практично здорових жінок, які звернулися в клініку для призначення гормональної контрацепції.

Топічна і нозологічна верифікація діагнозу в основній та групі порівняння проводилася на підставі результатів комплексного клініко-лабораторного й інструментально-функціонального обстеження,

згідно клінічних протоколів, затверджених МОЗ України від 31.12.04 № 676 і від 27.12.06 № 905 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». Гормональний гомеостаз пацієнток основної та контрольної групи досліджувався шляхом визначення вмісту в крові гормонів: гіпофізарно-яєчникової системи (фолікулоstimулюючий (ФСГ), лютеїнозуючий (ЛГ), естрадіол (Е), прогестерон (П)) на 3-5 день природнього чи умовного менструального циклу. Вміст гормонів в сироватці крові визначався до та після операції, а також під час оперативного втручання, за наступними методиками: радіоімунологічним методом з використанням стандартних наборів реактивів фірм: "Immunotech" (Чехія) – ЛГ, ФСГ, "ХОП ІБОХ" (Білорусь) – прогестерона, естрадіола.

Морфологічний розділ роботи виконаний на базі кафедри патологічної анатомії НМУ ім. О.О. Богомольця. В якості контрольної групи для комплексного морфологічного дослідження були досліджені 45 зразків тканини міометрію різної локалізації (дно, ребро, передня та задня стінки матки, отриманих на судово-медичних секціях жінок, які передчасно померли внаслідок тяжких поєднаних травм у віці 24-35 років (середній вік -  $32,8 \pm 1,3$  р.) без патології репродуктивної системи, аутоімунних чи онкологічних захворювань. Комплексне морфологічне дослідження включало гістологічний, імуноморфологічний та морфометричний методи. Для імуноморфологічного дослідження використовували непрямий імунопероксидазний метод із застосуванням (специфічних) моноклональних антитіл (DAKO, UK, Germany, Lab Vision, USA): до рецепторів естрогенів та прогестерона. Результати імуногістохімічного дослідження оцінювали морфометрично, обчислюючи коефіцієнти експресії вивчаємих антигенів за методикою Kinsel L. et al., 1989. Гістологічному дослідженню підлягав матеріал з порожнини матки, отриманий при гістероскопії та післяопераційний матеріал (міоматозні вузли чи ендометрій). Макроскопічне дослідження включало вимірювання розмірів вузлів, визначення їх консистенції та кольору. Матеріал для гістологічного дослідження (зішкреби ендометрію та лейоміоматозні вузли) фіксувалися 10% розчином нейтрального формаліну протягом 24 годин, після проведення процедури дегідратації в ізопропіловому спирті матеріал заливався у парафін з дотриманням температури не вище 60°C. З отриманих парафінових блоків робили зрізи тканини товщиною 6 мкм, які розміщували на предметні скельця, з подальшим фарбуванням гематоксилін-еозином. Забарвлення гематоксилін-еозином дало нам загальну уяву про структуру досліджуваного матеріалу та допомогло виявити усі клітинні елементи та деякі неклітинні структури.

Хірургічне втручання у пацієнток репродуктивного віку основної групи виконувалося в обсязі гістероскопії чи лапароскопії, міомектомії. При оперативних втручаннях використовували меха-

нічну, електрохірургічну енергію (електрохірургічний генератор для електрохірургії "Force GSU" (Valleylab Inc., США)), на ендоскопічних стійках фірм «Страйкар» та «Шторц» з наборами інструментів фірми «ППП-Казань». Для екстракції макропрепарату з черевної порожнини використовувався метод морцеляції (троакальний доступ, морцелятор Штейнера (Karl Storz, Німеччина). Гістерорезектоскопія відбувалася за стандартною методикою резектоскопом (Karl Storz, Німеччина) зовнішнім діаметром 9 мм, з використанням неелектролітичних низькомолекулярних розчинів (5% розчин глюкози), що нагнітаються за допомогою помпи Hamou Endomat (Karl Storz, Німеччина).

Всі операції, які виконувалися у пацієнток основної групи дослідження, проводилися на базі центру малоінвазивної хірургії Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, під ендотрахеальним, з нейролептаналгезією, наркозом, за письмовою згодою пацієнток. Дослідження проводились виключно за умови добровільної письмової згоди жінок на участь в них. У письмовій згоді на участь в науковому дослідженні детально описувалися всі передбачувані ризики для здоров'я і методики, які застосовувалися в НДР.

Статистичну обробку клінічного матеріалу проводили за допомогою статистичних програм Microsoft Excel, Statistica 7.0 та Statistica 8.0 for Windows. Для аналізу взаємозв'язків використовували кореляційний аналіз між кількісними показниками - критерій Pearson (r), між кількісними і порядковими показниками - критерій рангової кореляції Spearman (rs). Непараметричні методи статичної обробки показників використовували для залежних і незалежних груп. Вибіркові параметри, що наведені в таблицях, позначалися наступним чином: М – середнє значення, s – стандартне (середньоквадратичне) відхилення, n – обсяг аналізованої підгрупи, p – отриманий рівень значущості. Критичне значення рівня значимості приймався рівним 5%.

### **Результати досліджень та їх обговорення**

*Клінічна характеристика обстеженого контингенту жінок.* Відповідно до поставленої мети та завдань, в процесі комплексного обстеження нами вивчалися: анамнестичні дані відносно перенесених гінекологічних та супутніх екстрагенітальних захворювань, оперативних втручань, особливостей преморбідного фону; особливості менструальної (вік менархе, особливості становлення та перебігу менструальної функції, її порушення), статевої і репродуктивної (кількість вагітностей, пологів, абортів) функцій.

Порушення менструальної функції у обстеженого контингенту хворих основної дослідницької групи (n=30) відмічалось у  $29,4 \pm 3,8\%$  проти  $5,2 \pm 3,4\%$  у жінок контрольної групи (p<0,05). Ановуляторний цикл спостерігався у (58%) жінок

основної групи. За характером порушень відповідно розподілялися в основній групі: дисменореї у (10%), опсоменореї у (8%), метроменорагії

у (25%); гіперменореї - (22%), поліменореї у (26%), проїменореї у (9%) пацієнток (рис. 1).

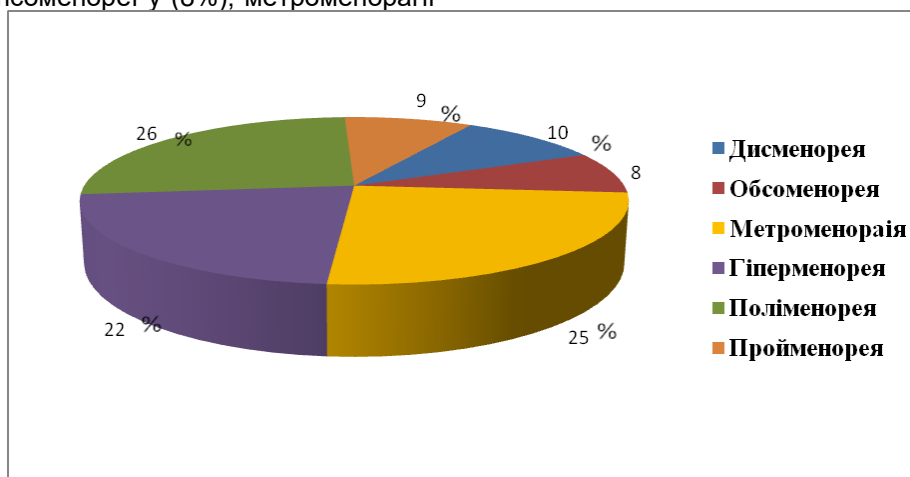


Рис. 1. Характер порушень менструальної функції у жінок основної групи дослідження.

Проаналізувавши стан генеративної функції у жінок обстеженого контингенту (n=30), було виявлено, що серед жінок репродуктивного віку 67% жінок страждали на безпліддя. Тривалість –  $3,8 \pm 0,9$  років. Аналіз характеру безпліддя показав, що первинне мали 19%, вторинне - 81%. Таким чином, найбільший відсоток серед хворих репродуктивного віку основної дослідницької групи становило вторинне безпліддя. Слід за-

значити, що серед усіх жінок, які мали пологи, значна частина була із ускладненнями під час пологів, що призводило до оперативних втручань на матці (67%).

Результати дослідження гормонального балансу у всього обстеженого контингенту основної групи свідчили про наявність патологічних зсувів в гормональному стані пацієнток основної групи (табл. 1).

Таблиця 1  
Показники гормонального гомеостазу жінок репродуктивного віку всього обстеженого контингенту хворих до оперативного втручання ( $M \pm m$ )

Показники периферійної крові	Групи	
	Контрольна (n=15)	Основна (n=30)
ЛГ – МЕ/л	$8,1 \pm 1,03$	$4,3 \pm 2,1$
ФСГ – МЕ/л	$4,93 \pm 0,53$	$2,12 \pm 0,47$
E <sub>2</sub> нмоль/л	$0,310 \pm 0,026$	$0,534 \pm 0,023$
Прогестерон нмоль/л	$2,0 \pm 0,08$	$4,63 \pm 0,05$

Примітка: статистично значима різниця ( $p < 0,05$ ) між показниками основної та групи контролю (I фаза менструального циклу).

Таблиця 2  
Розподіл пацієнток по кількості вузлів в основній групі дослідження

Група	n	Розподіл жінок по кількості лейоматозних вузлів					
		Солітарні вузли		Від 2 до 4 вузлів		Від 5 і більше вузлів	
		n	%	n	%	n	%
I основна	90	30	33	40	45	20	22

В обох дослідницьких груп в 30 (67%) клінічних випадків при УЗ дослідженні були виявлені множинні міоматозні вузли, від 2 до 4 вузлів у 25 (55%) жінок та більш 5 вузлів у 30 (66%) жінок (табл. 2).

Аналіз отриманих показників вказував на те, що за даними УЗД жінок обох дослідницьких

груп виявлялося достовірно збільшення об'єму матки в 3-5 разів у порівнянні із здоровими жінками контрольної групи. Середній об'єм матки у жінок контрольної групи дорівнював  $51,11 + 19,84 \text{ мм}^3$ . Було вираховано середній об'єм домінуючих вузлів у жінок дослідницьких груп (табл. 3).

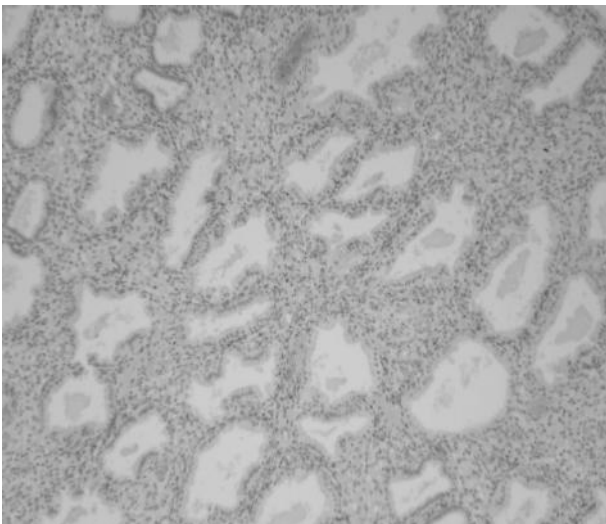
Таблиця 3  
Середні показники об'єму матки та домінуючого вузла в дослідницьких групах жінок ( $M \pm m$ )

Групи	n	Значення показників за середнім об'ємом ( $\text{мм}^3$ ).	
		Середній об'єм матки ( $\text{мм}^3$ )	Середній об'єм домінуючого вузла ( $\text{мм}^3$ )
Основна	30	$316,7 \pm 25,62^*$	$43,75 \pm 9,87$
Контрольна	15	$51,11 \pm 19,84$	-

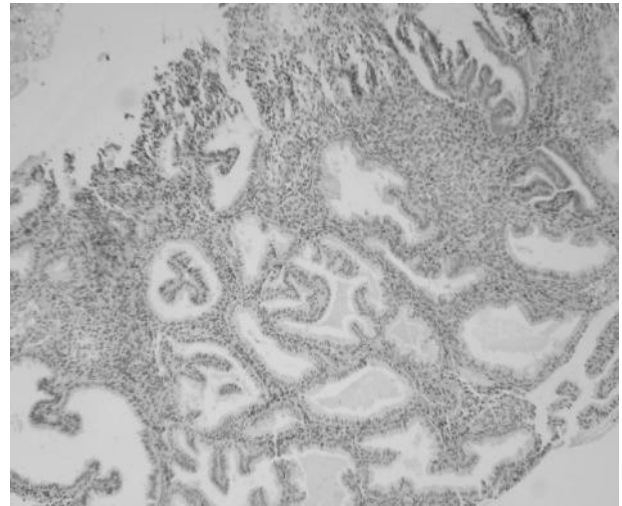
Примітка: \* - різниця статистично значима у порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).

Діаметр діагностованих лейоматозних вузлів варіював від 10 мм до 150 мм, частіше зустрічалися вузли розмірами 30 – 60 мм – в 44,5% усіх сонографічно виявлених вузлів у обстежуваного контингенту обох дослідницьких груп. Для невеликих вузлів (до 20 мм в діаметрі) при УЗ дослідженні притаманна висока ехогенна щільність, чітка ехопозитивна «капсула». Вузли діаметром від 30 до 50 мм ехографічно виглядали як однорідні утворення низької ехогенної щільності з чіткою ехопозитивною межею. Для вузлів діаметром від 50 мм сонографічна картина характеризувалася нерівномірною ехоструктурою на фоні зниженої акустичної щільності.

Всі пацієнтки основної групи були прооперовані в обсязі лапароскопічна чи гістероскопічна міомектомія. Найчастіше показанням для проведення міомектомії були: симптомна міома матки – (85,5%) випадків, а також безпліддя – (20,0%). Для уточнення локалізації міоматозних вузлів, виявлення внутрішньо маткової патології та оцінки стану ендометрію всім жінкам основної та контрольної груп було проведено діагностичну гістероскопію з біопсією ендометрія. При гістероскопії деформація порожнини матки спостерігалася в 70 (78%), гіперплазія ендометрія була виявлена у 40 (45%) жінок, поліп ендометрію було виявлено у 50 (55%) жінок основної дослідницької групи. Аналізуючи дані гістероскопічних ознак, можна зробити висновки, що у 75,6% жінок основному захворюванню були супутні різноманітні патологічні зміни ендометрію. Результати гістероскопічного дослідження в більшості випадків (94%) співпадають з результатами гістологічного дослідження. У 33% випадків жінок основної групи була діагностована гіперплазія ендометрію проліферативного типу (рис. 2).

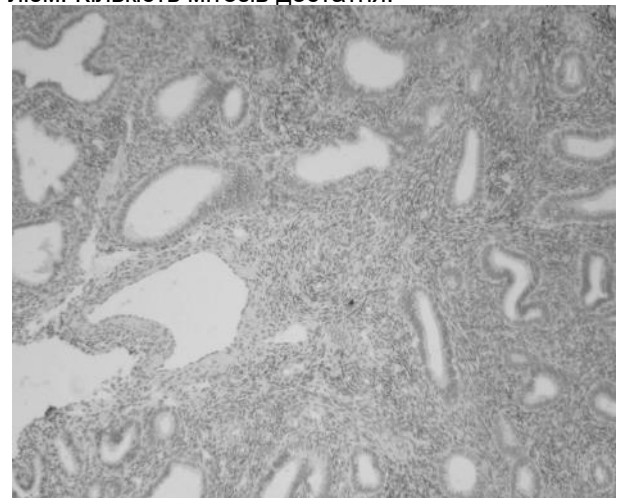


*Рис. 2. Гіперплазія ендометрію проліферативного типу. Набряк цитогенної стромы. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 3б. х100.*



*Рис. 3. Аденоматозна гіперплазія ендометрію. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 3б. х100.*

Аденоматозна гіперплазія ендометрію спостерігалась у 6,7% пацієнток (рис. 3), ендометрій проліферативного типу без ознак гіперплазії виявлено у 33,3% випадків, ендометрій секреторного типу спостерігався у 6% пацієнток. Кістозна трансформація залоз ендометрію, фіброз стромы ендометрію виявлений у 6,7% жінок. Ознаки хронічної запальної інфільтрації ендометрію спостерігались у 6,7% випадків. Набряк цитогенної стромы ендометрію спостерігався у 20%. При дослідженні пайпель-біоптатів з порожнини матки жінок контрольної групи у всіх випадках виявлено функціонуючий ендометрій, гістологічна картина відповідала фазі проліферації: строма базального шару складалася із сполучнотканинних клітин і мала тонкі колагенові аргінофільні волокна, залози переважно вузькі вистелені однорядним циліндричним епітелієм, строма функціонального шару переважно щільна, складена з сполучнотканинних клітин зірчастої або веретеноподібної форми, ядра великі з обідком цитоплазми, залози продовгуваті з однорядним призматичним епітелієм. Кількість мітозів достатня.



*Рис. 4. Залозисто-фіброзний поліп ендометрію. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 3б. х100.*

Характерною була наявність у більшості випадків (53,3%) залозисто-фіброзних або фіброзних поліпів ендометрію (рис. 4).

У 13,3% випадків в матеріалі після гістероскопії, міомектомії були виявлені тканини субмукозної лейоміоми.

Таким чином, в основній групі жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, в більшості випадків спостерігався патологічно змінений ендометрій. Деякі патологічні зміни носили специфічний характер, притаманний захворюванню на лейоміому матки, деякі зміни носили фонівий характер, що супроводжують супутні захворювання та компенсаторні реакції. Специфічними змінами є вогнища гіперплазованого ендометрію.

При дослідженні лейоміом, видалених під час консервативної міомектомії, виявлено класичну будову пухлини у 56% клінічних випадках з невеликими солітарними субмукозними вузлами діаметром до 20 мм. В тканинах незміненого міометрію в 78% випадків експресія рецепторів до естрогенів та прогестерон відсутня. В субмукозних міомах рецепторна залежність від естрогену в 56% відсутня, а в 27% слаба чи помірна, сильна становить, відповідно, 17%. Кореляція з експресією до прогестерон має пропорційно зворотній зв'язок при субмукозних міомах. Порушення метаболізму прогестерону локально в клітинах субмукозних міом супроводжувалося підвищенням експресії естрогенових рецепторів в епітеліальних клітинах ендометрію, в поєднанні з відсутністю порушень експресії прогестеронових рецепторів як в стромі, так і в епітеліальних клітинах. Гістологічна картина пухлини характеризувалась веретеноподібною формою клітин, які збирались в жмутки і йшли в різних напрямленнях. Колагенові волокна були присутні в невеликій кількості. Пухлинні клітини мали більш щільне і гіперхромне ядро у порівнянні з нормальними гладком'язовими клітинами. Кровоносні судини нерівномірно розподілені в пухлині і мали різну форму. Периваскулярно виявлялись невеликі ділянки периваскулярного фіброзу. Важливу гістоморфологічну характеристику пацієнток з інтрамуральними вузлами класичною морфоструктурою в порівнянні з показниками контролю характеризуються помірним рівнем експресії естрогенових рецепторів на тлі слабкої залежності від естрогену в залозі та стромі проліферативного ендометрію. Клітинна лейоміома спостерігалась у 12,5% випадків в основній групі переважно інтрамуральної локалізації та характеризувалась високим ступенем експресії рецепторів до естрогенів на тлі нормальної кількості як естрогенових, так і прогестеронових рецепторів. Пухлина багата на поліморфні клітини з витягнутими ядрами; клітинний компонент значно переважає фібрилярні структури. Лейоміома з вираженим периваскулярним фіброзом виявлена у 31% пацієнток при I-му(21%) і II-му(18%) типі розташування субмукозних лейоматозних ву-

злів та характеризувалась наявністю колагену II та III типу та ознаками високої експресії прогестеронових рецепторів з суттєвим зменшенням кількості рецепторів до естрогенів та з наявністю нормального ступеня їх експресії. У цих випадках в пухлині навколо кровоносних судин спостерігались широкі ділянки розростання сполучної тканини. Пухлина, побудована із дрібних вузлів по типу лейоміоматозу, спостерігалась у 6% випадків. Фіброміома з вираженим фіброзом і гіалінозом та заміщенням пухлинної тканини виявлена у 12,5% жінок основної групи, переважно солітарна та субсерозної локалізації. Субсерозно розташована лейоміома з вираженим периваскулярним фіброзом вузлів характеризувалась в порівнянні клітинною лейоміома:  $Kes \geq 1,0$ , колагеном III-IV типу, високою експресією естрогенових рецепторів з підвищенням вмісту естрогенових рецепторів на тлі зниження кількості прогестеронових рецепторів та їх резистентністю до прогестерону.

### **Висновки**

1. Виразність патологічних проявів перебігу захворювання в значній мірі залежить від розмірів міоматозного вузла, його локалізації, анатомічної будови, соматичного здоров'я жінки та супутньої гінекологічної патології.

2. Результати гістероскопії виявили, що в більшості випадків (94%) у жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, в ендометрії діагностуються специфічні зміни у вигляді вогнищевої гіперплазії ендометрію.

3. В тканинах незміненого міометрію в 78% випадків експресія рецепторів до естрогенів та прогестерону відсутня. В субмукозних міомах рецепторна залежність від естрогену в 56% відсутня, а в 27% спостерігається слаба чи помірна, сильна ж становить лише 17%.

4. При субмукозних міомах спостерігається зворотній зв'язок між рівнем прогестерону в крові пацієнтки та експресією рецепторів міометрію та ендометрію до прогестерону. Важливою гістоморфологічною характеристикою пацієнток з інтрамуральними вузлами з класичною морфоструктурою являється помірний рівень експресії естрогенових рецепторів на тлі нормальної кількості естрогенових рецепторів в залозі та стромі проліферативного ендометрію.

### **Перспективи подальших досліджень**

Необхідно продовжити вивчення морфологічних змін, зокрема імуногістохімічних характеристик ендометрію у пацієнток після гормональної реабілітації пацієнток з індивідуальним застосуванням комбінованих оральних контрацептивів (КОК) після лапароскопічної міомектомії більш повного вивчення механізму дії КОК на рецепторний апарат ендометрію у жінок репродуктивного віку.

### Література

1. Базанов П. А. Миома матки и нарушения репродуктивной функции / П. А. Базанов, Н.И. Волков // Проблемы репродукции. - 2002. - № 4. - С. 16-18.
2. Балашова М.О. Патоморфология быстро- и медленно растущих миом / М.О. Балашова, А.И. Малышкина, Е.Е. Суворкина [и др.] // Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». - М.: Изд-во «МИК», 2002. - Т. 2. - С. 56-58.
3. Потапов В.О. Гістологічна та імуногістохімічна оцінка стану міоматозної тканини та ендометрія у хворих на лейоміому матки та гіперплазію ендометрія / В.О. Потапов, Ю.В. Донська, М.В. Медведєв // Морфологія. — 2014. — № 1 (8). — С. 80–84.
4. Радзинский В.Е. Миома матки: курс на органосохранение. Информационный бюллетень / В.Е. Радзинский, Г.Ф. Топчиев // М.: Редакция журнала Status Praesen, 2014. — 24 с.
5. Тихомиров А.Л. Современные принципы диагностики, лечения и профилактики лейомиомы матки / А.Л. Тихомирова, В.Н. Серов // Русский медицинский журнал. - 2000. - Т. 8, № 11. - С. 473-476.
6. Melis G.B. Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences / G.B. Melis, B. Piras, M.F. Marotto [et al.] // Hum. Reprod. Update. - 2007. - Vol.13. - P. 567-580.
7. Nisolle M. Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy / M. Nisolle, S. Gillerot, F. Casanas-Roux [et al.] // Hum. Reprod. - 1999. - Vol. 14. - P. 2844-2850.
8. Radzinsky V.E. Uterine fibroids: a course on organ saving. / V.E. Radzinsky, G.F. Topchiev - Moscow, 2014. - 24 p.
9. Talaulikar V.S. Progesterone and progesterone receptor modulators in the management of symptomatic uterine fibroids / V.S. Talaulikar, I.T. Manyonda // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2012. - Vol. 165. - P. 135-140.

### Реферат

ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИКИ И МОРФОЛОГИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ  
Дорогая А.П.

Ключевые слова: миома матки, рецепторы эндометрия, диагностика и лечение миомы матки, репродуктивный возраст.

Лейомиома матки является одной из ведущих причин женского бесплодия. Частота данной патологии среди женщин репродуктивного возраста составляет до 60%. Важная роль в возникновении и развитии миоматозных узлов отводится нарушению метаболизма прогестерона и эстрогенов, а также соотношения их фракций в крови и экспрессии их рецепторов в миометрии и эндометрии, что, соответственно, приводит к морфологическим изменениям в тканях. Таким образом, механизмы и факторы развития ПМ сложные и разнообразны, но только их расшифровка может открыть перспективы для разработки эффективных стратегий профилактики и терапии этой патологии. Нами на основании изучения в рамках НИР научного отдела малоинвазивной хирургии «Совершенствование малоинвазивных методов хирургического лечения отдельных заболеваний сосудов, внутренних и репродуктивных органов, брюшной стенки, носоглотки, щитовидной и паращитовидных желез и суставов, в том числе с использованием имплантатов на основе нанобиосенсорных технологий», были исследованы клинико-морфологические особенности миомы матки у 30 женщин репродуктивного возраста, которые были прооперированы с применением малоинвазивных хирургических методов в связи с отсутствием эффекта или частичным эффектом от предыдущей консервативной терапии у женщин репродуктивного возраста. По результатам НИР было выяснено, что выраженность патологических проявлений течения заболевания в значительной степени зависит от размеров миоматозного узла, его локализации, морфологического строения, соматического здоровья женщины и сопутствующей гинекологической патологии. По результатам гистероскопии обнаружено, что в большинстве случаев (94%) у женщин репродуктивного возраста, больных лейомиомой матки, в патологически измененном эндометрии имеются специфические изменения в виде очаговой гиперплазии эндометрия. В тканях неизмененного миометрия в 78% случаев экспрессия рецепторов к эстрогенам и прогестерону отсутствует. В субмукозных миомах рецепторная зависимость от эстрогена в 56% отсутствует, а в 27% слабая или умеренная, сильная составляет, соответственно, 17%. Важной гистоморфологической характеристикой пациенток с интрамуральными узлами с классической морфоструктурой является умеренный уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов на фоне нормального количества эстрогеновых рецепторов в железе и строге пролиферативного эндометрия.

### Summary

CORRELATION BETWEEN CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS IN CHILDBEARING-AGED WOMEN WITH UTERINE LEIOMYOMA

Doroga O. P.

Key words: uterine fibroids, endometrial receptors, diagnosis and treatment of uterine fibroids, reproductive age.

Uterine leiomyoma is known as one of leading causes of female infertility. The frequency of this disease among women of reproductive age is up to 60%. Important role in the occurrence and development of fibroids belongs to impaired metabolism of progesterone and estrogen, as well as the ratio of their fractions in the blood and the expression of their receptors in the myometrium and endometrium that consequently leads to morphological changes in the tissues. Thus, the mechanisms and factors of development of the condition are complex and varied, but their interpretation may open perspectives for the development of effective strategies in prevention and treatment of this pathology. We studied clinical and morphological features of uterine fibroids in 30 childbearing-aged women who were operated on by mini-invasive surgical techniques due to lack of effect or partial effect caused by the previous conservative therapy based on the large-scale research carried out by the Department of minimally invasive surgery "Improvement of mini-invasive surgical treatment of vascular diseases, internal and reproductive organs, abdominal wall, nasopharynx, thyroid and parathyroid glands, and joints, including the use of implants based on nanobiosensorial technologies". According to the results of research it has been found that the severity of the pathological manifestations of the disease largely depends on the size of myoma node, its localization, morphological structure, somatic health

of women and concomitant gynaecological pathology. According to the results of hysteroscopy it has been revealed that in most cases (94%) childbearing-aged women with uterine leiomyoma are observed to have specific changes as focal endometrial hyperplasia seen in pathologically altered endometrium. In the tissues of the unaffected myometrium in 78% of cases, the expression of receptors to estrogen and progesterone is absent. In submucous myoma receptor dependence on estrogen is absent in 56% of cases, and in 27% of cases this is slight or moderate. The strong correlation is observed respectively in 17% of cases. An important hystomorphological characteristic of patients with intramural nodes of classic morphostructures is a moderate level of expression of estrogen receptors against the background of the normal content of estrogenic receptors in the gland and stroma of proliferative endometrium.

УДК 616.831-005.1-06:616.12-005.4:575.113.2(043.5)

**Дубовик Є.І.**

## **ЗАСТОСУВАННЯ МУЛЬТИВАРІАБЕЛЬНОЇ ЛОГІСТИЧНОЇ РЕГРЕСІЇ ДЛЯ АНАЛІЗУ ЗВ'ЯЗКУ С1173Т ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ВІТАМІН К-ЕПОКСИД РЕДУКТАЗИ З ІШЕМІЧНИМ АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ІНСУЛЬТОМ**

Сумський державний університет

*Представлені результати визначення С1173Т (rs9934438) поліморфізму гена вітамін К-епоксид редуктази (VKORC1) у 170 хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом (ІАТІ) та 124 здорових осіб (контрольна група). Встановлено, що у хворих з інсультом співвідношення гомозигот за основним алелем (С/С), гетерозигот (С/Т) і гомозигот за мінорним алелем (Т/Т) склали 37,1%, 43,5% і 19,4%, (у контролі – 47,6%, 37,9%, 14,5%,  $P = 0,178$ ). Результати мультиваріабельного регресійного аналізу показали, що навіть після поправки на вік, стать, звичку паління, індекс маси тіла та артеріальну гіпертензію, жоден з генотипів не був асоційований з ризиком розвитку ІАТІ.*

Ключові слова: вітамін К-епоксид редуктаза, алельний поліморфізм, ішемічний інсульт.

*Роботу виконано в рамках теми наукових досліджень з держбюджетним фінансуванням «Зв'язок алельного поліморфізму «генів ектопічної кальцифікації» з розвитком поширених серцево-судинних хвороб та їх ускладнень», № держ. реєстрації: 0115U000688.*

### **Вступ**

Вітамін К-залежні білки відіграють важливу роль у процесах коагуляції крові, кальцифікації судинної стінки та метаболізмі кісткової тканини. Необхідною умовою активації цих білків є  $\gamma$ -карбоксілювання під час посттрансляційної модифікації [3]. Одним з ферментів, що задіяний в цьому процесі шляхом відновлення вітаміну К 2,3-епоксиду до вітаміну К гідрохінону, є вітамін К-епоксид редуктаза (VKORC1) [6]. Остання є точкою прикладання дії похідних кумарину, а кілька генетичних варіантів гена VKORC1 значною мірою впливають на чутливість до антикоагулянтної терапії [8]. Матриксний Gla-протеїн (MGP), що є вітамін К-залежним білком, має велике значення для захисту стінок судин від мінералізації. Показано, що в дефіцитних за геном MGP щурів розвивається виражена кальцифікація медії аорти [7]. При цьому інгібування VKORC1 варфарином призводить до значного сповільнення  $\gamma$ -карбоксілювання MGP з подальшим відкладанням солей кальцію у середній шар судин та серцеві клапани [9].

Поліморфізм С1173Т (rs9934438) гена VKORC1 розташований у першому інтроні та входить до поширеного гаплотипу VKORC1\*2 [4]. Останній призводить до зниження експресії мРНК, білку та активності вітамін К-епоксид редуктази в осіб з Т/Т генотипом [14]. Таким чином, цілком вірогідно, що у таких пацієнтів пригнічення відновлення вітаміну К може вести до пору-

шення  $\gamma$ -карбоксілювання вітамін К-залежних білків, таких як, наприклад, MGP, та сприяти мінералізації судинної стінки. Ця гіпотеза була підтверджена дослідженням, що продемонструвало асоціацію між вираженою кальцифікацією екстракоронарних судин та тривалим вживанням оральних антикоагулянтів [10]. З іншого боку, слушно припустити, що порушення  $\gamma$ -карбоксілювання вітамін К-залежних факторів згортання крові (протромбін, фактор VII, IX, X) та білків антикоагулянтної системи (протеїн С, S, Z) може ставати причиною тромбогенних ускладнень.

Нещодавні роботи продемонстрували асоціацію одонуклеотидного поліморфізму гена VKORC1 зі збільшеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, включаючи ішемічний інсульт в китайській популяції [12] та кальцифікацію аорти серед населення Нідерландів [11]. Натомість два дослідження, проведені в Німеччині, не виявили зв'язку між генетичним поліморфізмом VKORC1 та ішемічною хворобою серця [13] і інсультом [2]. Таким чином, дані щодо зв'язку різних поліморфних локусів гена VKORC1 з розвитком серцево-судинної патології неоднозначні, суперечливі та потребують подальшого вивчення.

### **Мета дослідження**

Провести аналіз зв'язку С1173Т алельного поліморфізму гена VKORC1 з розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту (ІАТІ).