

УДК 618.14-002-007.61:618.146-07

РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ ПРИ РАЗВИТИИ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

Юлдашева Д.Ю.

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, e-mail: dilchehra@list.ru

Установлена роль MMP-2 и MMP-9, TIMP-1 и TIMP-2 в механизмах формирования гиперплазии эндометрия (ГЭ) и железисто-кистозной гиперплазии эндометрия. При ГЭ и железисто-кистозной ГЭ протеолитическая активность MMP возрастает, при этом важным фактором выступает более выраженное снижение тормозящего влияния их специфических тканевых ингибиторов – TIMP-1 и TIMP-2. Выявленная статистически значимая корреляционная зависимость показателей MMP и TIMP, а также их соотношение в зависимости от формы ГЭ – железисто-кистозной с клинико-морфологическими особенностями свидетельствуют о возможности использования этих показателей как маркеров дифференциальной диагностики между группами женщин с железисто-кистозной ГЭ и ГЭ. Полученные результаты позволяют дифференцированно подходить к формированию групп риска и прогнозировать исход заболевания, оценить пролиферативные процессы в эндометрии, тем самым избрать адекватную тактику лечения, направленную на предотвращение развития неопластической трансформации слизистой оболочки тканей эндометрия у женщин в зависимости от формы.

Ключевые слова: эндометрий, металлопротеиназа, ингибиторы, гиперплазия

ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND THEIR INHIBITORS AT ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

Yuldasheva D.Y.

Tashkent Medical Academy, Tashkent, e-mail: dilchehra@list.ru

The role of MMP-2 and MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 in the mechanisms of formation of endometrial hyperplasia (EH) and glandulocystic endometrial hyperplasia were detected. In EH and glandulocystic EH proteolytic activity MMP increases, an important factor is the decrease of the inhibitory effect of their specific tissue inhibitors – TIMP-1 and TIMP-2. Revealed a statistically significant correlation indices of MMP and TIMP, as well as their ratio depending on the shape of the ET – glandulocystica with clinical and morphological features suggest the possibility of using these parameters as markers of differential diagnosis between the two groups of women with glandulocystic EH and EH without cervical pathology. The results allow a differentiated approach on the formation of high-risk groups and to predict the outcome of the disease, to assess the proliferative processes in the endometrium, thus choose an adequate treatment strategy aimed to preventing the development of neoplastic transformation of the mucous membrane tissue of the endometrium in women depending on the form.

Keywords: endometrium, metalloproteinase, inhibitors, hyperplasia

Гиперпластические процессы эндометрия занимают особое место в структуре гинекологической заболеваемости. Высокая распространенность данной патологии, связь с различными нарушениями менструального цикла и эндокринопатиями, риск предраковых изменений и рака эндометрия – все это определяет актуальность проблемы лечения гиперпластических процессов слизистой оболочки матки [1, 3, 5, 6, 8, 9].

За последние десятилетия в связи с развитием молекулярной биологии, биотехнологии и генной инженерии достигнут значительный прогресс в исследовании механизмов управления экспрессией генов, задействованных в физиологических и патологических процессах человеческого организма [4, 7, 11]. Изучение молекулярных механизмов развития гиперпластических процессов является одной из самых динамично развивающихся областей молекулярной медицины. Понимание ключевых молекулярных звеньев патогенеза пролиферативных заболеваний в дальнейшем может

способствовать формированию базовых критериев для создания лекарственных препаратов, оказывающих целенаправленное воздействие на патологически измененные клетки-мишени [10]. Принимая во внимание недостаточную эффективность гормонального лечения гиперплазии эндометрия у отдельных больных, а также противопоказания к применению, особый интерес представляют изменения в эндометрии. В связи с этим важным является изучение молекулярных механизмов развития гиперплазии эндометрия.

Цель работы – изучение активности металлопротеиназ и их ингибиторов у больных с гиперплазией эндометрия.

Материалы и методы исследования

Обследовано 38 женщин в возрасте от 22 до 52 лет (средний возраст $38,6 \pm 1,3$ года), обратившихся первично в Центр женского здоровья 2 клиники Ташкентской медицинской академии. Слепым рандомизированным методом пациентки были разделены на 2 группы (гр.). В 1 группу включили 18 женщин

с железисто-кистозной гиперплазией эндометрия (ЖКГ), 2 гр. – 20 пациенток с гиперплазией эндометрия (ГЭ). Из анамнеза установлено, что в подавляющем большинстве случаев – у 74 (93,7%) обследованных – ГЭ носила рецидивирующий характер, число ранее проведенных диагностических выскабливаний колебалось от 1 до 4 и в среднем составило $2,1 \pm 0,22$ раза. 5 (6,3%) случаев составили женщины с впервые выявленной простой ГЭ. Контрольную группу составили 20 пациенток, которым проводили диагностическое выскабливание эндометрия по поводу бесплодия или невынашивания беременности.

От каждой обследованной пациентки было получено информированное согласие на проведение исследования и лечения.

Всем женщинам было проведено общеклиническое и гинекологическое обследование, ультразвукография органов малого таза. Для гистологического исследования, а также проведения биохимических анализов проводили диагностическое выскабливание эндометрия.

Гинекологическое обследование проводили по общепринятой методике, при этом обращали внимание на состояние слизистой вульвы и влагалища, оценивали размер формы шейки матки и состояние эпителиального покрова экзоцервикса. Образцы тканей после диагностического выскабливания эндометрия в количестве 0,5 мл гомогенизировали в гомогенизаторе типа Поттера в охлажденном $\pm 4,0^\circ\text{C}$ 0,05 М Трис-НСI буфере (рН 8,0), 0,02 М ЭДТА. После центрифугирования в течение 10 мин на центрифуге Д-24Т (Германия) при 9000g в надосадочной жидкости определяли растворимые формы исследуемых металлопротеиназ – MMP-2, MMP-9 и их ингибиторов – TIMP-1 и TIMP-2 с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием стандартных тест-систем фирмы Quantihine, R@D Systems, США. Измерение оптической плотности производили с помощью компьютеризованного иммуноферментного анализатора AT-858 (LTD, Китай) при длине волны 450 нм. Концентрацию исследуемых показателей в лизатах выражали в нанограммах на 1 мг общего белка (нг/мг белка), который определяли по методу О.Н. Lowry et al. (1951). Построение калибровочного графика и расчет концентраций исследуемых показателей MMP-2, MMP-9, TIMP-1 и TIMP-2 производили по уровням линейной регрессии в логарифмических координатах.

Анализ содержания измеренных показателей оценивали по изменению соотношения свободных форм MMP к тканевым ингибиторам (MMP/TIMP), а также по отношению одной формы к другой (MMP-9/MMP-2) и (TIMP-2/ TIMP-1).

Статистическую обработку данных производили по программе «Statistica 7,0». Для оценки межгрупповых различий ($M \pm m$) применяли t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из данных таблицы, активность MMP-2 и MMP-9 в 1,6 и 1,4 раза достоверно повышается у пациентов с железисто-кистозной гиперплазией эндометрия по сравнению с контрольной группой.

Достоверного повышения активности MMP-2 и MMP-9 у больных гиперплазией эндометрия нами не установлено. Повыше-

ние активности MMP-2 и MMP-9 у больных 4 группы составило 31 и 61,4% соответственно по сравнению с контрольной группой.

Изучение содержания ингибиторов матриксных металлопротеиназ показало снижение их содержания во всех исследованных группах. Снижение содержания TIMP-1 и TIMP-2 у больных железисто-кистозной гиперплазией составило 22,4 и 21,4 по сравнению с контрольной группой. Содержание TIMP-1 и TIMP-2 наиболее выражено снижено у больных железисто-кистозной гиперплазией эндометрия, сочетанной с патологией шейки матки, по сравнению с контрольной группой и составило 1,59 и 1,61 раза соответственно. Достоверное снижение содержания TIMP-1 и TIMP-2 по сравнению с контрольной группой также установлено у больных гиперплазией эндометрия, сочетанной с патологией шейки матки, и оно составило 1,36 и 1,31 раза соответственно.

Одновременно установлено при анализе исследуемых показателей MMP и TIMP в тканях слизистой оболочки матки, что они напрямую связаны ($r = 0,78$; $p < 0,01$) с клинико-морфологическими факторами прогноза.

Значительное место в наших исследованиях занимал вопрос связи MMP и TIMP и возможность использования этих маркеров для дифференциальной диагностики и/или мониторинга эффекта лечения. Анализ проведенных исследований показал, что увеличение MMP-2 напрямую коррелировало ($r = 0,77-0,82$; $p < 0,001$) с параметром TIMP-2, MMP-9 с TIMP-1 ($r = 0,72-0,82$; $p < 0,001$) во всех исследуемых группах женщин. О том, что снижение рецепторного контроля TIMP-1 и TIMP-2 является важным патогенетическим фактором усиления MMP протеолитической дегградации внеклеточного матрикса тканей слизистой матки, свидетельствуют данные увеличения интегральных индексных показателей отношений MMP/TIMP. Вместе с тем следует указать на более высокий интегральный показатель MMP-9/MMP-2 в группах женщин с ГЭ по сравнению с группами женщин с железисто-кистозной ГЭ это свидетельствует о преобладании в процессах протеолитической дезинтеграции ВМК MMP-9 над MMP-2. Это, по-видимому, характеризует отличие морфологических и клинических проявлений между сравниваемыми в наших исследованиях группами женщин с ГЭ. Анализ соотношения MMP/TIMP был демонстративно отличимым между исследуемыми группами женщин ГЭ. Это подчеркивает перспективность использования этих интегральных показателей как маркеров для дифференциальной диагностики и прогноза исхода заболевания.

Таким образом, результаты, полученные в наших исследованиях, свидетельствуют о важной роли ММР-2 и ММР-9, TIMP-1 и TIMP-2 в механизмах формирования ГЭ и железисто-кистозной ГЭ. При ГЭ и железисто-кистозной ГЭ протеолитическая активность ММР возрастает, при этом важным фактором выступает более выраженное снижение тормозящего влияния их специфических тканевых ингибиторов – TIMP-1 и TIMP-2. Выявленная статистически значимая корреляционная зависимость показателей ММР и TIMP, а также их соотношение в зависимости от формы ГЭ – железисто-кистозной с клинико-морфологическими особенностями свидетельствуют о возможности использования этих показателей как маркеров дифференциальной диагностики между группами женщин с железисто-кистозной ГЭ и ГЭ, без патологии шейки матки.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать заключение, что ГЭ сопровождается повышением ММР и угнетением их тканевых ингибиторов TIMP. Степень структурной деградации ВМК при железисто-кистозной ГЭ выше по сравнению с простой атипичной ГЭ. Структурная деградация ВМК, обусловлена активацией ММР-2 и ММР-9, угнетением TIMP-1 и TIMP-2. Это позволяет дифференцированно подходить к формированию групп риска и прогнозировать исход заболевания, оценить пролиферативные процессы в эндометрии, тем самым избрав адекватную тактику лечения, направленную на предотвращение развития неопластической трансформации слизистой оболочки тканей эндометрия у женщин в зависимости от формы.

Выводы

Дисфункциональные маточные кровотечения, являющиеся наиболее частым клиническим проявлением гиперпластических процессов эндометрия, обусловлены изменением экспрессии в эндометрии протеолитических ферментов экстрацеллюлярного матрикса – матриксных металлопротеиназ (ММР-1, ММР-9) и снижением экспрессии и содержания их естественного тканевого ингибитора (TIMP-1), повышением – TIMP-2.

Список литературы

1. Ашрафян Л.А., Новикова Е.Г. Гинекологические аспекты в тенденциях заболеваемости и смертности от рака органов репродуктивной системы // Журнал акушерских и женских болезней. – 2001. – Т. XLX. – Вып. 1. – С. 27–33.
2. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. – СПб.: Наука. 2000. – 119 с.
3. Денисова Н.С. Значение агониста GnRH бусерелина-депо в терапии больных гиперпластическими процессами эндометрия в пременопаузальном периоде // Журнал Российского Общества Акушеров-гинекологов. – 2006. – № 2. – С. 32–33.
4. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. – М.: Изд-во Димитрейд График Групп. – 2005. – 348 с.

5. Краснова Н.В., Хасанова И.Г. Характеристика социально-гигиенических и патогенетических факторов риска возникновения патологии эндометрия // Медико-биологические проблемы: Сб. научных трудов. – Кемерово-Москва, 2002. – № 10. – С. 37–40.
6. Ларэйн Дж. Злокачественные опухоли тела матки. В кн.: Гинекология по Эмилио Новаку / под ред. Дж. Берека, И. Адаши, П. Хиллард: пер. с англ. – М.: Практика, 2002. – С. 665–669.
7. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. – М.: Медицина. 2006. – 384 с.
8. Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В. Применение марвелона в пролонгированном режиме в качестве противорецидивной терапии гиперплазии эндометрия // Акуш. и гин. – 2007. – № 1. – С. 53–57.
9. Топольская И.В. Дифференцированная гормональная терапия гиперпластических процессов эндометрия у больных с метаболическим синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 21 с.
10. Унанян А.Л. Эндометриоз тела матки и яичников: новые аспекты патогенеза, клиники и лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 21 с.
11. Фаллер Д.М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей: пер. с англ. – М.: Изд-во БИНОМ, 2006. – 256 с.

References

1. Ashrafjan L.A., Novikova E.G. Ginekologicheskie aspekty v tendencijah zaboljevaemosti i smertnosti ot raka organov reproduktivnoj sistemy // Zhurnal akusherskih i zhenskikh boleznej. 2001. T. XLX. Vyp. 1. pp. 27–33.
2. Bershtejn L.M. Gormonal nyj kancerogenez. SPb.: Nauka. 2000. 119 p.
3. Denisova N.S. Znachenie agonista GnRG buserelina-depo v terapii bol nyh giperplasticheskimi processami jendometrija v premenopauzal nom periode // Zhurnal Rossijskogo Obshestva Akusherov-ginekologov. 2006. no. 2. pp. 32–33.
4. Kiselev V.I., Ljashenko A.A. Molekuljarnye mehanizmy reguljacii giperplasticheskix processov. M.: Izd-vo Dimitrejd Grafik Grupp. 2005. 348 p.
5. Krasnova N.V., Hasanova I.G. Harakteristika social no-gigienicheskix i patogeneticheskix faktorov riska voznikovenija patologii jendometrija // Mediko-biologicheskie problemy: Sb. nauchnyh trudov. Kemerovo-Moskva, 2002. no. 10. pp. 37–40.
6. Larjejn Dzh. Zlokachestvennye opuholi tela matki. V kn.: Ginekologija po Jemilju Novaku / pod red. Dzh. Bereka, I. Adashi, P. Hillard: per. s angl. M.: Praktika, 2002. pp. 665–669.
7. Pal cev M.A., Kvetnoj I.M. Rukovodstvo po nejroimmunojendokrinologii. M.: Medicina. 2006. 384 p.
8. Podzolkova N.M., Kuznecova I.V. Primenenie marvelona v prolongirovannom rezhime v kachestve protivorecidivnoj terapii giperplazii jendometrija // Akush. i gin. 2007. no. 1. pp. 53–57.
9. Topol skaja I.V. Differencirovannaja gormonal naja terapija giperplasticheskix processov jendometrija u bol nyh s metaboličeskim sindromom: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2002. 21 p.
10. Unanjan A.L. Jendometrioz tela matki i jaichnikov: novye aspekty patogeneza, kliniki i lechenija: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2007. 21 p.
11. Faller D.M., Shilds D. Molekuljarnaja biologija kletki. Rukovodstvo dlja vrachej: per. s angl. M.: Izd-vo BINOM, 2006. 256 p.

Рецензенты:

Алиева Д.А., д.м.н., заведующая научно-консультативной поликлиникой «Семья и брак», РСНПМЦАиГ, г. Ташкент;
Иноятова Ф.Х., д.б.н., профессор кафедры медицинской и биологической химии, Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент.