

Металлопротеиназы, сосудистые факторы и молекулы адгезии у пациенток с эндометриоидными кистами яичников и недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Е. М. Алексанова, В. А. Аксененко

Ставропольский государственный медицинский университет

Цель исследования: определение роли недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) в прогрессировании эндометриоидных кист яичников (ЭКЯ); расширение представлений о патогенезе ЭКЯ с определением уровней васкулоэндотелиального фактора роста А (VEGF-A), его растворимого рецептора 1 (sVEGF-R1), матриксных металлопротеиназ (MMP-2 и MMP-9), тканевого ингибитора металлопротеиназы 2 (TIMP-2), растворимых межклеточных (sICAM-1) и внутрисосудистых (sVCAM-1) молекул адгезии.

Материалы и методы. В исследование включили 100 женщин: основная группа — 35 пациенток с ЭКЯ и с шестью и более признаками НДСТ; группа сравнения — 35 женщин с ЭКЯ и с пятью и менее признаками НДСТ; контрольная группа — 30 здоровых женщин репродуктивного возраста без ЭКЯ и НДСТ. Всем участницам определяли уровни VEGF-A, sVEGF-R1, MMP-2 и MMP-9, TIMP-2, sICAM-1 и sVCAM-1 в перитонеальной жидкости (ПЖ).

Результаты. У пациенток с ЭКЯ и НДСТ выявлено увеличение по сравнению с показателями в группах сравнения и контроля уровней sVEGF-R1 (в 2,4 и в 5,1 раза соответственно) и VEGF-A (в 1,2 и 1,8 раза соответственно), тогда как концентрация sICAM-1, участвующей в реализации процессов апоптоза, при ЭКЯ, вне зависимости от наличия НДСТ, была снижена. Значимых различий между группами по содержанию sVCAM-1 не обнаружено. Наблюдала возрастание активности MMP в ПЖ у пациенток с ЭКЯ, особенно выраженное при НДСТ. Обращает на себя внимание уменьшение содержания TIMP-2 в ПЖ при ЭКЯ, что следует рассматривать как одно из условий для инвазии эндометриоидных гетеротопий.

Заключение. Рост уровней MMP, участвующих в разрушении межклеточного матрикса, при одновременном снижении апоптоза в ПЖ и повышение концентрации sVEGF-R1, усиливающего ангиогенез, могут быть причиной большей инвазивности клеток эктопического эндометрия у пациенток с ЭКЯ в сочетании с НДСТ.

Ключевые слова: эндометриоидные кисты яичников, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, матриксные металлопротеиназы, факторы сосудистого роста, молекулы адгезии.

Metalloproteinases, Vascular Factors and Adhesion Molecules in Patients with Ovarian Endometriomas and Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia

Е. М. Alexanova, V. А. Aksenenko

Stavropol State Medical University

Study Objectives: 1) To determine the role of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) in the progression of ovarian endometriomas (OE); 2) to identify new pathogenic pathways underlying endometriosis; and 3) to measure levels of vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), its soluble receptor 1 (sVEGF-R1), matrix metalloproteinases (MMP 2 and MMP 9), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 2 (TIMP-2), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) in patients with OE, depending on the presence of UCTD.

Materials and Methods: The study involved 100 women: The main group included 35 patients with OE who had six or more characteristics of UCTD. The comparator group included 35 women with OE who had five or less characteristics of UCTD. The control group consisted of 30 healthy women of reproductive age who did not have OE or UCTD. VEGF-A, sVEGF-R1, MMP-2, MMP-9, TIMP-2, sICAM-1, and sVCAM-1 levels were measured in peritoneal fluid (PF) all the participants.

Study Results: Patients with OE and UCTD had higher levels of sVEGF-R1 (2.4- and 5.1-fold higher, respectively) and VEGF-A (1.2- and 1.8-fold higher, respectively) than women in the comparator and control groups. However, levels of sICAM-1, which is involved in apoptosis, were lower in women with OE, irrespective of the presence of UCTD. Levels of sVCAM-1 did not significantly differ between the study groups. All patients with OE showed increased activity of MMP in PF; in women with UCTD this increase was particularly marked. Notably, patients with OE had lower levels of TIMP-2 in PF, which can be considered a prerequisite for the invasion of endometrioid heterotopic elements.

Conclusion: Elevated levels of MMP that contribute to the destruction of the intercellular matrix associated with reduced apoptosis in PF may explain the higher invasiveness of ectopic endometrial cells in patients with OE and UCTD.

Keywords: ovarian endometriomas, undifferentiated connective tissue dysplasia, matrix metalloproteinases, vascular growth factors, adhesion molecules.

Среди поражений половой системы женщины эндометриоидные кисты яичников (ЭКЯ) занимают второе место по частоте встречаемости [1, 9]. Эндометриоз яичников

нередко приводит к нарушению репродуктивной функции [3, 10, 12]. Даже после адекватного двухэтапного хирургического и гормонального лечения часто наблюдаются рецидивы

Аксененко Виктор Алексеевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО СтГМУ Минздрава России. 355100, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. E-mail: aksenenko_@mail.ru

Алексанова Екатерина Мильтиадовна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО СтГМУ Минздрава России. 355100, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. E-mail: alexanova@mail.ru

заболевания [1, 6, 13]. Таким образом, в настоящее время проблема ЭКЯ остается актуальной.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных различным аспектам патогенеза и терапии эндометриоза, до сих пор до конца не выяснены многие механизмы, лежащие в основе его возникновения и прогрессирования [4, 13, 16].

В последние годы большое внимание уделяется проблеме недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), что связано с высокой распространенностью ее в популяции. По данным разных авторов, частота встречаемости НДСТ колеблется от 20% до 80% [7, 11].

НДСТ — генетически детерминированное нарушение развития соединительной ткани, приводящее к изменению ее структуры и функций и реализующееся в клиническом многообразии фенотипических признаков и органных проявлений. Она приводит к нарушению иммунитета, способствует прогрессированию патологических изменений внутренних органов. Результаты многочисленных исследований последних лет подтверждают значимость НДСТ и в развитии гинекологических заболеваний [2, 5, 7, 18].

В настоящее время имеются работы, свидетельствующие о важной роли факторов сосудистого роста, матричных металлопротеиназ (MMP-2 и MMP-9), молекул адгезии в формировании генитального эндометриоза [4, 8, 14–17, 19]. Однако в доступной литературе нами не найдена информация о клинической значимости сопутствующей НДСТ и изменениях уровней факторов сосудистого роста, MMP, молекул адгезии у пациенток с ЭКЯ.

Цель исследования: определение роли НДСТ в прогрессировании ЭКЯ; расширение представлений о патогенезе ЭКЯ с определением уровней васкулоэндотелиального фактора роста А (VEGF-A), его растворимого рецептора 1 (sVEGF-R1), MMP-2 и MMP-9, тканевого ингибитора металлопротеиназы 2 (TIMP-2), растворимых межклеточных (sICAM-1) и внутрисосудистых (sVCAM-1) молекул адгезии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 100 женщин, госпитализированных в гинекологическое отделение ГБУЗ «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр» в 2008–2012 гг. Основную группу составили 35 пациенток с ЭКЯ, у которых было выявлено шесть и более фенотипических признаков НДСТ, группу сравнения — 35 женщин с ЭКЯ и с пятью и менее признаками НДСТ (согласно международной фено-

типической шкале М. J. Glesby признаки в количестве менее шести не являются основой для диагноза НДСТ). В контрольную группу вошли 30 здоровых женщин репродуктивного возраста без ЭКЯ и НДСТ, поступивших для выполнения хирургической стерилизации.

В перитонеальной жидкости (ПЖ) всех участниц определяли уровни VEGF-A, sVEGF-R1, sICAM-1, sVCAM-1, MMP-2, MMP-9 и TIMP-2. Для исследования внешнего фенотипа применяли модифицированную фенотипическую карту с 63 показателями. Оценку степени тяжести НДСТ осуществляли по международной фенотипической шкале М. J. Glesby. Женщинам всех групп проведены клиникалабораторное и инструментальное обследования, лечебно-диагностическая лапароскопия. Диагноз ЭКЯ подтвержден гистологически.

Концентрацию VEGF-A в ПЖ измеряли методом твердофазного ИФА с использованием наборов Bioscience (США — Австрия), уровни sVEGF-R1, sICAM-1, sVCAM-1 и MMP-9 — с применением наборов Bender MedSystems (Австрия), содержание MMP-2 и TIMP-2 — с помощью наборов R&D Systems (США) согласно прилагаемым к ним методикам.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США), серийный номер — AXAR306F596204FA-J. В соответствии с целями и задачами исследования, а также с учетом специфики анализируемых переменных выполняли: расчет элементарных показателей — средних значений (M), ошибки средних (m), долей (%), стандартной ошибки долей (N); сравнение количественных данных с использованием непараметрического критерия Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При определении содержания фактора сосудистого роста и его рецептора в ПЖ установлено, что у пациенток группы сравнения уровень VEGF-A значимо не отличался от такового у здоровых женщин, а показатель sVEGF-R1 был выше, чем в контроле ($p = 0,001$) (табл. 1). У участниц основной группы наблюдали значимое увеличение концентрации sVEGF-R1 относительно ее значений у пациенток группы сравнения и здоровых женщин (см. табл. 1). Эти данные согласуются с результатами аналогичных исследований [15].

В ПЖ при ЭКЯ, независимо от наличия НДСТ, имели место значительное повышение содержания MMP-9 и снижение уровня TIMP-2 ($p = 0,001$). У пациенток группы сравнения содержание MMP-2 значимо не отличалось от такового

Таблица 1

Уровни васкулоэндотелиального фактора роста А и его растворимого рецептора 1 в перитонеальной жидкости обследованных женщин (M ± m), пкг/мл

Показатели	Группа контроля, n = 30 (1)	Основная группа, n = 35 (2)	Группа сравнения, n = 35 (3)
Васкулоэндотелиальный фактор роста А	166,30 ± 17,40 $p_{1-2} = 0,028$ $p_{1-3} = 0,138$	308,60 ± 60,90 $p_{2-3} = 0,512$	254,10 ± 55,90
Растворимый рецептор 1 васкулоэндотелиального фактора роста А	1,35 ± 0,27 $p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$	6,89 ± 0,51 $p_{2-3} = 0,001$	2,93 ± 0,37

Примечание. В таблицах 1–3: группа контроля — здоровые женщины репродуктивного возраста без эндометриондных кист яичников (ЭКЯ) и недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ); основная группа — пациентки с ЭКЯ и с шестью и более признаками НДСТ; группа сравнения — женщины с ЭКЯ и с пятью и менее признаками НДСТ.

Таблица 2

Уровни матричных металлопротеиназ 2 и 9 и тканевого ингибитора металлопротеиназы 2 в перитонеальной жидкости обследованных женщин ($M \pm m$), пкг/мл

Показатели	Группа контроля, n = 30 (1)	Основная группа, n = 35 (2)	Группа сравнения, n = 35 (3)
Матриксная металлопротеиназа 2	27,41 ± 5,83 p ₁₋₂ = 0,050 p ₁₋₃ = 0,718	41,00 ± 4,01 p ₂₋₃ = 0,006	24,84 ± 4,01
Матриксная металлопротеиназа 9	31,26 ± 6,24 p ₁₋₂ = 0,001 p ₁₋₃ = 0,001	130,00 ± 25,74 p ₂₋₃ = 0,199	92,90 ± 12,46
Тканевой ингибитор металлопротеиназы 2	245,70 ± 11,63 p ₁₋₂ = 0,001 p ₁₋₃ = 0,001	111,30 ± 22,43 p ₂₋₃ = 0,038	144,90 ± 17,70

Таблица 3

Уровни растворимых молекул адгезии в перитонеальной жидкости обследованных женщин ($M \pm m$), пкг/мл

Показатели	Группа контроля, n = 30 (1)	Основная группа, n = 35 (2)	Группа сравнения, n = 35 (3)
Растворимые межклеточные молекулы адгезии 1	192,70 ± 9,39 p ₁₋₂ = 0,025 p ₁₋₃ = 0,001	161,50 ± 9,69 p ₂₋₃ = 0,166	145,80 ± 5,62
Растворимые внутрисосудистые молекулы адгезии 1	981,20 ± 98,40 p ₁₋₂ = 0,435 p ₁₋₃ = 0,928	888,20 ± 69,85 p ₂₋₃ = 0,327	992,50 ± 79,38

у здоровых женщин. У женщин основной группы концентрация MMP-2 была существенно выше, а TIMP-2 — ниже, чем у участниц групп сравнения и контроля ($p < 0,05$) (табл. 2). Таким образом, результаты не противоречат данным аналогичных исследований [17].

Согласно полученным данным, в ПЖ женщин с ЭКЯ, вне зависимости от наличия НДСТ, уровень sICAM-1 был достоверно ниже, чем у здоровых женщин, тогда как значимых различий между группами по содержанию sVCAM-1 не выявлено (табл. 3).

Подтверждением повышенной проангиогенной активности ПЖ у женщин с ЭКЯ и НДСТ является выявленное увеличение по сравнению с показателями участниц групп сравнения и контроля уровней sVEGF-R1 (в 2,4 и в 5,1 раза соответственно, в обоих случаях $p = 0,001$) и VEGF-A (в 1,2 ($p > 0,05$) и 1,8 раза ($p < 0,05$) соответственно).

У пациенток с ЭКЯ наблюдается возрастание активности MMP-9 в ПЖ, особенно выраженное при НДСТ: ее концентрация в основной группе превышала показатели в группах сравнения и контроля в 1,4 и 4,2 раза соответственно. Содержание MMP-2 в ПЖ участниц основной группы было в 1,6 раза выше, чем у пациенток группы сравнения, и в 1,5 раза выше, чем у здоровых женщин. Обращает на себя внимание статистически значимое уменьшение содержания TIMP-2 в ПЖ при ЭКЯ, что следует рассматривать как одно из условий инвазии эндометриодных гетеротопий. При этом при НДСТ уровень TIMP-2 в ПЖ был в 1,3 раза ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). В то же время концентрация sICAM-1, участвующих в реализации процессов апоптоза, в ПЖ пациенток с ЭКЯ была значимо снижена по сравнению с таковой у здоровых женщин. Таким образом, рост уровней MMP, принимающих участие в разрушении межклеточного

матрикса, при одновременном снижении апоптоза в ПЖ и активации ангиогенеза может быть причиной большей инвазивности клеток эктопического эндометрия при НДСТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя представленные данные, можно утверждать, что у пациенток с эндометриодными кистами яичников (ЭКЯ) сопутствующая недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) должна рассматриваться как фактор риска более агрессивного течения заболевания, что подтверждается значимым увеличением у таких пациенток уровней матричных металлопротеиназ 9 и 2, разрушающих внеклеточный матрикс, при одновременном снижении содержания тканевого ингибитора металлопротеиназы 2, создающем условия для инвазии эндометриодных гетеротопий. Вместе с тем повышение уровня усиливающего ангиогенез растворимого рецептора 1 васкулоэндотелиального фактора роста А свидетельствует о прогрессирующем течении заболевания.

Практические рекомендации:

- необходимо выявлять признаки НДСТ у всех пациенток с ЭКЯ как дополнительный критерий активности эндометриодного процесса;
- при их наличии патогенетически обоснованным является назначение в качестве длительной противорецидивной терапии препаратов с антиангиогенными свойствами (диенгест).

Углубленное изучение особенностей патогенеза различных форм эндометриоза у пациенток с сопутствующей НДСТ, возможно, позволит разработать качественно новые, патогенетически обоснованные алгоритмы ведения этой когорты больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л. В., Кулаков В. И., Андреева Е. Н. Эндометриозы: руководство для врачей. М., 2006. 416 с.
2. Баранов В. С. Эндометриоз как проблема системной генетики // Журн. акушерства и женских болезней. 2013. Т. XIII. № 1. С. 71–78.
3. Богуславская Д. В., Lebovič D. I. Эндометриоз и бесплодие // Пробл. репродукции. 2011. Т. 17. № 2. С. 69–74.
4. Брусницина В. Ю. Генетический полиморфизм и эндометриоз // Вестн. Уральской мед. акад. науки. 2009. № 4. С. 7–10.
5. Верещагина Г. Н. Системная дисплазия соединительной ткани. Методическое пособие для врачей. Новосибирск, 2008. С. 35.
6. Геворкян М. А. Профилактика рецидива наружного генитального эндометриоза // Пробл. репродукции. 2008. Т. 14. № 1. С. 78–80.
7. Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. 701 с.
8. Качалина Т. С. Особенности иммунного и гормонального статуса больных наружным генитальным эндометриозом в сочетании с гипотиреозом // Современ. технологии в медицине. 2010. № 4. С. 73–76.
9. Линде В. А., Татарова Н. А., Лебедева Н. Е., Гришанина О. И. Эпидемиологические аспекты генитального эндометриоза // Пробл. репродукции. 2008. Т. 14. № 3. С. 68–72.
10. Нажмутдинова Д. К., Матчанова Н. П. Методические подходы к диагностике рецидива после операции по поводу эндометриоза яичников // Врач-аспирант. 2010. Т. 39. № 2. С. 66–72.
11. Нечаева Г. И., Викторова И. А., Друк И. В. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями // Врач. 2006. Т. 1. № 3. С. 19–23.
12. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б. Эндометриоз: лечить или не лечить, а если да, то чем? // Фарматека. 2009. № 9. С. 64–67.
13. Шорохова М. А., Бурлев В. А., Самойлова Т. Е. Патогенетическое обоснование современных принципов лечения больных с эндометриозом: за и против // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2008. Т. 8. № 4. С. 23–30.
14. Barcz E. Peritoneal cytokines and adhesion formation in endometriosis: an inverse association with vascular endothelial growth factor concentration // Fertil. Steril. 2012. Vol. 97. N 6. P. 1380–1386.
15. Bilotas M. Effect of vascular endothelial growth factor and interleukin-1beta on apoptosis in endometrial cell cultures from patients with endometriosis and controls // J. Reprod. Immunol. 2010. Vol. 84. N 2. P. 193–198.
16. Hey-Cunningham A. J. Angiogenesis, lymphangiogenesis and neurogenesis in endometriosis // Front. Biosci. 2013. Vol. 1. N 5. P. 1033–1056.
17. Pino M. Association between MMP1 and MMP9 activities and ICAM1 cleavage induced by tumor necrosis factor in stromal cell cultures from eutopic endometria of women with endometriosis // Reproduction. 2009. Vol. 138. N 5. P. 837–847.
18. Pyeritz R. E. Small molecule for a large disease // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. N 26. P. 2829–2831.
19. Wang Y. Q. Role of epidermal growth factor signaling system in the pathogenesis of endometriosis under estrogen deprivation conditions // Zhonghua Fu Chan KeZaZhi. 2013. Vol. 48. N 6. P. 447–452. **D**

Библиографическая ссылка:

Алексанова Е. М., Аксененко В. А. Металлопротеиназы, сосудистые факторы и молекулы адгезии у пациенток с эндометриоидными кистами яичников и недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология. 2015. № 14 (115). С. 28–31.