

3. Категорія ризику гінекологічних операцій // Клінічний протокол «Профілактика тромботичних ускладнень в хірургії, ортопедії, травматології та акушерстві і гінекології» № 329 від 15.06.07 МОЗ України. – Київ, 2007. – С.5-6.
4. Клексан, інструкція // Затверджено наказом МОЗ України 15.12.05, №717. – 4с.

ЦИТОКИНЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЛЕЙОМИОМЫ

Коньков Д.Г., Коньков Г.Д., Таран О.А., Годлевская Н.А., Шевня Л.И.

Винница

Проблема поиска патофизиологических механизмов развития миомы матки обусловлена двумя обстоятельствами: во-первых, широкой распространенностью заболевания и, во-вторых, высокой частотой оперативного лечения этой доброкачественной опухоли матки [2,5,12,14]. Лейомиомой матки (миома, фиброид) страдают 25–30% женщин старше 35 лет, а в последние годы заболевание все чаще обнаруживается в более молодом возрасте [12]. Миома матки относится к группе гормонозависимых мезенхимальных опухолей и является продуктом очаговой пролиферации, возникающей в том или ином участке камбиального соединительнотканного каркаса матки [24,25]. Выявление новых звеньев патогенеза миомы матки, комплексная оценка факторов риска развития симптомного течения опухолевого процесса для составления прогноза заболевания, в том числе быстрого роста миоматозных узлов, позволят совершенствовать методы патогенетической терапии, сократить частоту клинически активных форм миомы и, таким образом, в дальнейшем снизить оперативную активность лечения этой группы больных. Н причина, или причины, лейомиомы матки неизвестны, научная литература сейчас содержит большое количество информации, имеющей отношение к эпидемиологии, генетике, гормональным аспектам, и молекулярной биологии этих опухолей. В этом обзоре мы проанализировали и суммировали доступные данные, с целью лучшего понимания факторов, связанных с патогенезом лейомиомы [2,3,7,24].

На сегодняшний день основными теориями патогенеза миомы считают мезенхимальную теорию, суть которой заключается в том, что в антенатальном периоде мезенхимальные клетки матки пролиферируют и дифференцируются дольше, чем гладко-мышечные клетки эндодермального происхождения (гладкомышечные клетки желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря) по 31 и 12-14 неделю соответственно, будучи еще незрелыми, они чаще подвергаются действию различных неблагоприятных факторов и веществ, которые могут вызвать в них мутации. Такие измененные клетки после наступления полового созревания становятся предшествен-

никами миом [14]; «инфекционная теория», основана на морфологическом и гистохимическом исследовании «зон роста», образующихся вокруг «воспалительных инфильтратов и эндометриоидных эксплантов» в миометрии, формирование зон роста происходит за счет гиперплазии клеток и является итогом локальной ишемии миометрия, кроме того, в миоматозных узлах по сравнению с окружающим эндометрием повышено количество микробной флоры и обнаруживаются скопления мононуклеаров [14]; согласно «гормональной» теории ведущее место отводится гиперэстрогении, в результате действия повреждающих экзо- и эндогенных факторов происходит нарушение локального кровообращения, ишемия, приводящие к развитию дистрофических изменений в вегетативной нервной системе и микроциркуляторном русле матки и развитию гиперэстрогенных состояний, формируется зачаток узла, образование которого авторы связывают с активацией камбиальных элементов поврежденной сосудистой стенки, миогенные элементы денервированных участков сосудистой стенки под действием гиперэстрогении начинают пролиферировать, образуя зачаток миоматозного узла [3,19]; еще одна теория указывает на ведущую роль прогестерона, а не эстрадиола как инициатора ряда молекулярно-генетических нарушений, приводящих к развитию миомы матки, рост и развитие миомы чаще наблюдается на фоне нормальной секреции прогестерона в течение менструального цикла, наиболее активный рост миоматозных узлов происходит в секреторной фазе цикла, при этом возрастает митотическая активность клеток опухоли и увеличивается количество рецепторов прогестерона по сравнению с неизменным миометрием [18,20].

Однако в последнее время появляются данные о влиянии на рост миомы некоторых цитокинов и факторов роста, среди которых выделяют инсулиноподобные (IGF), эпидермальные (EGF), тромбоцитарные (PDGF), сосудисто-эндотелиальные (VEGF), трансформирующие (TGF)- β факторы роста и фактор роста фибробластов (bFGF) [1,6,8,24].

Семейство TGF- β включает пять гомологичных димерных пептидов, действующих посредством трех различных рецепторов. Роль TGF- β при миоме матки может быть обусловлена способностью усиливать клеточную пролиферацию и приводить к увеличению экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) [23]. Увеличение размера миомы может происходить вследствие увеличения как количества клеток, так и возрастания содержания экстрацеллюлярного матрикса при неизменном количестве клеток. Клетки миомы матки и миометрия содержат по крайней мере три подтипа TGF- β , вызывающих пролиферацию гладкомышечных клеток, так же как и рецепторы I и II типов [10]. Интересным представляется взаимодействие TGF- β с фибронектином. Концентрация фибронектина в простых миомах была повышена в зонах роста, по ходу миоцитов и в их пучках, в очагах склероза и гипоплазии. Напротив, в пролиферирующих миомах его концентрация была низкой (за исключением очагов склероза). Таким образом, в простых миомах повышенная экспрессия TGF- β сочетается с повышением концентрации фибронектина, что говорит о снижении пролиферативной активности тка-

ни и накоплении ЭЦМ. В пролиферирующих миомах низкая концентрация стимулирует пролиферативную активность, а отсутствие фибронектина подтверждает это [9,14,27].

bFGF вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток, включая клетки лейомиомы и миометрия. Миома тела матки характеризуется значительным запасом ЭЦМ с повышенным количеством bFGF по сравнению с неизменным миометрием [17]. Нарушения экспрессии bFGF могут приводить к возникновению аномальных маточных кровотечений за счет нескольких механизмов. Во-первых, bFGF, индуцируя пролиферацию эндотелиоцитов, приводит к увеличению количества сосудов, во-вторых, bFGF контролирует выработку ферментов, вызывающих ремоделирование ЭЦМ, в частности коллагеназы и активатора плазминогена, способствующих вазодилатации и возникновению кровотечения [21], в-третьих, изменения в системе лиганд/рецептор bFGF могут вызывать кровотечение путем нарушения экспрессии интегринов, являющихся молекулами клеточной адгезии и тесно вовлеченных в процессы ангиогенеза [23]. Кроме того, увеличенное количество bFGF было найдено в ткани лейомиомы по сравнению с миометрием матки, хотя клеточный контраст для рецепторов был выше в миометрии чем в ткани лейомиомы [12,24].

Таким образом, очевидно что и TGF- β 3 и bFGF сверхвыражены в лейомиомах по сравнению с миометрием которому соответствуют, оба фактора влияют на увеличение лейомиом и играют главную роль в патогенезе их развития [25].

EGF является митогенетическим для клеток миометрия и лейомиомы в тканевых культурах. Концентрация EGF в лейомиоме подобна миометрию и течение фолликулиновой фазы, но значительно повышается при лейомиомах в течение лютеиновой фазы, тогда как концентрация в миометрии остается неизменной. Поскольку митотическая деятельность лейомиом миксимальна в течение лютеиновой фазы стадии цикла, данный показатель предполагает, что выработка EGF может быть механизмом, через который прогестерон стимулирует митотическую деятельность в фиброзных опухолях. Хотелось бы обратить внимание на тот факт, что во время лечения препаратами GnRH наблюдалось резкое уменьшение уровня EGF в лейомиоме, но не в миометрии женщин. Эти данные предполагают, что EGF рецепторы в фиброзных опухолях более чувствительны к регулированию яичниковыми половыми стероидами чем подобные в миометрии. Что еще более важно, потому что сокращение уровней EGF коррелируется с уменьшением самих фиброзных опухолей в результате GnRH-agonist терапии [22,24].

PDGF - мощный митоген для гладких миоцитов сосудов и другого гепарин-связанного факторов роста наряду с bFGF и VEGF. Из-за способности этих факторов связываться с гепарином, они могут стать изолированными в ЭЦМ, который типично изобилует фиброзными опухолями и служит резервуаром для этих факторов роста [25]. Возможно, самым интересным аспектом PDGF в развитии лейомиомы есть его действия в соединении с другими факторами роста, типа EGF и IGF. PDGF проявляет совокупный эффект на синтез ДНК в клетках миометрия и лейомиомы [22].

Идентифицированы 5 изоформ VEGF. Все кроме одного (VEGF-121) содержат гепарин-связывающие участки которые взаимодействуют с ЭЦМ, которая служит резервуаром для этого фактора, как и других гепарин-связывающих факторов - bFGF и PDGF [12,25]. Хотя VEGF определяющий митоген для сосудистого эндотелия, он также идентифицируется и в гладких миоцитах миометрия и лейомиомы. VEGF стимулирует ангиогенез путем увеличения капиллярной проходимости, которая, в свою очередь, увеличивает рост фиброзных опухолей. VEGF может оказывать и косвенный эффект, быстро увеличивая клетки эндотелия, которые непосредственно производят множество факторов роста. Кроме того, VEGF действует синергически с фактором роста фибробластов (FGF) [21,25].

IGF-I и, вероятно, IGF-II являются медиаторами действия эстрогенов в ткани матки и наряду с другими факторами роста вовлечены в рост миомы. Было выявлено, что количество IGF-I и II, а также их рецепторов больше в миоме, чем в окружающем ее миометрии. *In vitro* митотический ответ на добавление IGF-I к клеткам миомы в сравнении с клетками миометрия оказался намного выше [25]. Действия IGF установлены через IGF рецепторы, прежде всего IGF-IR, и регулируются IGF-связанными белками, действуют через эндокринный, аутокринный и паракринный механизмы [12]. Эти факторы структурно связаны с проинсулином и обеспечивают увеличение числа клеток, дифференцирование и выживание клеток [25].

Таким образом, в патогенезе лейомиомы имеет место повышение экспрессии факторов роста, увеличивающих митотическую активность клеток, чем и обусловлен рост опухоли, большое значение отводится процессу накопления ЭЦМ, что также зависит от баланса факторов межклеточного взаимодействия. Многие из факторов могут взаимодействовать, иногда заканчиваясь синергическим эффектом, двумя ангиогенными митогенами VEGF и bFGF. В других ситуациях, эффект одного фактора роста зависит от присутствия другого, IGF-I, действующим как фактор прогрессии в клеточном цикле, когда факторы компетентности типа PDGF и FGF также присутствуют, и косвенным митогенетическим эффектом TGF- β последующий из возбуждения PDGF. TGF- β 3 и bFGF особенно важны в патогенезе этих опухолей ввиду их объединенного митогенетического эффекта и значительного увеличения продукции ЭЦМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коган Е. А., Игнатова В. Е., Рухадзе Т. И., Кудрина Е. А., Ищенко А. И. Роль ростовых факторов в развитии разных гистологических типов лейомиомы матки // Архив патологии. – 2005. – Т.67. – С.34-38.
2. Кулагина Н. В. Миома матки: иммунологическая и психосоматическая концепция развития, индивидуальный прогноз и тактика ведения: Автореф. дис.... д-ра мед. наук: 14.00.01., 14.00.46 / Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. - СПб. - 2008. — 49с.

3. *Ланчинский В.И., Ищенко А.И., Иллариошкин С.Н.* Генетика и молекулярная биология миомы матки // // Акушерство и гинекология. – 2004. – №2 – С.14-17.
4. *Лучков А.И.* Розробка алгоритму діагностичного пошуку в жінок із міомою матки шляхом визначення концентрації медіаторів запальної реакції // Досягнення біології та медицини. – 2007. – №1(9). – С.48-52.
5. *Савицкий Г.А., Савицкий А.Г.* Миома матки. Проблемы патогенеза и патогенетической терапии / – 3-е изд. – СПб.: Элби-СПб, 2003. – 236с.
6. *Сидорова И., Зайратьянц О., Леваков С., Баракова-Безуглая М.* Роль факторов роста и экстрацеллюлярного матрикса в патогенезе простой и пролиферирующей миомы матки // Врач. – М, 2004. – № 1. – С.32-34.
7. *Чухловин А.Б., Кулагина Н.В., Сысоев К.А., Морозова Е.Б.,* с соавт. Изучение роли иммунологических и генетических факторов в патогенезе лейомиомы матки // Молекулярная медицина. – 2007. – № 1. – С. 42-50.
8. *Andersen J.* Growth factors and cytokines in uterine leiomyomas // *Semin Reprod Endocrinol.* – 1996. – №14(3). – P.269-282.
9. *Arici A, Sozen I.* Transforming growth Factor- β 3 is expressed at high levels in leiomyoma where it stimulates fibronectin and cell proliferation // *Fertil Steril.* – 2000. – №73. – P.1006-1011.
10. *Dou Q., Zhao Y., Tarnuzzer R.W.* et al. Suppression of transforming growth factor beta (TGF- β) and TGF- β receptor messenger ribonucleic acid and protein expression in leiomyomata in women receiving gonadotropin-releasing hormone agonist therapy // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1996. – №81. – P.3222–3230.
11. *Gordon P. Flake, Janet Andersen, and Darlene Dixon.* Etiology and Pathogenesis of Uterine Leiomyomas: A Review // *Environmental Health Perspectives.* – 2003. – Vol.111. – №8. – 1037-1054
12. *Hoffman PJ, Milliken DB, Gregg LC, Davis RR, Gregg JP.* Molecular characterization of uterine fibroids and its implication for underlying mechanisms of pathogenesis // *Fertil Steril.* – 2004. – №82. – P.639-649.
13. <http://itlab.anitex.by/msmi/bmm/02.2007/44.html>
14. <http://www.medgaz.ru/publish/pub32484.html>.
15. <http://www.mirax-pharma.ru/tabid/221/Default.aspx>
16. *Ibrahim Sozen and Aydin Arici.* Interactions of cytokines, growth factors, and the extracellular matrix in the cellular biology of uterine leiomyomata // *Fertility and Sterility.* – 2002. – Vol.78. – Is.1. – P.1-12.
17. *Mangrulkar R.S., Ono M., Ishikawa M.* et al. Isolation and characterization of heparin-binding growth factors in human leiomyomas and normal myometrium // *Biol Reprod.* – 1995. – №65. – P.636–646.
18. *Marsh EE, Bulun SE.* Steroid Hormones and Leiomyomas // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2006. – №33. – P.59-67.
19. *Maruo T., Ohara N., Wang J. and Matsuo H.* Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis // *Human Reproduction Update.* – 2004. – Vol.10. – №3. – P.207-220.
20. *Richard Enrique Blake.* Leiomyomata Uteri: Hormonal and Molecular Determinants of Growth // *J. of the national medical association.* – 2007. – Vol.99. – №10. – P.1175-1184

21. *Sakashita N, Yamada M, Nakagawa T, Yamasaki H, Takeya M.* A leiomyomatoid angiomatous neuroendocrine tumor of the myometrium: case study with ultrastructural analysis // *Hum Pathol.* – 2008. – №39(5). – P.788-792.
22. *Sozen I, Arici A.* Interactions of cytokines, growth factors and the extracellular matrix in the cellular biology of uterine leiomyomata // *Fertil Steril.* – 2002. – №.78. – P.1-12.
23. *Stewart E.A., Nowak R.A.* Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era // *Hum Reprod Update.* – 1996. – №2. – P.295–306.
24. *Wallach E. E., Vlahos N. F.* Uterine Myomas: An Overview of Development, Clinical Features, and Management // *Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol.104.– P.393-406.
25. *William H. Parker.* Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas // *Fertility and Sterility.* – 2007. – Vol.87. – № 4. – P.725-736.
26. *Xiaoping Luo, Li Ding, Jingxia Xu and Nasser Chegini.* Gene Expression Profiling of Leiomyoma and Myometrial Smooth Muscle Cells in Response to Transforming Growth Factor- α // *Endocrinology.*– 2005.– Vol.146.– №3.– P.1097-1118.
27. *Zhang Chun-hua, Wen Ze-qing, Li Jian-feng et al.* Inhibition of proliferation and transforming growth factor β 3 protein expression by peroxisome proliferators-activated receptor γ ligands in human uterine leiomyoma cells // *Chinese Medical Journal.* – 2008. – Vol.121.– № 2. – P.166-171.

ЕНДОМЕТРІАЛЬНІ ФАКТОРИ НЕВДАЛОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ У ЖІНОК ІЗ СИНДРОМОМ ГІПЕРАНДРОГЕНІЇ

Семенина Г.Б.

Львів

Репродуктивне здоров'я є одним із факторів національної безпеки, критерієм ефективності соціальної та економічної політики держави. Актуальність проблеми діагностики і лікування непліддя пов'язана зі значною частотою цієї патології в Україні та з тенденцією до її зростання у всьому світі [1]. Чітке місце в структурі ендокринного непліддя посідає патологія, що супроводжується синдромом гіперандрогенії. Частота гіперандрогенії складає 5% жінок у популяції та 35–41% пацієток, в яких виявлене ендокринне непліддя. Ріст цієї патології за останні роки зумовлений ще і впливом ендокринних дисраптерів на репродуктивну систему[1].

Для успішної імплантації та настання вагітності визначним є нормальний розвиток ендометрію і його зміни впродовж менструального циклу. Неадекватні зміни ендометрію у жінок з ендокринним непліддям приводять