

УДК 618.14-006.5-018.2:612.014.1/.018:616-091.8

ДЕМИНА Т.Н., ЧАЙКА К.В., ЖИХАРСКИЙ Р.В.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОГЕСТЕРОНА НА ПРОЦЕССЫ АПОПТОЗА В МИОМАТОЗНЫХ УЗЛАХ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Резюме. Цель: уточнение отдельных звеньев патогенеза лейомиомы матки путем сравнительного изучения рецепторного аппарата и факторов апоптоза миоматозных узлов в простом и пролиферирующем варианте опухоли, а также выявления взаимосвязи данных показателей.

Материалы и методы. Проведено проспективное обследование 150 небеременных женщин репродуктивного возраста с наличием лейомиомы матки больших размеров, которые были стратифицированы в группы А1 (n = 85) и А2 (n = 65) по признаку внутриопухолевого кровотока (диффузный и периферический).

Результаты исследований. Установлено, что формирование лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста происходит в условиях выраженного йододефицита, дисфункции щитовидной железы и повышения уровня пролактина. Выявлено, что в лейомиоме с диффузным внутриопухолевым кровотоком отношение прогестероновых рецепторов к эстрогеновым в 2,5 раза выше, чем в опухоли с периферическим кровотоком ($p < 0,01$). Доказано, что в миоматозных узлах с диффузным типом кровоснабжения индекс выживаемости клеток *Bcl-2/Bax* в 2 раза выше, чем в узлах с периферическим типом кровотока ($p < 0,01$). Установлена положительная корреляционная взаимосвязь между показателем экспрессии рецепторов к прогестерону и индексом выживаемости клеток *Bcl-2/Bax* в миоматозном узле ($R = 0,49$, $p = 0,0004$), что доказывает прямое влияние прогестерона на снижение процессов апоптоза в опухоли.

Выводы. Доказано, что прогестерон, связываясь со своими специфическими рецепторами, приводит к индукции экспрессии *Bcl-2*, блокирующего апоптоз, тем самым увеличивает интервал жизни клетки и способствует росту миоматозных узлов.

Ключевые слова: лейомиома матки, внутриопухолевый кровоток, апоптоз, рецепторы к прогестерону, рецепторы к эстрогенам.

Лейомиома матки является одним из самых распространенных заболеваний у женщин. Статистика свидетельствует, что частота встречаемости миомы матки составляет 12–25 % от всех гинекологических заболеваний и достигает максимальных значений в позднем репродуктивном и пременопаузальном возрасте [1, 2, 8]. В последние годы настораживает рост данной патологии среди женщин репродуктивного возраста. По данным Е.М. Вихляевой [1], миома матки чаще всего выявляется в возрасте 32–33 лет. У женщин моложе 20–30 лет миома матки встречается в 0,9–1,5 % случаев [1, 5, 6]. Среди клинических симптомов миомы матки ведущими являются нарушение менструального цикла с повышенной кровопотерей и, как следствие, анемией, привычное невынашивание беременности, бесплодие, снижение фертильности при вспомогательных репродуктивных технологиях [3, 5, 6, 13].

Несмотря на результаты многочисленных исследований, до сих пор не существует общепризнанного мнения в отношении патогенеза миомы матки. На

современном этапе развития медицины в последние два десятилетия появились новые взгляды на развитие опухолевого процесса матки. Существовавшая ранее эндокринная теория объясняла рост и развитие опухолевого процесса матки наличием гиперэстрогении, как системной, так и в области узлов миомы [8]. Однако в настоящее время появились литературные сообщения о том, что прогестерон — ведущий гормон, который стимулирует рост миомы, а эстрогены являются гормонами-синергистами [9–11, 14].

Известно, что при развитии опухолевого процесса снижается интенсивность апоптоза, связанная с повышенной экспрессией белков семейства фактора некроза опухоли (*Bax*, *Bcl-2*). Белку *Bcl-2* как ингибитору этого процесса отводится ключевая роль в регуляции апоптоза, *Bax* определяет скорость процесса апоптоза [12, 15, 16].

© Демина Т.Н., Чайка К.В., Жихарский Р.В., 2013

© «Медико-социальные проблемы семьи», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

Предполагается, что прогестерон в отличие от эстрогенов играет важную роль в экспрессии ингибитора апоптоза Bcl-2 в ткани миомы. Иммуногистохимические исследования выявили более высокое содержание Bcl-2 в лейомиоме по сравнению с окружающим миометрием [16, 17].

В то же время в исследовании *in vitro* обработка культуры клеток лейомиомы прогестероном вызывала стремительное увеличение экспрессии Bcl-2, а добавление эстрадиола привело к незначительному повышению экспрессии этого протоонкогена [11, 16, 18]. Исходя из этого, можно предположить, что прогестерон участвует в росте лейомиомы посредством индукции экспрессии Bcl-2, блокирующего апоптоз, и тем самым увеличивает интервал жизни клетки [17, 18].

Актуальным также остается вопрос об отличиях процессов апоптоза в пролиферирующем и простом типах лейомиомы матки.

Целью настоящего исследования явилось уточнение отдельных звеньев патогенеза лейомиомы матки путем сравнительного изучения рецепторного аппарата и факторов апоптоза миоматозных узлов в простом и пролиферирующем варианте опухоли, а также выявления взаимосвязи данных показателей.

Материалы и методы

Клиническое исследование проводилось на базе Донецкого регионального центра охраны материнства и детства. В течение 2010–2012 гг. проспективно было обследовано 150 небеременных женщин репродуктивного возраста с наличием лейомиомы матки больших размеров (диаметр доминантного миоматозного узла составлял 5 см и более). Всем женщинам, включенным в исследование, было проведено ультразвуковое исследование органов малого таза с использованием трехмерной энергетической доплерометрии внутриопухолевого кровотока. Было выявлено наличие двух типов кровоснабжения лейомиомы: диффузное расположение сосудов в узле, которое соответствовало пролиферирующему типу лейомиомы матки, и периферический ангиогенез, определявший простой тип опухоли. Данный показатель являлся признаком, по которому была проведена стратификация выборки на группы A1 и A2. Группа A1 включала 85 женщин с наличием диффузного внутриопухолевого кровотока и пролиферирующим гистологическим типом лейомиомы матки, группа A2 состояла из 65 пациенток с периферическим типом кровоснабжения лейомиоматозного узла и простым вариантом опухоли. Также была выделена контрольная группа (n = 40) — соматически и гинекологически здоровые небеременные женщины репродуктивного возраста.

После проведения клиничко-лабораторных обследований и предоперационной подготовки всем женщинам с лейомиомой матки была проведена консервативная миомэктомия.

Наряду с оценкой данных анамнеза, жалоб, клинических показателей течения изучаемой патологии женщинам определяли содержание гонадотропного

гормона пролактина, половых стероидных гормонов эстрадиола и прогестерона. Изучение концентрации гормонов производилось радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов фирмы UBI MAGIWEL и Clone Systems (США) по инструкциям фирмы.

Ультразвуковое исследование у пациенток проводили на аппарате GE Voluson-730 Expert (США), оснащенном специализированными трехмерными датчиками: трансвагинальным RJC 5-9 и абдоминальным RAB 4-8L.

Изучение уровня экспрессии рецепторов к эстрогену (РЭ) и прогестерону (ПП) в удаленных миоматозных узлах проводили иммуногистохимическим методом с использованием тест-систем Pakocytomation En Vision (США), HRP (пероксидазы хрена) по инструкциям фирмы. Уровень экспрессии рецепторов определяли при помощи полуколичественного индекса: $IRS = SI \times PP$, где IRS — индекс иммунореактивности, SI — оптическая интенсивность окрашивания, PP — процент позитивно окрашенных ядер.

Исследовали экспрессию факторов апоптоза (Bcl-2 и Bax) иммуногистохимическим методом с использованием мышиных моноклональных антител к Bcl-2 (клон 124, DAKO), Bax (клон 116, DAKO). Визуализацию первичных антител проводили с помощью системы детекции DAKO CSA II Biotin-free Tyramide Signal Amplification System. В качестве субстрата для пероксидазы хрена использовали DAB+ (DAKO). Интерпретацию результатов иммуногистохимического окрашивания с антителами к Bcl-2 и Bax производили с учетом того, что данный маркер имеет цитоплазматический характер окрашивания. Оптическая интенсивность окрашивания определялась субъективно и имела 4 градации: 0 — отсутствие окрашивания, 2 — слабое окрашивание, 4 — окрашивание средней интенсивности, 6 — интенсивное окрашивание. Процент положительно окрашенных клеток колебался от 0 до 100 %.

Все полученные результаты клинических наблюдений и лабораторных исследований были внесены в специально разработанную электронную базу данных. Статистическая обработка данных, математический анализ, построение графиков и диаграмм были выполнены на персональном компьютере Pentium IV, с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.2, фирмы StatSoft Inc. (США).

Нулевые гипотезы отвергались при достигнутом уровне значимости соответствующего статистического критерия $p < 0,05$. Стандартная обработка вариационных рядов включала подсчет медиан (Me), квартильного размаха (25%; 75%), стандартного отклонения (SD). Сравнение эффективности лечения в двух независимых подгруппах осуществляли с помощью непараметрического U-критерия Манна — Уитни (Mann — Whitney, U-test). Сравнительный анализ двух зависимых выборок (до и после лечения) проводили с использованием критерия Вилкоксона (Wilcoxon watched pairs test); ранговый корреляцион-

ный анализ — с использованием критерия Спирмена R (Correlations Spearman).

Сравнение качественных переменных осуществляли путем анализа таблиц сопряженности с использованием точного критерия Фишера и, где было уместно, критерия Пирсона хи-квадрат с поправкой Йетса (2 x 2 Tables Xi/Vi/Phi, Fisher exact).

Результаты исследований и их обсуждение

При проведении первичного статистического анализа было выявлено, что возраст женщин с лейомиомой матки колебался от 18 до 45 лет, в среднем — 31,0 (28,0; 34,0) года. Установлено, что основной процент обследованных пациенток составляли жительницы городской зоны — 114/150 (76 %).

Жалобы на наличие тазовых болей и разнообразные нарушения менструального цикла преобладали в двух изучаемых группах. Ведущими симптомами были учащенное мочеиспускание, запоры, утомляемость, слабость, диспареуния. При этом болевой синдром чаще отмечался у пациенток с единичным миоматозным узлом, а выраженность дизурических расстройств напрямую зависела от размеров миомы и оказывала существенное влияние на семейные взаимоотношения и качество жизни пациенток. Чаще всего боли носили ноющий характер и не были связаны с менструальным циклом. Появление болевого синдрома скорее всего было связано с растяжением висцеральной брюшины, покрывающей матку, а также со сдавлением нервных окончаний в миометрии растущими узлами.

Среди перенесенных экстрагенитальных заболеваний преобладали заболевания лор-органов (хронический тонзиллит — 54 %), щитовидной железы (64 %), сердечно-сосудистой системы (29,33 %), молочных желез (36 %), желудочно-кишечного тракта (51 %), ожирение (39,33 %), анемия (33,33 %).

Выявлен высокий процент гинекологической патологии у женщин с лейомиомой матки: эрозия шейки матки (52,66 %), нарушения менструального цикла (43,33 %), воспалительные изменения придатков матки (40,66 %), бесплодие первичное (27,33 %), бесплодие вторичное (28,66 %).

Ультразвуковое исследование было проведено в динамике всем 150 пациенткам с лейомиомой матки. Оценивались такие показатели, как объем матки, локализация, количество и размеры лейоматозных узлов, их отношение к полости матки. Размеры матки у обследованных больных до операции составили: в группе А1 — 792,0 см³ (588,7; 1016,9 см³), в группе А2 — 685,4 см³ (519,0; 882,0 см³), в контрольной группе — 102,2 (87,9; 121,7 см³), $p < 0,05$.

В подгруппе А1 чаще встречались интерстициальная и субмукозная локализация узлов. При анализе полученных данных выявлено, что у 25,88 % пациенток группы А1 определялась атипичная локализация узлов, тогда как в группе А2 таких случаев не было ($p < 0,0001$). Характер роста узлов в обеих группах также был различен: у пациенток группы А1 в 2 раза чаще наблюдалось интерстициальное расположение узлов с преобладанием центрипетального роста, а субсерозная локализация опухоли выявлялась в 3,5

Таблица 1. Исходные показатели гормонов в сыворотке крови исследуемых подгрупп

Показатели Me (25%; 75%)	Подгруппы женщин			p ¹ p ² p ³
	Группа А1, n = 85	Группа А2, n = 65	Контрольная группа, n = 40	
Эстрадиол, нмоль/л	0,38 (0,23; 0,49)	0,24 (0,18; 0,38)	0,31 (0,23; 0,38)	0,0322 0,1596 0,0021
Прогестерон, нмоль/л	29,8 (21,9; 37,2)	29,6 (21,2; 33,9)	33,1 (26,5; 37,7)	0,0457 0,0062 0,4781
Пролактин, нг/мл	12,5 (10,6; 17,9)	8,8 (5,9; 16,7)	11,4 (9,8; 13,3)	0,0067 0,4781 0,0013
ТТГ, мМЕ/л	3,7 (3,1; 5,1)	3,9 (3,3; 5,6)	1,3 (1,1; 1,6)	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
FT ₃ , нмоль/л	3,8 (3,1; 4,3)	4,6 (3,9; 5,1)	3,4 (2,9; 3,8)	0,0033 < 0,0001 < 0,0001
FT ₄ , нмоль/л	13,1 (11,3; 14,3)	11,7 (9,4; 13,7)	17,1 (16,6; 17,8)	< 0,0001 < 0,0001 0,0026
Йодурия, мкг/л	71,2 (55,9; 87,9)	45,8 (32,8; 67,9)	177,4 (153,1; 203,3)	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001

Примечания: p¹ — сравнение групп А1 и контрольной; p² — сравнение групп А2 и контрольной; p³ — сравнение групп А1 и А2, критерий Краскела — Уоллиса, Манна — Уитни с поправкой Бонферрони.

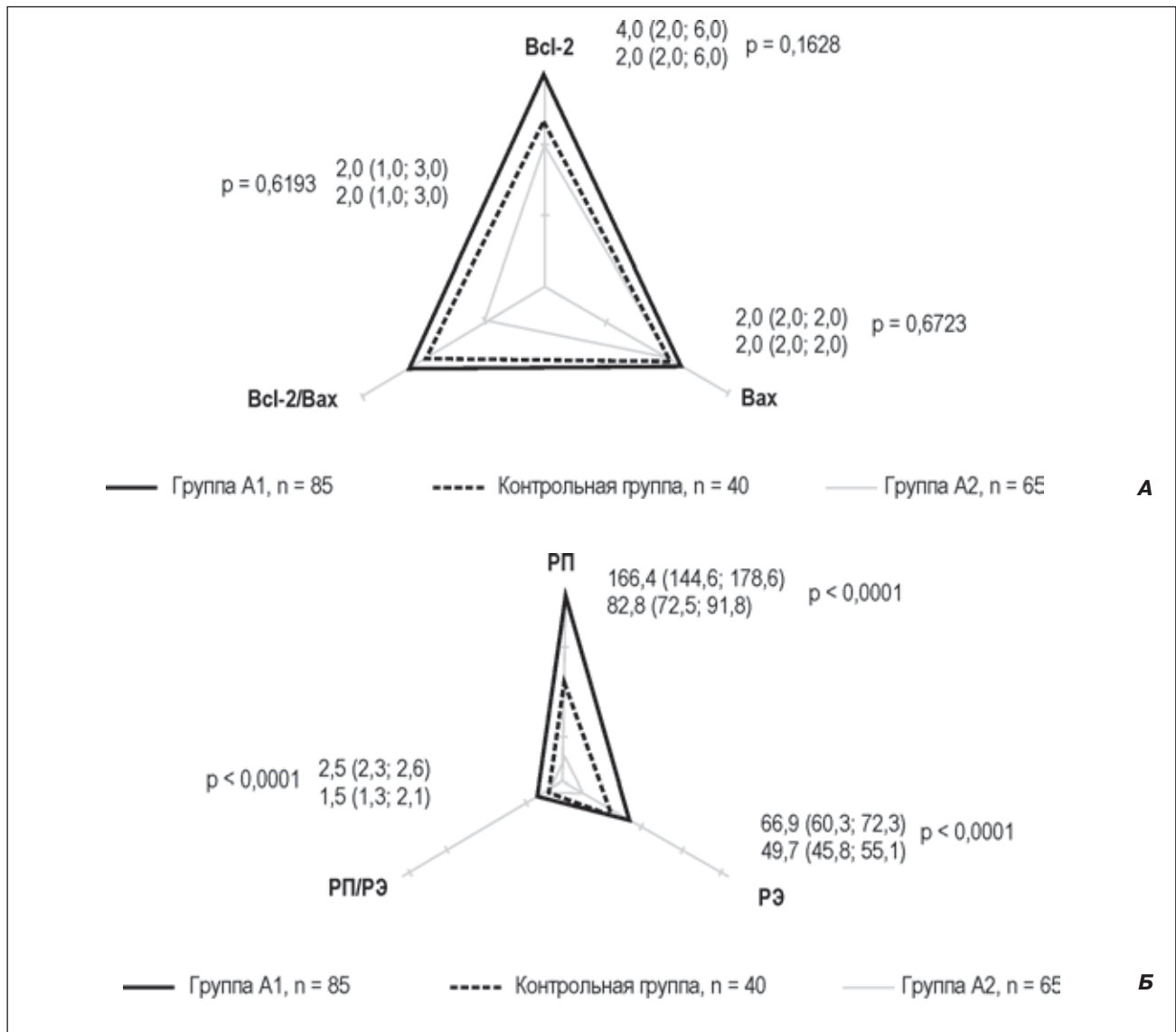


Рисунок 1. Сравнительная характеристика показателей апоптоза (А) и состояния рецепторного аппарата (Б) удаленных миоматозных узлов у пациенток исследуемых групп А1 и А2

раза реже, чем в группе А2 ($p < 0,0001$). Субмукозное расположение миоматозных узлов было выявлено в обеих группах, но в группе А1 они встречались чаще, что подтверждено статистическими исследованиями. Более чем в половине случаев в обеих группах наблюдались пациентки с количеством узлов от 2 до 5, однако 10 и более узлов регистрировалось у пациенток с диффузным видом кровотока в миоматозных узлах.

Состояние гормонального статуса при лейомиоме матки у женщин репродуктивного возраста до проведения оперативного вмешательства представлено в табл. 1. Анализируя представленные данные, следует отметить, что показатель эстрадиола в группе пациенток с диффузным кровотоком статистически значимо превышал таковой в группе пациенток с периферическим кровотоком ($p = 0,0021$), но не отличался от аналогичного показателя в группе контроля ($p = 0,0322$).

Уровень прогестерона в группах А1 и А2 был идентичным, однако следует отметить, что данный пока-

затель у пациенток группы А2 статистически значимо был меньше, чем у пациенток контрольной группы ($p = 0,0062$).

Исследование содержания пролактина в периферической крови показало, что в группе А1 он был выше, чем уровень содержания у пациенток группы А2 и контрольной, что подтверждено статистически ($p = 0,0067$, $p = 0,0013$).

Особый интерес представляют показатели функции щитовидной железы в исследуемых группах пациенток с лейомиомой матки и различным характером кровотока в миоматозных узлах. Согласно полученным данным, уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови у таких женщин превышал почти в 3 раза аналогичный показатель у пациенток контрольной группы. Между группами показатель тиреотропного гормона также был различен, что подтверждалось данными статистического анализа.

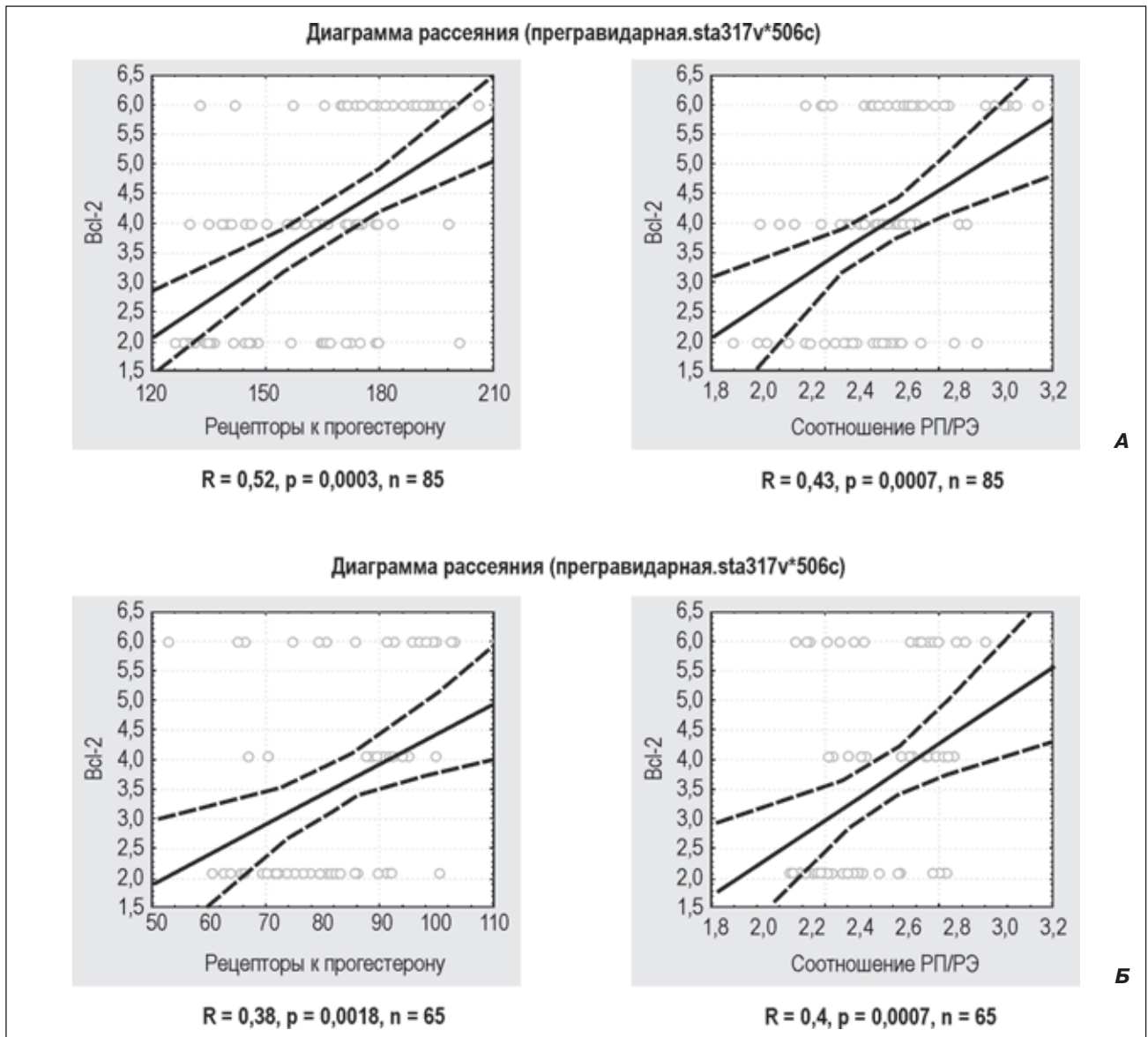


Рисунок 2. Взаимосвязь показателей ингибитора апоптоза Bcl-2 с уровнем экспрессии рецепторов к прогестерону у женщин групп А1 (А) и А2 (Б)

Уровень свободной фракции трийодтиронина (Т3) в сыворотке крови имел статистически значимые различия в сравниваемых группах женщин: в группе А1 концентрация данного гормона определялась меньшей величиной, чем в группе А2 ($p < 0,0001$), но большей, чем у пациенток контрольной группы ($p = 0,0003$).

Показатель свободной фракции тироксина у женщин с лейомиомой матки был статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,0001$), а в группе А2 гормональная функция щитовидной железы была максимально снижена.

Показатели йодурии во всех исследуемых группах были следующими: в группе А1 выявлялся умеренный йододефицит, а в группе А2 — выраженный, что статистически значимо отличалось от контрольной группы ($p < 0,0001$).

Таким образом, проведенные исследования показали, что у значительного количества больных миомой матки развитие опухоли происходило на неизменном гормональном фоне. Формирование миомы матки у обследованных пациенток происходило в условиях выраженного йододефицита, на фоне достоверного снижения гормональной функции щитовидной железы и повышения уровня пролактина.

После оперативного вмешательства у женщин групп А1 и А2 нами было проведено гистохимическое исследование факторов апоптоза и рецепторного аппарата удаленных миоматозных узлов.

В регуляции программированной клеточной смерти или апоптоза важную роль играет протоонкоген Bcl-2. Повышение экспрессии Bcl-2 в клетке изменяет нормальный ход апоптоза и тем самым увеличивает длительность жизни данной клетки. Таким образом, Bcl-2 играет важную роль в росте опухоли, выступая

одним из регуляторов баланса между пролиферацией и гибелью клеток. Повышенная экспрессия Bcl-2 блокирует апоптоз, тем самым способствует увеличению интервала жизни клетки. После статистической обработки полученных данных было установлено, что экспрессия Bcl-2 в миоматозных узлах пациенток групп А1 и А2 была в 2 раза больше соответствующего показателя в контрольной группе ($p < 0,0001$) и не имела статистически значимых межгрупповых различий ($p = 0,1628$) (рис. 1А).

Гены Bcl-2 и Вах кодируют гомологичные белки, которые вызывают противоположное влияние на жизнедеятельность клетки. Если Bcl-2 способствует удлинению жизни клетки, то Вах действует в противоположном направлении — ускоряет апоптоз. В результате проведенного гистохимического исследования по определению Вах в миоматозных узлах пациенток групп А1 и А2 и в контроле (интактный миометрий) выявлено, что этот показатель был различным только в группе А1 и в контроле.

Соотношение показателей Bcl-2 и Вах характеризует выживаемость клеток. Предполагается, что соотношение белков Bcl-2 и Вах может быть главной детерминантой клеточной способности к апоптозу. Индекс выживаемости клеток (Bcl-2/Вах) у женщин с диффузным типом внутриопухолевого кровотока был статистически значимо выше аналогичного показателя в неизменном миометрии и практически не отличался от такового значения в подгруппе А2, $p = 0,6193$ (рис. 1А).

Данные по рецепторному аппарату удаленных миоматозных узлов имели кардинальные межгрупповые различия. Так, экспрессия рецепторов к эстрогенам преобладала у женщин с диффузным типом кровотока в миоматозных узлах и была в 3 раза выше, чем в неизменном миометрии ($p < 0,0001$), а также в 1,5 раза выше аналогичного показателя в группе А2 ($p < 0,0001$) (рис. 1Б).

Нами было отмечено значительное повышение экспрессии рецепторов к прогестерону в группе А1: в 8 и 4 раза выше аналогичных показателей в нормальном миометрии и в группе А2 соответственно, $p < 0,0001$ (рис. 1Б).

Проведенный анализ показал, что у пациенток группы А1 величина соотношения РП/РЭ практически в 2 раза выше, чем в группе А2 ($p < 0,0001$). Это свидетельствовало о преобладающем влиянии прогестерона на рост и структурные особенности миомы матки у пациенток с диффузным типом кровоснабжения и количественными показателями 3D-доплерографии, свидетельствующими о повышенной васкуляризации и пролиферации опухоли.

На следующем этапе нашего исследования мы попытались определить степень и направленность влияния половых стероидных гормонов на показатели апоптоза в миоматозных узлах. С помощью рангового корреляционного анализа с использованием критерия Спирмена R были изучены взаимосвязи между экспрессией рецепторов к прогестерону и показателями апоптоза в группах А1 и А2.

Установлено отсутствие корреляционных взаимосвязей показателя экспрессии РП, а также соотношения РП/РЭ с протоонкогеном Вах, определяющим скорость апоптоза.

Выявлено, что ингибитор апоптоза Bcl-2 у женщин группы А1 был прямо пропорционален концентрации РП в миоматозном узле ($R = 0,52$, $p = 0,0003$), а в группе А2 эта связь была меньшей силы, но также статистически значимой ($R = 0,38$, $p = 0,0018$) (рис. 2).

Показатель соотношения прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в изучаемых группах А1 и А2 также статистически значимо коррелировал с уровнем Bcl-2: $R = 0,43$, $p = 0,0007$ и $R = 0,4$, $p = 0,0017$ соответственно (рис. 2).

Полученные данные указывали на прямое влияние прогестерона на скорость апоптоза в опухоли: с повышением уровня экспрессии РП увеличивалась концентрация ингибитора апоптоза Bcl-2, что приводило к удлинению жизни клеток миомы, способствуя ее росту.

При исследовании биологического действия эстрогенов на процессы апоптоза в лейоматозных узлах женщин групп А1 и А2 не было выявлено каких-либо статистически значимых корреляционных взаимосвязей между экспрессией рецепторов к эстрогенам и уровнем Bcl-2, Вах.

Следует отметить, что у пациенток контрольной группы мы не выявили каких-либо значимых корреляционных связей между показателями апоптоза и экспрессией РП и РЭ. Вероятно, это объясняется отсутствием аномальной экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в неизменном миометрии и нормальным биологическим действием специфических стероидных гормонов. Корреляционные матрицы полученных результатов в подгруппах А1 и А2 и контрольной представлены в табл. 2.

Таким образом, доказано, что биологическое действие прогестерона относительно длительности жизни клеток миомы заключалось в увеличении их выживаемости путем повышения уровня Bcl-2, ингибирующего апоптоз, способствуя росту миоматозных узлов. Установлено, что эстрогены, связываясь со специфическими рецепторами, не влияли на процессы апоптоза в опухоли.

Выводы

Установлено, что формирование лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста происходит в условиях выраженного йододефицита, дисфункции щитовидной железы и повышения уровня пролактина.

Выявлено, что в лейомиоме с диффузным внутриопухолевым кровотоком соотношение прогестероновых рецепторов к эстрогеновым в 2,5 раза выше, чем в опухоли с периферическим кровотоком.

Доказано, что в миоматозных узлах с диффузным типом кровоснабжения индекс выживаемости клеток Bcl-2/Вах в 2 раза выше, чем в узлах с периферическим типом кровотока ($p < 0,01$).

Таблица 2. Корреляционная матрица взаимосвязей показателей апоптоза с уровнем экспрессии рецепторов к прогестерону и эстрогенам у женщин подгрупп А1 и А2

Ранговые корреляции Спирмена. ПД попарно удалены. Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,05$				
Показатели	N	Спирмена R	T(N-2)	P-уровень
Группа А1				
РП и Vcl-2	85	0,52	5,61584	0,0003
РП и Вах	85	0,07	0,62591	0,5330
РЭ и Vcl-2	85	0,22	2,06940	0,0941
РЭ и Вах	85	0,02	0,18394	0,8545
РП/РЭ и Vcl-2	85	0,43	3,928764	0,0007
Группа А2				
РП и Vcl-2	65	0,38	3,86954	0,0018
РП и Вах	65	-0,06	-0,48402	0,6301
РЭ и Vcl-2	65	-0,13	-1,17726	0,3987
РЭ и Вах	65	-0,08	-0,64014	0,5244
РП/РЭ и Vcl-2	65	0,4	3,524208	0,0017
Контрольная группа				
РП и Vcl-2	40	0,09	0,60946	0,5458
РП и Вах	40	0,14	0,92826	0,3591
РЭ и Vcl-2	40	-0,06	-0,43066	0,6691
РЭ и Вах	40	-0,02	-0,13116	0,8963
РП/РЭ и Vcl-2	40	0,29	1,928306	0,0613

Установлена положительная корреляционная взаимосвязь между показателем экспрессии рецепторов к прогестерону и индексом выживаемости клеток Vcl-2/Вах в миоматозных узлах ($R = 0,49$, $p = 0,0004$), что доказывает прямое влияние прогестерона на снижение процессов апоптоза в опухоли.

Итоги статистической обработки клинических и лабораторных данных, полученных в ходе исследования, а также результаты углубленного анализа взаимосвязей этих показателей позволили дополнить звено патогенеза развития лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста. Доказано, что прогестерон, связываясь со своими специфическими рецепторами, приводит к индукции экспрессии Vcl-2, блокирующего апоптоз, тем самым увеличивает интервал жизни клетки и способствует росту миоматозных узлов.

Список литературы

1. Вихляева Е.М. Проблема фертильности в свете современной концепции о миоме матки [обзор] / Е.М. Вихляева // *Проблемы беременности*. — 2003. — № 6. — С. 3-7.
2. Жегулович В.Г. Органозберігаюча тактика лікування фіброміоми матки / В.Г. Жегулович, В.О. Товстановська, В.Г. Воробей-Вихівська // *Здоровье женщины*. — 2010. — № 1. — С. 26-28.
3. Зданевич М.С. Влияние неаадыювантної терапії на об'єм матки і міоматозних вузлів у хворих лейомиомой / М.С. Зданевич, В.И. Курчишвили // *Клиническая геронтология*. — 2010. — Т. 16, № 9/10. — С. 30.
4. Карушина Л.М. Оптимизация ведения пред- и послеоперационного периода у женщин с типичным расположением миоматозных узлов: Автореф. дис... к.м.н.: 14.00.01 / Л.М. Карушина [Место защиты: Башкир. гос. мед. ун-т]. — Уфа, 2007. — 23 с.
5. Петренко Е. Миома матки и беременность // *3 турботою про жінку*. — 2011. — № 4. — С. 14-17.
6. Показания к миомэктомии при планировании беременности и ее влияние на репродуктивное здоровье женщины / М.В. Мгелиашвили, С.Н. Буянова, С.А. Петракова, Н.В. Пучкова // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2010. — Т. 10, № 5. — С. 60-64.
7. Роль процессов апоптоза и пролиферации в патогенезе простой и пролиферирующей миомы матки в сочетании с аденомиозом / И. Сидорова, Е. Коган, О. Зайратьянц [и др.] // *Врач*. — 2006. — № 14. — С. 8-12.
8. Савицкий Г.А. Миома матки (проблемы патогенеза патогенетической терапии) / Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий. — СПб.: ЭЛБИ, 2000. — 236 с.
9. A case of uterine leiomyoma with intravenous leiomyomatosis-histological investigation of the pathological condition / A. Fukuyama, Y. Yokoyama, M. Futagami [et al.] // *Pathol. Oncol. Res.* — 2011. — Vol. 17, № 1. — P. 171-174.
10. Bouchard P. Selective progesterone receptor modulators: future clinical applications / P. Bouchard, S. Ouzounian, N. Chabbert-Buffet // *Bull. Acad. Natl. Med.* — 2008. — Vol. 192, № 6. — P. 1159-1171.

11. Immunocytochemical characteristics of submucosal uterine myomas / A. Mladenović-Mihailović, Z. Mladenović-Bogdanović, P. Mitrović [et al.] // *Vojnosanit. Pregl.* — 2010. — Vol. 67, № 12. — P. 977-982.

12. Involvement of Bcl-2, Src, and ERα in gossypol-mediated growth inhibition and apoptosis in human uterine leiomyoma and myometrial cells / Y. Zhu, S.W. Xie, J.F. Zhang [et al.] // *Acta Pharmacol. Sin.* — 2010. — Vol. 31, № 12. — P. 1593-1603.

13. Myomas and reproductive function / Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons // *Fertil. Steril.* — 2008. — Vol. 90, № 5 (Suppl.). — P. S125-230.

14. Preoperative assessment of submucous fibroids by three-dimensional saline contrast sonohysterography / D. Mavrelis, J. Naftalin, W. Hoo [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2011. — Vol. 38, № 3. — P. 350-354.

15. Processes of apoptosis and cell proliferation in uterine myomas originating from reproductive and perimenopausal women / A. Plewka, D. Plewka, P. Madej [et al.] // *Folia Histochem. Cytobiol.* — 2011. — Vol. 49, № 3. — P. 398-404.

16. Recombinant H2 relaxin inhibits apoptosis and induces cell proliferation in cultured leiomyoma cells without affecting those in cultured normal myometrial cells / K. Suzuki, K. Nakabayashi, A.Y. Yamada [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2012. — Vol. 97, № 3. — P. 734-741.

17. Single nucleotide polymorphisms in the progesterone receptor gene and association with uterine leiomyoma tumor characteristics and disease risk / S.P. Renner, R. Strick, P.A. Fasching [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol. 199, № 6. — P. 648.

18. Spitz I.M. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview / I.M. Spitz // *Steroids.* — 2003. — Vol. 68, № 10-13. — P. 981-993.

Получено 19.04.13 □

Дьоміна Т.М., Чайка К.В., Жихарський Р.В.
Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького

Demina T.N., Chaika K.V., Zhykharsky R.V.
Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Donetsk, Ukraine

ВПЛИВ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ ПРОГЕСТЕРОНУ НА ПРОЦЕСИ АПОПТОЗУ В МІОМАТОЗНИХ ВУЗЛАХ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Резюме. Мета: уточнення окремих ланок патогенезу лейоміоми матки шляхом порівняльного вивчення рецепторного апарату і факторів апоптозу міоматозних вузлів у простому та проліферуючому варіанті пухлини, а також виявлення взаємозв'язку даних показників.

Матеріали і методи. Проведено проспективне обстеження 150 невагітних жінок репродуктивного віку з наявністю лейоміоми матки великих розмірів, які були стратифіковані в групи А1 (n = 85) і А2 (n = 65) за ознакою внутрішньопухлинного кровотоку (дифузний і периферичний).

Результати досліджень. Встановлено, що формування лейоміоми матки в жінок репродуктивного віку відбувається в умовах вираженого йододефіциту, дисфункції щитоподібної залози та підвищення рівня пролактину. Виявлено, що в лейоміомі з дифузним внутрішньопухлинним кровотоком відношення прогестеронових рецепторів до естрогенових в 2,5 рази вище, ніж в пухлині з периферичним кровотоком (p < 0,01). Доведено, що в міоматозних вузлах із дифузним типом кровопостачання індекс виживаності клітин Bcl-2/Bax в 2 рази вище, ніж у вузлах із периферичним типом кровотоку (p < 0,01). Встановлено позитивний кореляційний взаємозв'язок між показником експресії рецепторів до прогестерону та індексом виживаності клітин Bcl-2/Bax у міоматозних вузлах (R = 0,49, p = 0,0004), що доводить прямий вплив прогестерону на зниження процесів апоптозу в пухлині.

Висновки. Доведено, що прогестерон, зв'язуючись зі своїми специфічними рецепторами, призводить до індукції експресії Bcl-2, блокуючого апоптоз, тим самим збільшує інтервал життя клітини і сприяє зростанню міоматозних вузлів.

Ключові слова: лейоміома матки, внутрішньопухлинний кровотік, апоптоз, рецептори до прогестерону, рецептори до естрогенів.

BIOLOGICAL EFFECTS OF PROGESTERONE ON APOPTOSIS PROCESSES IN MYOMATOUS MODULES IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Summary. Objective: clarification some of the pathogenesis of uterine leiomyoma, through a comparative study of receptor system and apoptotic factors of myomatous nodules in a simple form and proliferating tumors, and to identify the relationship of these indicators.

Materials and Methods. A prospective survey of 150 non-pregnant women of reproductive age with the presence of uterine leiomyoma large sizes, which were stratified into groups A1 (n = 85) and A2 (n = 65) on the basis of intratumoral blood flow (diffuse and distal).

Results. The formation of leiomyoma of the uterus in women of reproductive age is expressed in terms of iodine deficiency, thyroid dysfunction and increased prolactin levels. Revealed that the LM with diffuse intratumoral blood flow ratio of progesterone to estrogen receptor is 2.5 times higher than in peripheral tumor blood flow (p < 0.01). It is proved that in myomatous nodules with diffuse type of blood supply, Bcl-2/Bax cell survival index is 2 times higher than the peripheral nodes with blood type (p < 0.01).

We revealed a positive correlation between the ratio of progesterone receptor expression and cell survival index Bcl-2/Bax in myoma node (R = 0.49, p = 0.0004), which proves the direct effect of progesterone on the reduction of apoptosis in the tumor.

Conclusions. It is shown that progesterone binding to its specific receptor leads to induction of expression of Bcl-2 blocks apoptosis, thereby increasing the life of the cell interval and promotes fibroids.

Key words: uterine leiomyoma, intratumoral blood flow, apoptosis, progesterone receptors, estrogen receptors.