

Особливості патогенезу множинних гіперпластичних процесів органів репродуктивної системи

І. П. Нецкар

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

Мета дослідження: оцінити особливості патогенезу множинних гіперпластичних процесів органів репродуктивної системи.

Матеріали та методи. Для вирішення поставленої мети обстежено 74 жінки. До основної групи увійшли 54 хворі з двома і більше гіперпластичними процесами органів репродуктивної системи (міома матки, гіперплазія і поліпи ендометрія, аденоміоз, зовнішній генітальний ендометріоз, фіброзно-кістозна мастопатія). До контрольної групи включено 20 жінок з овуляторним менструальним циклом, середньою тривалістю $28,4 \pm 0,8$ дня.

Окрім клінічних та ехографічних методів, для дослідження функції яєчників визначали вміст у крові естрадіолу на 5–7-й день менструального циклу, прогестерону – на 20–24-й день менструального циклу. Кількісне визначення в сироватці крові інсуліноподібного фактора росту-1 проводили на 5–7-й день менструального циклу з використанням твердофазного імунохемілюмінесцентного методу на автоматичних аналізаторах Immulite і Immulite 1000, Diagnostics Products Corporation (USA). Визначення в сироватці крові епідермального фактора росту, трансформуючого фактора росту- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) і судинного ендотеліального фактора росту проводили в обидві фази менструального циклу з використанням наборів Biosource International, Inc. Human EGF, TGF- $\beta 1$, VEGF (ELISA) Biosource International (Europe S.A.) на основі твердофазного імуноферментного аналізу.

Результати. У справжньому дослідженні не вдалося отримати об'єктивних даних, що вказують на зв'язок збільшення щитоподібної залози із вмістом епідермального фактора росту, TGF- $\beta 1$, судинного ендотеліального фактора росту та інсуліноподібного фактора росту-1 у крові обстежених жінок. Проте судинний ендотеліальний фактор росту, що є основним фактором ангіогенезу, виявився значно підвищеним у крові жінок із множинними гіперпластичними процесами органів репродуктивної системи, причому в зворотній залежності від рівня прогестерону.

Подібні результати раніше в літературі не обговорювалися і співвідносяться з даними про підвищення рівня судинного ендотеліального фактора росту у жінок із синдромом полікістозу яєчників.

Висновки. Рівень судинного ендотеліального фактора росту в крові жінок із множинними гіперпластичними процесами органів репродуктивної системи ($199,1 \pm 20,5$ пг/мл) достовірно перевищує відповідний показник у здорових жінок ($94,7 \pm 7,0$ пг/мл). Водночас існує зворотна залежність рівня судинного ендотеліального фактора росту від вмісту прогестерону в крові.

Отримані дані необхідно враховувати під час розроблення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: особливості патогенезу, гіперпластичні процеси, репродуктивна система.

Гіперпластичні процеси органів репродуктивної системи (ГПОРС) жінок, а саме: міома матки – ММ, гіперплазія і поліпи ендометрія (ПЕ), аденоміоз (АМ), зовнішній генітальний ендометріоз (ЗГЕ), фіброзно-кістозна мастопатія (ФКМ) незрідка поєднуються зі збільшенням щитоподібної залози (ЩЗ) [1, 2]. Часте поєднання захворювань ЩЗ з гінекологічною патологією побічно вказує на можливу роль порушення тиреоїдної функції в розвитку ГПОРС. Дійсно, низкою авторів [3, 4] у більшості жінок із ГПОРС виявлено зниження і, рідше, підвищення функції ЩЗ. За іншими даними [5, 6], не було відзначено підвищення частоти тиреоїдної патології при гіперплазії ендометрія.

Останніми роками значна роль у формуванні ГПОРС відводиться різним ростовим факторам – стимуляторам клітинної проліферації. Найбільш вивчені інсуліноподібний фактор росту-1 (ІПФР-1), епідермальний фактор росту (ЕФР), трансформуючий фактор росту- β 1 (ТФР- β 1) і судинний ендотеліальний фактор росту (СЕФР). Встановлений вплив ІПФР-1 і ЕФР на клітинну проліферацію в органах репродуктивної системи [7–9]. Відомо про взаємний стимулюючий вплив ЕФР ІПФР-1 і естрадіолу в клітинах ендометрія, міометрія і грудних залоз [10, 11].

Відомо про збільшення вмісту СЕФР у крові жінок із синдромом полікістозу яєчників (СПКЯ) [12, 13] і жінок постменопаузального віку, що приймали кон'юговані еквін-естрогени [14]. ІПФР-1, ЕФР, ТФР- β 1 і СЕФР також були виявлені в незмінній і в пухлинній тканині ЩЗ [15, 16], проте участь їх в проліферації тиреоцитів остаточно не визначена.

Отже, залишається відкритим питання щодо ролі стимуляторів клітинної проліферації у жінок із множинними ГПОРС.

Мета дослідження: оцінити особливості патогенезу множинних ГПОРС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети обстежено 74 жінки. До основної групи увійшли 54 хворі з двома і більше ГПОРС (ММ, гіперплазія і ПЕ, АМ, ЗГЕ, ФКМ). До контрольної групи включено 20 жінок з овуляторним менструальним циклом (МЦ), середньою тривалістю $28,4 \pm 0,8$ дня. Вік жінок основної групи коливався від 29 до 49 років і в середньому становив $39,9 \pm 0,6$ року. Вік жінок контрольної групи варіював від 24 до 47 років і в середньому становив $36,4 \pm 1,4$ року.

Разом із загальноприйнятим клінічним, гінекологічним і лабораторним обстеженням усім жінкам контрольної та основної груп проводили гормональне обстеження за допомогою твердофазного імунохемілюмінесцентного методу [2, 7, 11]. Для дослідження функції яєчників визначали вміст у крові естрадіолу (Е2) на 5–7-й день МЦ, прогестерону (ПГ) – на 20–24-й день МЦ. Кількісне визначення в сироватці крові ІПФР-1 проводили на 5–7-й день МЦ з використанням твердофазного імунохемілюмінесцентного методу на автоматичних аналізаторах Immulite і Immulite 1000, Diagnostics Products Corporation (USA).

Визначення у сироватці крові ЕФР, ТФР-β1 і СЕФР проводили в обидві фази МЦ з використанням наборів Biosource International, Inc. Human EGF, TGF-β1, VEGF (ELISA) BiosourceInternational (Europe S.A.) на основі твердофазного імуоферментного аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати визначення рівня ростових факторів у крові обстежених жінок представлені в табл. 1–3. Було достовірне збільшення вмісту СЕФР у крові жінок із множинними ГПОРС – $199,1 \pm 20,5$ пг/мл порівняно з цим показником у здорових жінок – $94,7 \pm 7,1$ пг/мл (табл. 1). Відмінностей у вмісті ростових факторів у структурі захворювань органів репродуктивної системи виявлено не було (табл. 2). При вивченні прямої кореляції Пірсона виявлений зворотний зв'язок між величиною СЕФР і ПГ у крові жінок основної групи (табл. 3). Рівень СЕФР у жінок основної групи з незбільшеною ЩЗ достовірно ($p < 0,05$) вище відповідного показника в контрольній групі. При

Таблиця 1

Вміст ЕФР, ТФР-β1, СЕФР, ІПФР-1 у крові обстежених жінок ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група, n = 20	Основна група, n = 54
ЕФР, пг/мл	$289,0 \pm 8,8$	$305,6 \pm 6,8$
ТФР-β1, пг/мл	$502,0 \pm 32,2$	$508,5 \pm 37,5$
СЕФР, пг/мл	$94,7 \pm 7,0$	$199,1 \pm 20,5^*$
ІПФР-1, нмоль/л	$22,9 \pm 2,1$	$22,1 \pm 2,7$

Примітка. Достовірність * – $p < 0,01$ порівняно з показниками контрольної групи.

Таблиця 2

Вміст ЕФР, ТФР-β1, СЕФР, ІПФР-1 у крові жінок у структурі ГПОРС ($M \pm m$)

Показник	ММ, n = 46	Гіперплазія і ПЕ, n = 15	ЗГЕ, n = 9	АМ, n = 19	ФКМ, n = 48
ЕФЗ (пг/мл)	$307,1 \pm 7,7$	$297,2 \pm 22,2$	$298,3 \pm 15,6$	$308,8 \pm 6,7$	$305,2 \pm 7,45$
ТФЗ β1 (пг/мл)	$509,7 \pm 42,4$	$490,4 \pm 117,9$	$508,9 \pm 88,2$	$449,1 \pm 42,7$	$512,9 \pm 40,9$
СЕФЗ (пг/мл)	$175,9 \pm 25,4$	$157,2 \pm 51,4$	$183,5 \pm 41,1$	$231,7 \pm 58,2$	$199,2 \pm 33,2$
ІПФЗ І (нмоль/л)	$20,9 \pm 3,5$	$20,8 \pm 4,5$	$27,2 \pm 1,5$	$22,8 \pm 5,9$	$23,1 \pm 2,7$

Таблиця 3

Вміст ростових факторів у крові жінок основної групи при дифузному нетоксичному зобі (ДНЗ), дифузно-вузловому нетоксичному зобі (ДВНЗ), вузловому зобі (ВЗ), незбільшеній ЩЗ і в крові жінок контрольної групи ($M \pm m$)

Показник	Основна група		Контрольна група, n = 20
	ДНЗ/ДВНЗ/ВЗ, n = 22	Не збільшена ЩЗ, n = 32	
ЕФР, пг/мл	$292,9 \pm 18,9$	$310,0 \pm 8,4$	$289,0 \pm 8,8$
ТФР-β1, пг/мл	$519,8 \pm 95,7$	$522,3 \pm 37,7$	$502,0 \pm 32,2$
СЕФР, пг/мл	$144,9 \pm 19,7$	$213,2 \pm 41,8^*$	$94,7 \pm 17,0$
ІПФР-1, нмоль/л	$16,1 \pm 3,1$	$21,8 \pm 3,9$	$22,9 \pm 2,1$

Примітка. Достовірність * – $p < 0,01$ порівняно з показниками контрольної групи.

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

визначенні вмісту ЕФР, ТФР- β 1 і СЕФР у різні фази МЦ у жінок основної і контрольної груп достовірних відмінностей виявлено не було, проте виявлена тенденція до збільшення вмісту в крові вищезгаданих ростових факторів в другу фазу МЦ.

Отже, в справжньому дослідженні не вдалося отримати об'єктивних даних, які вказували б на зв'язок збільшення ЩЗ із вмістом ЕФР, ТФР- β 1, СЕФР і інсуліно-подібного фактора росту-1 (ІПФР-1) у крові обстежених жінок. Проте СЕФР, що є основним фактором ангиогенезу, виявився значно підвищеним у крові жінок із множинними ГПОРС, причому в зворотній залежності від рівня прогестерону.

Подібні результати раніше в літературі не обговорювалися і співвідносяться з даними про підвищення рівня СЕФР у жінок із СПКЯ.

ВИСНОВКИ

Рівень СЕФР у крові жінок із множинними ГПОРС ($199,1 \pm 20,5$ пг/мл) достовірно перевищує відповідний показник у здорових жінок ($94,7 \pm 7,0$ пг/мл). Водночас існує зворотна залежність рівня СЕФР від вмісту ПГ у крові. Отримані дані необхідно враховувати під час розроблення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Features of pathogeny of plural hyperplastic processes of organs of the reproductive system

I. P. Netskar

The objective: to estimate the features of pathogenesis of plural hyperplastic processes of organs of the reproductive system.

Materials and methods. For the decision of the put purpose 74 women are inspected. To the basic group entered 54 patients with two and by more hyperplastic processes of organs of the reproductive system (uterine fibroids, hyperplasia and endometrial polyps, adenomyosis, external genital endometriosis, fibro-cystic mastopathia). A control group was made by 20 women from ovulatory menstrual cycle, middle duration of $28,4 \pm 0,8$ day.

Except for clinical and echographic methods, for research to the function of ovaries determined maintenance in blood of estradiol on 5–7 day of menstrual cycle, progesterone on 20–24 days of menstrual cycle. Quantitative determination in the whey of blood of insulin-like growth factor-1 was conducted on 5– day of menstrual cycle with the use of solid-phase of immunochemiluminescent method on the automatic analyzers of Immulite and Immulite 1000, Diagnostics Products Corporation (USA). Determination in the whey of blood of epidermal growth factor, transforming growth factor- β 1 and vascular endothelial growth factor conducted in both phases of menstrual cycle with the use of sets of Biosource International, Inc. Human EGF, TGF- β 1, VEGF (ELISA) Biosource International (Europe S.A.) on the basis of solid-phase of enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. In the real research was not it succeeded to get objective information, indicative on connection of increase of thyroid with content of epidermal growth factor, transforming growth factor- β 1, vascular endothelial growth factor and insulin-like growth factor I in blood of the inspected women. However, the vascular endothelial growth factor which is the basic factor of angiogenesis appeared considerably enhanceable in blood of women with the plural hyperplastic processes of organs of the reproductive system, thus in reverse dependence on the level of progesterone. Similar results before in literature did not come into question and correlated with information about the increase of level of vascular endothelial growth factor for women with the polycystic ovary syndrome.

Conclusions. The level of vascular endothelial growth factor in blood of women with the plural hyperplastic processes of organs of the reproductive system ($199,1 \pm 20,5$ pg/ml) for certain exceeds the proper index for healthy women ($94,7 \pm 7,0$ pg/ml), here is reverse dependence of level of vascular endothelial growth factor from content of progesterone in blood.

Findings must be taken into account at development of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures.

Keywords: *features of pathogenesis, hyperplastic processes, reproductive system.*

Відомості про автора

Нецкар Ірина Петрівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ
ORCID: 0000-0003-4162-7179; e-mail: netskar19doctor@gmail.com

Information about the author

Netskar Iryna P. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv
ORCID: 0000-0003-4162-7179; e-mail: netskar19doctor@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Aden P., 2020. GnRH analogues, transvaginal ultrasound-guided drainage and intracystic injection of recombinant intricukin-2 in the treatment of endometriosis // Gynecol. Obstet. Invest.:55 (2):96-104.
2. Agarwal S.K., 2021. Comparative effects of GnRH agonist therapy // J. Reprod. Med.:43 (3):293-8.
3. Ahmed S., 2022. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate (EGCG) differentially inhibits interleukin-1 beta-induced expression of matrix metalloproteinase-1 and -13 in human chondrocytes // J. Pharmacol. Exp. Ther.:308(2):767-73.
4. Ahn C., 2020. Uterine arterial embolization for the treatment of symptomatic adenomyosis of the uterus // J. Vase Interv. Radiol.:11 (2,2):192-201.
5. Ajossa S., 2021. The prevalence of endometriosis in premenopausal women undergoing gynecological surgery // Clin. Exp. Obstet. Gynecol.:2 (1):195-7.
6. Bai S.W., 2022. Uterine Arterial Embolization for the Treatment of Uterine Leiomyomas // Yonsei Medical Journal:43:3:346-50.
7. Barbieri R. L., 2020. Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis // Fertil. Steril.:45:630-4.
8. Bast R., 2022. C. A radio-immunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer // N. Engl. J. Med. 309:883-7.
9. Bazot M., 2021. Transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography for the assessment of pelvic endometriosis: a preliminary comparison // Hum. Reprod.:18:1686-92.
10. Becker E.J., 2020. Added Value of Transvaginal Sonohysterography Over Transvaginal Sonography Alone in Women With Known or Suspected Leiomyoma // J Ultrasound. Med.:21:237-47.
11. Berube S., 2021. Characteristics related to the prevalence of minimal or mild endometriosis in infertile women // Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Epidemiol.:9:504-10.
12. Cahill D.J., 2022. Pre-ovulatory granulosa cells of infertile women with endometriosis are less sensitive to luteinizing hormone // Am. J. Reprod. Immunol.:49 (2):66-9.
13. Carlson K.J., 2021. Indications for hysterectomy // N. Eng. J. Med.:328:856-60.
14. Chapron C., 2020. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenor-rhoea and extent of disease // Hum. Reprod.:18(4):760-8.
15. Chatman D.L., 2022. Modern Diagnosis of Endometriosis // J. reprod. Med.:33:11:861-6.
16. Chatman D.L., 2020. Pelvic peritoneal defects and endometriosis: further observation // Fertile Steril.:46: 711-4.