

DOI: 10.52705/2788-6190-2024-04.1-11
УДК 618.14-006.55-036-071.1

Актуальні клініко-патогенетичні аспекти патогенезу аденоміозу та ендометріом у жінок різного віку

О. Д. Лещова^{1,2}

¹Дніпровський медичний інститут

²Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: визначення ролі алельних варіантів генів CYP19, GSTT1, GSTM1, p53 у патогенезі і клінічному перебігу аденоміозу та ендометріом яєчників.

Матеріали та методи. Обстежено 100 жінок з генітальним ендометріозом і 50 жінок без цього захворювання. До групи 1 увійшли 50 жінок з аденоміозом, середній вік яких становив $44,9 \pm 0,7$ року, до групи 2 – 50 жінок з ендометріомами яєчників, середній вік – $32,6 \pm 0,8$ року. З них 10 хворих з рецидивом ендометріоми яєчника після комбінованого лікування. Діагноз у всіх хворих верифікований інтраопераційно і за результатами гістологічного дослідження. Контрольна група була сформована із 50 жінок, при обстеженні яких був виключений генітальний ендометріоз, без клінічних проявів порушень оваріально-менструальної функції, віком від 17 до 35 років.

Для встановлення діагнозу застосовували загальноклінічні, ультразвукові, рентгенологічні, ендоскопічні методи обстеження. В ході виконаної роботи проведені спеціальні методи досліджень: визначення рівня CA-125 у сироватці крові, молекулярно-генетичне дослідження генів GSTM1, GSTT1, P53, CYP19.

Результати. У результаті проведеного аналізу поліморфних варіантів гена глутатіон-S-трансферази M1 не виявлено статистично достовірних відмінностей у частотах делецій між групою пацієнток з аденоміозом і групою контролю ($52,0\%$ і $42,0\%$, відповідно). Частота нульового генотипу в групі хворих практично не відрізнялася від частоти популяції. Частота гомозигот по нульовому алелю гена глутатіон-S-трансферази T1 була дещо вище в групі пацієнток з аденоміозом порівняно з групою контролю ($34,0\%$ і $22,0\%$ відповідно). При аналізі гена глутатіон-S-трансферази M1 у групі пацієнток з ендометріомами яєчників також не виявлено статистично значущих відмінностей з контрольною групою в частотах нульових генотипів ($54,0\%$ і $42,0\%$ відповідно).

Висновки. Результати проведених досліджень свідчать, що по жодному з генів GST не виявлено достовірних відмінностей між групами хворих і здорових жінок, що дещо розрізняється з даними літератури. Мабуть, це можна пояснити тим, що до аналізованої групи увійшли пацієнти з важким ендометріозом IV стадії, тоді як в попередніх дослідженнях проводили аналіз ендометріозу в цілому, без урахування стадії захворювання. Можливо, при розвитку важких форм захворювання можуть існувати якісь інші серйозніші поломки в геномі, що і є науковим напрямом наших подальших досліджень.

Ключові слова: аденоміоз, ендометріома, патогенез, різний вік.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | Perinatology and reproductology: from research to practice

Незважаючи на вікову історію вивчення різних аспектів проблеми ендометріозу, це захворювання залишається однією з центральних медико-соціальних проблем. Ендометріоз посідає третє місце у структурі гінекологічної захворюваності, виявляють у понад 50% жінок репродуктивного віку. Він негативно впливає на психоемоційний стан, знижуючи працездатність і репродуктивну функцію [1–3].

Протягом останнього десятиліття відзначено зростання частоти захворювання ендометріозом, а також «омолодження» контингенту хворих. Проте точно визначити поширеність цього захворювання важко, оскільки немає чітких статистичних даних [4–6].

Останніми роками генітальний внутрішній ендометріоз тіла матки (аденоміоз – АМ) прийнято розглядати як особливе захворювання, яке суттєво відрізняється від зовнішнього ендометріозу за патогенезом, епідеміології і клінічній картині [7–9].

Генітальний ендометріоз справедливо розглядається як типовий представник мультифакторіальних захворювань, генна мережа якого складна і різноманітна. Вона включає різні гени метаболізму (детоксикації), гени, відповідальні за імунний статус, ендокринні функції, гени міжклітинних взаємодій, проонкогени. Патологічні ефекти варіантів мутацій цих генів значною мірою провокуються дією несприятливих чинників зовнішнього середовища [10–13]. У дослідженні передбачалося вивчити асоціацію генів GSTT1, GSTM1, CYP19, p53 з розвитком генітального ендометріозу. Вибір цього спектра генів був обумовлений їх важливою роллю в розвитку багатьох пухлинних захворювань.

Мета дослідження: визначення ролі алельних варіантів генів CYP19, GSTT1, GSTM1, p53 у патогенезі і клінічному перебігу АМ та ендометріом яєчників (ЕЯ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 100 жінок з генітальним ендометріозом і 50 жінок без цього захворювання. Пацієнток було розподілено на групи:

- група 1 – 50 жінок з АМ, середній вік яких становив $44,9 \pm 0,7$ рок;
- група 2 – 50 жінок з ЕЯ, середній вік яких становив $32,6 \pm 0,8$ року. З них 10 хворих з рецидивом ендометріом яєчника після комбінованого лікування. Діагноз у всіх хворих верифікований інтраопераційно і за результатами гістологічного дослідження;
- контрольна група – 50 жінок, при обстеженні яких був виключений генітальний ендометріоз, без клінічних проявів порушень оваріально-менструальної функції, віком від 17 до 35 років.

Для встановлення діагнозу застосовували загальноклінічні, ультразвукові, рентгенологічні, ендоскопічні методи обстеження. У ході виконаної роботи проведені спеціальні методи досліджень: визначення рівня СА-125 у сироватці крові, молекулярно-генетичне дослідження генів GSTM1, GSTT1, P53, CYP19 за загальноприйнятими методиками [6, 7].

Визначення достовірності відмінностей між порівнюваними групами або підгрупами за частотою генотипів і алелів виконували за допомогою критерію χ^2 за стандартною формулою з урахуванням поправки Йетса для парних порівнянь і поправки Бонферроні для множинних порівнянь з контрольною групою. За наявності достовірних відмінностей між контролем (або вибіркою популяції) і досліджуваною групою обчислювали коефіцієнт співвідношення шансів (odds ratio – OR). Значення OR щодо наших даних демонструє, у скільки разів вірогідність наявності

цього генотипу у хворих перевищує вірогідність його наявності в контрольній групі, або ж, у скільки разів вище вірогідність мати те або інше захворювання, володіючи певним генотипом [6, 7].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дослідженні було проведено вивчення клінічних характеристик двох форм генітального ендометріозу: АМ і ЕЯ. При порівнянні клінічних проявів захворювання були виявлені достовірні відмінності в досліджуваних групах. Відзначено, що у хворих АМ майже удвічі частіше спостерігалися рясні менструації порівняно з пацієнтками з ЕЯ ($70,0 \pm 6,2\%$ і $36,0 \pm 5,9\%$ відповідно; $p < 0,001$). Перименструальні кров'яні виділення спостерігалися достовірно частіше у $64,0 \pm 6,5\%$ жінок з АМ порівняно з $40,0 \pm 6,1\%$ пацієнтками з ЕЯ ($p < 0,01$). Нерегулярний менструальний цикл був діагностований майже у половини жінок з АМ і лише в $1/3$ хворих з ЕЯ.

За даними літератури, серед клінічних проявів генітального ендометріозу больовий синдром є найбільш частим симптомом (у $41,4\text{--}88,4\%$ випадків) [1, 4]. Згідно з нашими спостереженнями, больовий синдром різного ступеня вираженості наголошувався більш, ніж у половини пацієнток з АМ і з ЕЯ. Напередодні менструації відзначали відчуття тяжкості в нижніх відділах живота $88,0 \pm 4,3\%$ жінок з АМ, що майже в 4 рази частіше, ніж у хворих з ЕЯ ($p < 0,001$). Майже у половини пацієнток з АМ були скарги на іррадіацію болю в поперекову ділянку і пряму кишку, що достовірно частіше, ніж у пацієнток з ЕЯ ($26,0 \pm 5,4\%$; $p < 0,05$). Біль під час статевих контактів (диспареунія) зафіксовано у 2 рази частіше у жінок з АМ ($56,0 \pm 6,7\%$), ніж у пацієнток з ЕЯ ($22,0 \pm 2,15$; $p < 0,01$). Лише у пацієнток з ЕЯ біль локалізувався в клубовій ділянці на стороні ушкодження придатків і був ниючого характеру ($p < 0,001$).

Зведення про поєднання генітального ендометріозу з безпліддям досить суперечливі. Частота безпліддя при генітальному ендометріозі коливається від $30\text{--}40\%$ до $70\text{--}80\%$ [2, 3, 7]. За нашими даними, у більшості пацієнток з ендометріозом безпліддя не пов'язане з ураженням маткових труб. У $94,0\%$ пацієнток з ЕЯ двостороння прохідність маткових труб була збережена. Отримані дані дозволяють передбачити, що у більшості пацієнток з ендометріозом це є чинником, що сприяє ретроградну занедбаність менструальної крові, що згідно з теорією імплантації Sampson може бути причиною виникнення і прогресу захворювання.

Безпліддя у хворих з ЕЯ ($58,0\%$) діагностовано достовірно частіше, ніж у пацієнток з АМ (13% ; $p < 0,001$). Первинне безпліддя було діагностовано у $78,0 \pm 5,1\%$ пацієнток з ЕЯ, що у $3,5$ рази частіше порівняно з жінками з АМ ($22,0 \pm 2,6\%$; $p < 0,001$). Водночас вторинне безпліддя діагностували у $2,5$ рази частіше у хворих з АМ, ніж у пацієнток з ЕЯ ($70,0 \pm 6,2\%$ і $28,0 \pm 2,6\%$ відповідно; $p < 0,01$).

Первинне безпліддя тривалістю $7\text{--}9$ років зареєстровано у $50,0\%$ всіх хворих, тоді як вторинне безпліддя мало подібну тривалість в $4,0\%$ випадків ($p < 0,01$). Вторинне безпліддя достовірно частіше зустрічалося з тривалістю $4\text{--}6$ років ($p < 0,01$). Отримані дані ще раз підкреслюють необхідність більш раннього направлення пацієнток з безпліддям на обстеження, зокрема лапароскопічне, для виявлення його причин і своєчасної діагностики генітального ендометріозу.

При зіставленні даних акушерського анамнезу у групі хворих на АМ було зареєстровано 100 вагітностей, з них пологами закінчилися лише 30 ($30,0 \pm 2,4\%$), тоді як у групі пацієнток з ЕЯ число вагітностей було в 2 рази менше ($16,0\%$), але при цьому майже половина з них закінчилася пологами ($42,0 \pm 3,6\%$). Велику частоту вагітностей у групі хворих на АМ можна пояснити, тим, що середній вік початку за-

хворювання при цій формі ендометріозу був вищий, і період «здорового репродуктивного віку» у пацієнок з АМ продовжувався довше.

Частота штучних абортів, мимовільних абортів достовірно не відрізнялася у жінок двох досліджуваних груп. Згідно з даними літератури, ризик розвитку АМ зростає у жінок з частими внутрішньоматковними втручаннями і хірургічними операціями на статевих органах [1, 3]. Проведений нами порівняльний аналіз акушерського статусу хворих і відсутність значущих відмінностей в частотах внутрішньоматковних втручань у пацієнок різних груп не підтвердив той факт, що часті внутрішньоматкові втручання і хірургічні операції на статевих органах є чинником ризику виникнення АМ.

На сьогодні найбільш раціональним підходом до лікування ЕЯ є комбіноване (хірургічне, гормональне і імунологічне) лікування, причому хірургічне видалення ендометрію є першим і обов'язковим етапом терапії. Одним із сучасних методів слід вважати лапароскопію, яка відіграє важливу роль як в об'єктивній діагностиці, так і в малоінвазивному хірургічному лікуванні ендометрію.

Лапароскопічні операції були виконані лише пацієнткам з ЕЯ ($p < 0,001$). Тоді як операції череворозтину проводили удвічі частіше жінкам з АМ, ніж пацієнткам з ЕЯ ($56,0 \pm 6,7\%$ і $24,0 \pm 5,3\%$ відповідно; $p < 0,01$).

У 42 ($84,0 \pm 4,5\%$) пацієнок з ЕЯ об'єм хірургічного втручання обмежився цистектомією, у 8 ($16,0 \pm 1,6\%$) пацієнок цієї самої групи – аднексектомією. Екстипація матки виконана у 32 ($64,0\%$) пацієнок з АМ із 50, що обумовлене тяжкістю даного захворювання. Висока частота розширеного хірургічного втручання свідчить про пізню діагностику і поєднання АМ з іншими гінекологічними захворюваннями.

У групі пацієнок з АМ у 3 рази частіше спостерігалася міома матки, ніж у групі хворих на ЕЯ ($42,0 \pm 6,7\%$ і $16,0 \pm 4,6\%$ відповідно; $p < 0,01$). Поліпи ендометрія діагностувалися у кожній третій пацієнтки з АМ і лише в кожній десятій з ЕЯ ($p < 0,01$). Пухлиноподібні утворення яєчників виявляли достовірно частіше в групі жінок з АМ порівняно з групою пацієнок з ЕЯ ($20,4 \pm 5,5\%$ і $1,5 \pm 1,5\%$ відповідно; $p < 0,01$). Відзначено велику частоту ($46,2\%$ – майже у кожній другій пацієнтки) двосторонніх ендометріюїдних кіст яєчників.

Проведено аналіз асоціації важких форм генітального ендометріозу з поліморфізмом генів другої фази системи детоксикації (GSTM1, GSTT1), а також проонкогенів CYP19 і p53.

Важлива роль поліморфізму генів системи детоксикації і проонкогенів в розвитку патології встановлена для багатьох онкологічних і неонкологічних захворювань. Зважаючи, що ендометріоз є мультифакторіальним захворюванням, а також враховуючи його пухлинну природу, ми передбачили, що поліморфізмом генів GSTM1, GSTT1, CYP19, p53 можна пояснити очевидні індивідуальні відмінності щодо походження і клінічного перебігу ЕЯ і АМ.

Досліджені нами гени GSTM1 і GSTT1 кодують дві різні форми глутатіон-S-трансферази M1 і T1. На сьогодні відомі поліморфні варіанти генів GSTM1 і GSTT1, так звані нульові алелі, які на рівні фенотипу в гомозиготному стані призводять до відсутності білкових продуктів. Ферменти, що кодуються генами GSTM1, GSTT1, відіграють важливу роль у другій фазі системи детоксикації ксенобіотиків.

У результаті проведеного аналізу поліморфних варіантів гена глутатіон-S-трансферази M1 не виявлено статистично достовірних відмінностей в частотах делецій між групою пацієнтів з АМ і групою контролю ($52,0\%$ і $42,0\%$ відповідно). Частота нульового генотипу у групі хворих практично не відрізнялася від частоти

популяції. Частота гомозигот по нульовому алелю гена глутатіон-S-трансферази T1 була декілька вище у групі пацієток з АМ проти групи контролю (34,0% і 22,0% відповідно).

Під час аналізу гена глутатіон-S-трансферази M1 у групі пацієток з ЕЯ також не виявлено статистично значущих відмінностей з контрольною групою у частотах нульових генотипів (54,0% і 42,0% відповідно).

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що по жодному з генів GST не виявлено достовірних відмінностей між групами хворих і здорових жінок, що дещо розрізняється з даними літератури. Мабуть, це можна пояснити тим, що до аналізованої групи увійшли пацієнти з важким ендометріозом IV стадії, тоді як у попередніх дослідженнях проводили аналіз ендометріозу в цілому, без урахування стадії захворювання.

Можливо, при розвитку важких форм захворювання можуть існувати якісь інші серйозніші поломки в геномі, що і є науковим напрямом наших подальших досліджень.

Actual clinical-pathogenetic aspects of pathogenesis of adenomyosis and endometriomas for women different age

O. D. Leshchova

The objective: determination of role of allelic variants of genes of CYP19, GSTT1, GSTM1, p53 in pathogenesis and clinical motion of adenomyosis and ovarian endometriomas.

Materials and methods. 100 women with genital endometriosis and 50 women are inspected without this disease. Group 1 made 50 women from adenomyosis, middle age made them – in $44,9 \pm 0,7$, group 2 made 50 women from ovarian endometriomas, middle age of $32,6 \pm 0,8$. From them 10 patients with the relapse of ovarian endometriomas after the combined treatment. A diagnosis for all patients is verified intraoperatively and as a result of histological research. A control group was formed from 50 women at the inspection of which genital endometriosis was eliminated, without the clinical displays of violations ovarian-menstrual functions, in age from 17 to 35 years. For raising of diagnosis applied the general-clinical, ultrasonic, roentgenologic, endoscopic methods of inspection. During the executed work the special methods of researches are conducted: determination of level of SA-125 is in the whey of blood, molecular-genetic research of genes of GSTM1, GSTT1, R53, CYP19.

Results. As a result of the conducted analysis of polymorphic variants of gene of glutation S-transferase M1 it is not discovered statistically reliable differences in frequencies of deletions between the group of patients from adenomyosis and by a control group (52,0% and 42,0%, respectively). Frequency of a zero genotype in the group of patients practically did not differ from frequency of population. Frequency of homozygotes on zero allele of gene of glutation S-transferase M1 was some higher in the group of patients from adenomyosis as compared to the group of control (34,0% and 22,0%, accordingly). At the analysis of gene of glutation S-transferase M1 in the group of patients from ovarian endometriomas also it is not discovered statistically meaningful differences with a control group in frequencies of zero genotypes (54,0% and 42,0%, respectively).

Conclusions. The results of the conducted researches testify that not on one of genes of GST not found out reliable differences between the groups of sick and healthy women, that some differentiates with information of literature. Presumably, it can be explained by that in an analysable group patients entered with severe endometriosis of the IV stage, while in previous researches conducted the analysis of endometriosis on the whole, without the account of the stage of disease. Possibly, at development of severe forms of disease there can be some other more serious breakages in a genome, that is scientific direction of our subsequent researches.

Keywords: *adenomyosis, endometrioma, pathogenesis, different age.*

Відомості про автора

Лещова Ольга Дмитрівна – д-р філософії; асистент, кафедра клінічних дисциплін, Дніпровський медичний інститут; тел.: (067) 717-18-63. *E-mail: doctorolga 11@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6496-7307

Information about the author

Leshchova Olga D. – Ph.D., assistant of department of clinical disciplines of the Dnepr medical institute; tel.: (067) 717-18-63. *E-mail: doctorolga 11@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6496-7307

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Yu Ng E. H., 2022. The role of endometrial and sub- endometrial blood flows measured by three- dimensional power Doppler ultrasound in the prediction of pregnancy during IVF treatment / E. H. Yu Ng, C. C. Wai Chan. // *Hum. Reprod.*:25:167–9.
2. Van Swieten E. C., 2022. Obesity and Clomiphene Challenge Test as predictors of outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection / E. C. van Swieten, L. van der Leeuw-Harmsen, E. A. Badings. // *Gynecol Obstet Invest.*:59:220–4.
3. Tan B.K., 2022. Investigation and current management of recurrent IVF treatment failure in the UK//BJOG 112 / B. K.Tan, P. Vandekerckhove, R. Kennedy, S. D. Keay. // *Fertil Steril.*:16:773-98.
4. Basir G. S., 2023. Evaluation of cycle-to-cycle variation of endometrial responsive ness using transvaginal sonography in women undergoing assisted reproduction / G. S. Basir, W. W. So. // *Ultrasound Obstet.Gynecol.* – 2015:5:484–9.
5. Zhao P., 2022. Gonadotrophin-induced paracrine regulation of human oocyte maturation by BDNF and GDNF secreted by granulosa cells. / [P. Zhao, J. Qiao, S. Huang та ін.]. // *Hum. Reprod.*:3:695–702.
6. Alcázar J.L., 2021. Three-dimensional ultrasound assessment of endometrial receptivity: a review / J. L. Alcázar. // *Reprod Biol Endocrinol*:4:56-65.
7. Batioglu S., 2022. Does hysteroscopic polypectomy without cycle cancellation affect IVF? / S. Batioglu, O. Kaymak. // *Reprod Biomed Online*:10:6:767-9.
8. Wisborg K., 2022. Smoking during pregnancy and preterm birth / Wisborg K., Henriksen TB., Hedegaard M., Secher NJ. // *British J. Obstet. Gynaecol.*:103 (8):800-21.
9. Witz C. A., 2021. Endometriosis and infertility: is there a cause and effect relationship? / C. A. Witz, W. N. Burns // *Gynecol. Obstet. Invest.*:53:1:2–11.
10. Hubacher D., 2021. Use of copper intrauterine devices and the risk of tubal infertility among nulligravid women / D. Hubacher, R. Lara-Ricalde, D.J. Taylor [et al.] // *N. Engl. J. Med.*:345:8:561–7.
11. Schmutz J. L., 2020. [Treatment of sterility and melanoma] : [article in French] / J. L. Schmutz, A. Barbaud, P. Trechot // *Ann. Dermatol. Venereol.*:129:10:1211-25.
12. Paraskos J., Waxman M., Johnson F., 2020 Ultrasound assessment of cervical length in preterm labor / 14th Annual Meeting of the Society of Perinatal Obstetricians // *Am. J. Obstet. Gynecol.*: 166:364-87.
13. Olsen J., 2019. Seeking medical help for subfecundity: a study based upon surveys in five European countries / J. Olsen, M. Kuppers-Chinnow, A. Spinelli // *Fertil. Steril.*:66:1:95–100.