

РОЛЬ ГИПОКСИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫХ ПОЛИПОВ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

THE ROLE OF HYPOXIA IN THE PATHOGENESIS OF ENDOMETRIAL POLYPS IN POSTMENOPAUSAL DISEASE

**T. Salikhova
Omarov N. S.-M.**

Summary. The aim of this study. To study the role of hypoxia and HIF-1 α in the pathogenesis of the development of endometrial polyps (EP) in postmenopause.

Materials and Methods. We examined of 120 postmenopausal patients, including 90 patients with EP and 30 women with a morphologically unchanged endometrium. The somatic and obstetric-gynecological anamnesis were assessed; In both groups, the level of microbial contamination of the urogenital tract, the state of local immunity, and the activity of expression of the hypoxia-inducible protein factor HIF-1 α were assessed.

Results. A statistical analysis was performed to assess the significance of each of the risk factors studied in the onset of EP in postmenopausal women. The combination of the most significant factors was identified: the use of intrauterine contraceptive (IUD) as contraception, the patients of the main group most often used IUD — 21 (23.4%), compared to control — 3 (10.0%); [$P < 0.05$]. It was shown that the risk of the onset of EP in women with HAART is significantly higher ($RR = 2.25$, $OR = 4.13$, 95% CI 1.21–4.17), with a sensitivity of 87% and a specificity of 38%. More often in the group with EP there was such extragenital pathology as ischemic heart disease (angina of tension) 17 (18.9) and 1 (3.3) in the control group ($\chi^2_{4.27} P < 0.05$).

Conclusion. Thus, the prolonged action of inflammatory, metabolic-endocrine, cardiovascular factors initiated the state of local hypoxia and inevitably was one of the links in the pathogenesis of EP in postmenopause.

Keywords: Endometrial polyp, postmenopause, hypoxia, Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α).

Салихова Тамара Руслановна

Аспирант, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала
tamarishka88@mail.ru

Омаров Наби Султан-Мурадович

Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала
sitoru@gmail.com

Аннотация. Цель исследования. Изучить роль гипоксии в патогенезе эндометриальных полипов (ЭП) в постменопаузе. Материал и методы. В соответствии с поставленной целью нами обследовано 120 пациенток в постменопаузе из которых 90 пациенток с ЭП и 30 женщин с морфологически неизмененным эндометрием. Оценивали соматический и акушерско-гинекологический анамнез; В обеих группах оценивали уровень микробной обсемененности урогенитального тракта, состояние местного иммунитета и активность экспрессии индуцируемого гипоксией белкового фактора HIF-1 α . Результаты. Для оценки значимости каждого из изученных факторов риска в возникновении ЭП в постменопаузе проводили статистический анализ. Выявлена совокупность наиболее значимых факторов: использование в качестве контрацепции внутриматочный контрацептив (ВМК), пациентки основной группы наиболее часто использовали ВМК — 21 (23.4%), по сравнению с контролем — 3(10.0%); [$p < 0.05$]. Было показано, что риск появления ЭП у женщин с ВЗПО достоверно выше ($RR=2,25$; $OR=4,13$; 95% ДИ 1,21–4,17), при этом чувствительность составила 87%, а специфичность — 38%. Достоверно чаще в группе с ЭП встречалась такая экстрагенитальная патология как ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения) 17(18.9) и 1(3.3) в контрольной группе ($\chi^2_{4.27} P < 0.05$ и обменно-эндокринные нарушения (нарушение жирового обмена).

Маркер гипоксии HIF-1 α был выявлен во всех исследуемых полипах, в отличие от нормального менопаузального атрофического эндометрия.

Заключение. Таким образом, длительное воздействие воспалительных, обменно-эндокринных, сердечно-сосудистых факторов инициировало состояние локальной гипоксии и неизбежно явилось одним из звеньев патогенеза ЭП в постменопаузе.

Ключевые слова: Эндометриальный полип, постменопауза, гипоксия, гипоксией-индуцированный фактор 1 α (HIF-1 α).

Проблема доброкачественной патологии эндометрия — эндометриальных полипов (ЭП) в постменопаузе активно обсуждается в медицинской литературе. В период постменопаузы на долю ЭП приходится от 39.2 до 64.8% всех видов внутриматочной патологии [1]

В качестве этиопатогенетического аспекта исследователи рассматривают такие факторы как возрастная атрофия

эндометрия, хронический эндометрит, прием тамоксифена, гормональные и обменно-эндокринные нарушения, приводящие к активации факторов пролиферации и ангиогенеза. Озлокачествление ЭП встречается редко от 0% до 12,9% полипов в зависимости от изученной популяции [2].

Результаты многочисленных исследований рассматривают эту патологию как неоднородную в этиопатогенезе

Таблица 1. Конtraceпция у женщин основной и контрольных групп

Методы контрацепции	I основная группа (n=90)		II контрольная группа (n=30)		χ^2	p
	абс	%	абс	%		
не использовали	24	26,7	9	30,0	0,66	>0,05
ВМК до 5 лет	21	23,4	3	10,0	0,02*	<0,05
ВМК более 5 лет	17	18,9	3	10,0	0,0978	>0,05
гормональная контрацепция	12	13,3	3	10,0	0,49	>0,05
барьерный метод	16	17,8	12	40,0	0,0035*	<0,05

Примечание: * достоверность различий показателей ($p < 0,05$) изучена с помощью χ^2 -Пирсона.

нетическом и патоморфологическом отношении группы [3,4].

Преобладающим морфологическим вариантом ЭП являются железисто-фиброзные (69.0%) и аденомиоматозные (16.0%) полипы. Реже встречаются железистые (7.0%), фиброзные (5.0%), аденоматозные (0,9%) и полипы с малигнизацией (по данным разных авторов от 0,9% до 13.0%) [5,6]. При этом, в постменопаузе в большинстве обнаруженных полипов эндометрия эпителий желез является нефункционирующим [7].

В последнее время большое внимание уделяется исследованиям, направленным на изучение гипоксии как фактора, являющегося триггером опухолевого роста.

Уже известно, что особенность роста, развития и метастазирования злокачественных опухолей определяются ростовыми и транскрипционными факторами, среди которых одними из наиболее значимых являются активируемый гипоксией транскрипционный фактор (HIF-1), HIF-индуцируемые инсулиноподобные факторы роста (IGF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). В настоящее время сформировано понятие об IGF-системе, в которую входят IGF-I и IGF-II, рецептор IGF первого типа, а также 6 белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста (IGFBPs). Все компоненты IGF-системы продуцируются стромальными клетками нормального, гиперплазированного и малигнизированного эндометрия, а также рядом опухолей эпителиального происхождения [8,9].

Поскольку HIF-1 и IGF-I являются значимыми факторами в патогенезе рака эндометрия, то изучение регуляции их экспрессии необходимо для четкого понимания механизмов развития заболевания и поиска не только эффективных противоопухолевых средств при молекулярно-направленной терапии, но и профилактических направлений [10,11].

В связи с вышеизложенным, целью исследования явилось изучение роли гипоксии и гипоксией индуциро-

ванного фактора (HIF-1 α) в генезе развития эндометриальных полипов в постменопаузе.

Материалы и методы исследования. Нами было обследовано 120 женщин в постменопаузе. Из них: 90 пациенток с ЭП (I – основная группа) и 30 женщин с морфологически неизменным эндометрием (II – контрольная группа). Критериями включения в исследования явились: пациентки в постменопаузальном возрастном периоде с эндометриальными, в том числе и рецидивными полипами без малигнизации, пациентки без ЭП, но представляющие возможность исследования эндометрия в постменопаузе (серозометра, артефакт при УЗИ: отсутствие полипа, субмукозная миома матки при гистероскопии).

Критериями исключения из исследования явились: пациентки, имевшие в анамнезе или в настоящее время онкологические и пограничные заболевания любой органной принадлежности,

Для оценки экспрессии HIF1- α применяли иммуногистохимическое исследование. Для окрашивания использовали срезы толщиной 4 мкм, смонтированные на позитивно заряженные стекла. В качестве первичных антител применялись моноклональные антитела к HIF1 α : разведение 1:100 (Abbotec, США 1:100). Буфер для разведения: Dako Antibody Diluent S0809.

Результаты

Сравнительный анализ клинко-анамнестических данных женщин, страдающих ЭП в постменопаузе, выявил определенные особенности.

Анализ применения пациентками методов контрацепции представлен в табл. 1, из которой видно, что 24 (26.6%) пациенток основной группы и 9 (30.0%) контрольной группы не применяли никаких методов контрацепции.

С целью контрацепции пациентки основной группы наиболее часто использовали ВМК до 5 лет — 21 (23.4%)

Таблица 2. Сравнительная характеристика репродуктивной функции обследованных пациенток

Показатели репродуктивной функции	I основная группа (n=90)			II контрольная группа (n=30)		
	абс	%	ср. кол-во	абс	%	ср. кол-во
беременности	223	248.9	2.5*	108	360.0	3.6
роды	85	94.5	0.9*	86	286.7	2.9
искусственные аборты	95	105.7	1.1*	15	50.0	0.6
внематочные беременности	10	11.1	0.1*	1	3.3	0.03
самопроизвольные аборты	18	20.0	0.2	4	13.3	0.3
неразвившиеся беременности	15	16.7	0.2*	2	6.7	0.06

Примечание: * достоверность различий показателей ($p < 0,05$) изучена с помощью χ^2 -Пирсона.

Таблица 3. Данные сравнительного анализа гинекологической патологии в основной и контрольной группах

Заболевания	I основная группа (n=90)		II контрольная группа (n=30)		χ^2	P
	абс	%	абс	%		
ВЗПО(кольпит, сальпингофорит, эндометрит)	54	60.0	8	26.7	10.01*	<0.01
эктопия шейки матки	26	28.9	3	10.0	4.38*	<0.05
полипы цервикального канала	18	20.0*	0	0	7.06*	<0.01
эндометриальные полипы	18	20.0	0	0	7.06*	<0.05
гиперпластические процессы эндометрия	14	15.5	0	0	5.28*	<0.05
Перенесенные гинекологические операции						
деструкция шейки матки (лазер, крио, ДЭК)	27	30.0	3	10.0	4.8*	<0.05
аднексэктомия, резекция яичника	8	8.9	0	0	2.86	>0.05
Гистероскопия, + раздельное диагностическое выскабливание матки	51	56.7	4	13.3	17.02*	<0.01

Примечание: * достоверность различий показателей ($P < 0,05$) изучена с помощью χ^2 -Пирсона.

и более 5 лет — 17 (18,9) женщин, по сравнению с контролем — 3(10.0%) из(10.0%). соответственно ($P < 0.05$). При этом у 8 из них были такие осложнения как экспульсия ВМК, возникновение беременности на фоне ВМК и кровотечения, которые потребовали удаления ВМК и выскабливания слизистой полости матки. Известно, что применение ВМК может быть причиной развития хронического эндометрита. В то же время женщины контрольной группы с целью контрацепции достоверно чаще ($P < 0.05$) использовали барьерный метод 12(40.0%), что, по сравнению с другими методами, может являться средством профилактики заболеваний, передающихся половым путем и снижения частоты воспалительных заболеваний. Это еще раз было доказано с помощью оценки относительного риска и отношения шансов ($RR=0,44$; $OR=0,32$; 95% ДИ 0.24–0.83), при этом чувствительность составила 57%, а специфичность — 20%.

В группе женщин с ЭП отмечено низкое количество беременностей, родов, но высокий процент абортов, как искусственных, так и самопроизвольных, что отражено в табл. 2. Согласно данным табл. 2, количество бере-

менностей и родов у пациенток с ЭП было меньше, чем в группе контроля.

Среди пациенток основной группы, имевших беременности, родами закончились только 85 (94.5%) беременностей, а абортами — 95 (105.7%) беременностей, тогда как в контрольной группе количество родов было больше, а абортов меньше и эти показатели составили 86 (286.6%) и 15 (59.0%), соответственно.

У 18 (20.0%) женщин с ЭП в анамнезе были самопроизвольные выкидыши и у 15 (16.7%) — неразвивающиеся беременности. В 10 (11.1%) наблюдений регистрировали внематочные беременности. В то время как в группе контроля данные показатели были ниже и составляли 4(13.3%), 2(6.7%) и 1(3.3%), соответственно. Таким образом, в общей сложности неблагоприятные исходы беременности у пациенток с ЭП были достоверно выше, чем у пациенток контрольной группы

При анализе структуры заболеваний органов репродуктивной системы (табл. 3) у пациенток основной груп-

Таблица 4. Частота и характер перенесенных и сопутствующих экстрагенитальных заболеваний обследованных пациенток

заболевания	I основная группа (n=90)		II контрольная группа (n=30)		χ^2	p
	абс	%	абс	%		
стенокардия напряжения	17	18.9	1	3.3	4.27*	<0.05
нарушение жирового обмена	26	28.9	3	10.0	4.38*	<0.05

Примечание: * достоверность различий показателей ($p < 0,05$) изучена с помощью χ^2 -Пирсона.

пы выявлена достоверно более высокая частота воспалительных заболеваний, оперативных вмешательств, особенно внутриматочных манипуляций по сравнению с группой контроля. Обнаружено, что наиболее часто в анамнезе встречались воспалительные заболевания половых органов (ВЗПО): кольпит, сальпингоофорит, эндометрит, которые в два раза чаще наблюдались в группе обследованных с ЭП, чем в группе контроля и составляли 54(60.0%) и 8(26.7%) ($P < 0.01$), соответственно. Было показано, что риск появления ЭП у женщин с ВЗПО достоверно выше ($RR=2,25$; $OR=4,13$; 95% ДИ 1,21–4,17), при этом чувствительность составила 87%, а специфичность — 38%.

Второе место по частоте встречаемости занимали фоновые заболевания шейки матки: в 26(28.9%) эктопия и 7(7.8%) лейкоплакия у пациенток с ЭП (I группа) и в 3(10.0%) и 2(6.7%) случаев женщин без ЭП (II группа). В I группе 30.0% и во II группе — 10.0% ($P < 0,05$) наблюдений произведена деструкция шейки матки с применением различных сред (лазер, жидкий азот, диатермокоагуляция). Обращало на себя внимание наличие у каждой четвертой пациентки основной группы в анамнезе полипов цервикального канала и/ или эндометрия 18 (20.0%) и в 14(15.5%) случаев — гиперплазия эндометрия, чего мы не наблюдали у пациенток контрольной группы ($P < 0.05$). По остальным нозологическим формам сопутствующей гинекологической патологии достоверной разницы в частоте встречаемости в обеих клинических группах нами выявлено не было. У пациенток с ЭП в анамнезе чаще, чем в группе контроля были проведены отдельные диагностические выскабливания слизистой матки — 51(56.7%) и 4(13.3%) соответственно ($P < 0.01$). Наряду с этим пациентки основной группы достоверно чаще ($P < 0.05$) страдали воспалительными заболеваниями органов репродуктивной системы и подвергались внутриматочным инструментальным манипуляциям. Мы обратили внимание на тот факт, что пациентки I клинической группы чаще, по сравнению с группой контроля имели такую экстрагенитальную патологию как заболевания сердечно-сосудистой системы (ИБС: стенокардия напряжения) 17(18.9%) и 1(3.3%), нарушение жирового обмена 26(28.9%) и 3(10.0%) соответственно, что могло явиться благоприятным фоном для развития состояния

гипоксии организма в целом и, как следствие, патологии эндометрия. По остальным, исследуемым нами нозологиям, достоверных различий в частоте встречаемости в обеих клинических группах не выявлено. Данные отражены в табл. 4.

При проведении анализа результатов морфологического исследования удаленных полипов была выявлена различная структура полученного материала. Следует отметить, что все полипы (90) в исследуемой группе имели характер фиброзно-железистых, причем 56 из них имели ретрогрессивный вариант, 11 полипов — индифферентный, 12 — смешанный (ретрогрессивный и индифферентный) и 11 — базальный (гиперпластический вариант). Характерная особенность гистологического строения полипов данного вида — преобладание стромального компонента над железистым. Как и продемонстрировало наше исследование, фиброзно-железистые полипы тела матки встречаются в основном у пациенток постменопаузального возраста, имея в своем составе железистый компонент, они имеют относительный риск малигнизации.

У 20 пациенток (без ЭП) эндометрий был атрофичный постменопаузальный и был представлен редко расположенными простыми трубчатыми железами, выстланными призматическим эпителием. Среди желез эндометриоидная строма (Рис. 1). При проведении иммуногистохимического исследования с антителом HIF-1 α мы не наблюдали характерного темно-коричневого окрашивания маркера ни в одном из элементов ткани эндометрия (Рис. 2). Эпителиальные клетки нормально атрофичного эндометрия негативны к антителу.

На представленных ниже рисунках (рис. 3,4,5) продемонстрированы результаты морфологического и иммуногистохимического исследования с антителом HIF-1 α в полипах. На рис. 3 изображен фрагмент фиброзно-железистого полипа эндометрия. Железы представлены уплощенными клетками. Эндометриоидная строма замещена фиброзной тканью с воспалительным инфильтратом, преимущественно представленным лимфоидными клетками с морфологией малых лимфоцитов. На рис. 4 представлен фрагмент фиброзно-железистого

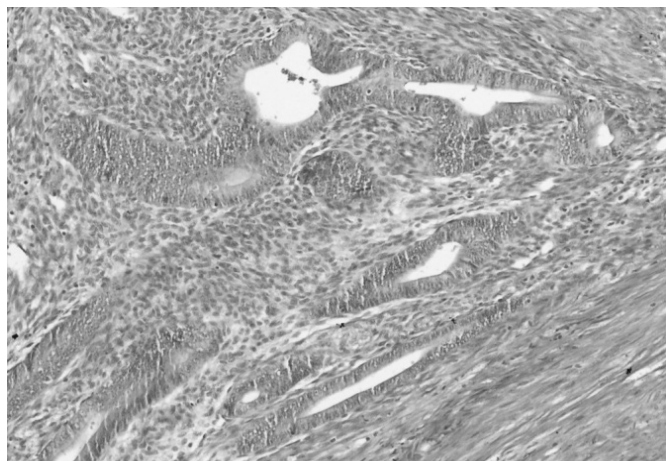


Рис. 1. Атрофичный эндометрий

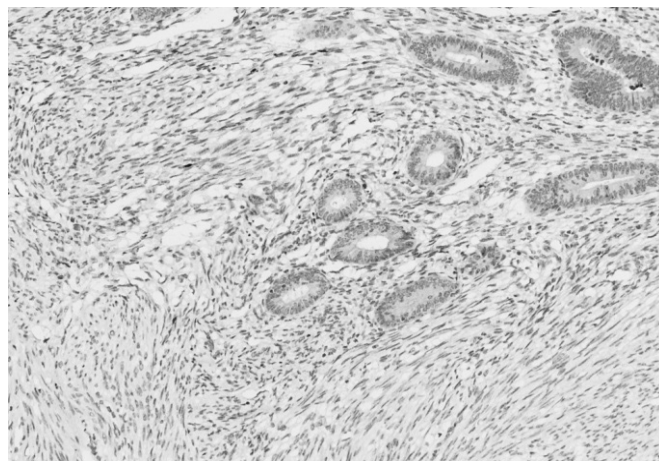


Рис. 2. Иммунное окрашивание энд-я

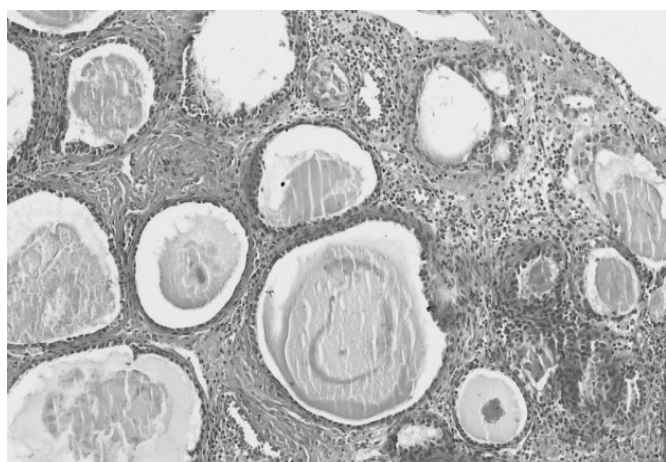


Рис. 3. Полип эндометрия

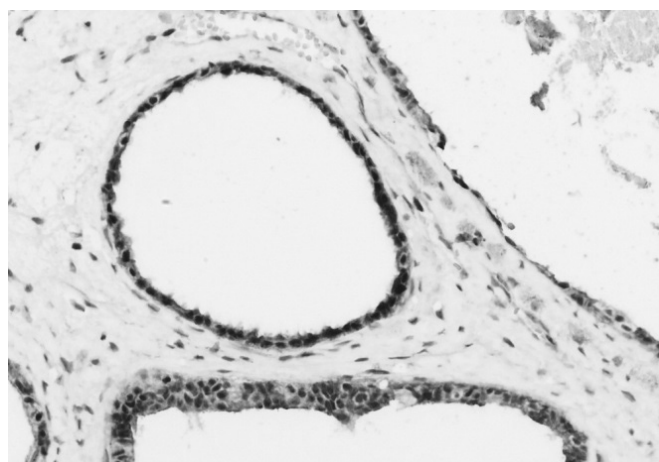


Рис. 4. Иммунное окрашивание фрагмента фиброзно-железистого полипа эндометрия (HIF1 α)

полипа эндометрия, окрашенный с антителами к HIF1 α . В эпителиальных клетках выявлена ядерно-цитоплазматическая реакция с антителами к HIF-1 α .

На рис. 5 фрагмент фиброзно-железистого полипа эндометрия, окрашенный с антителами к HIF-1 α . В строме наблюдается диффузный воспалительный инфильтрат, в гистиоцитах которого обнаружена ядерно-цитоплазматическая экспрессия HIF1 α .

В полипах воспалительная инфильтрация стромы носит скорее диффузный, а не периваскулярный характер.

Следует отметить, что при проведении иммуногистохимических реакций с антителом HIF-1 α нами не отмечено ни одного случая окрашивания атрофичного неизмененного постменопаузального эндометрия. Напротив же, в препаратах с эндометриальными полипами мы наблюдали окрашивание эпителия и гистиоцитов

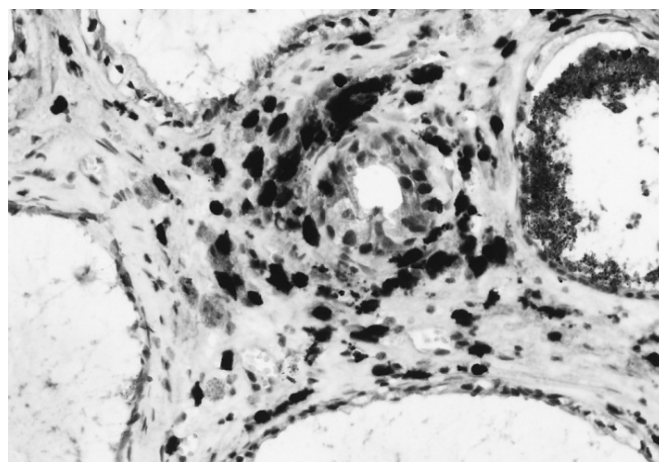


Рис. 5. Иммунное окрашивание фрагмента фиброзно-железистого полипа эндометрия (HIF1 α). Инфильтрат стромы полипа

антителом HIF-1 α . Кроме того, в 10 (58.8%) случаях был выявлен гистохимически воспалительный инфильтрат в полипе, который интенсивно окрашивался антителом.

Заключение

Таким образом, проведенный нами анализ полученных результатов окрашивания антителом HIF-1 α стромы и гистиоцитов фиброзно-железистых полипов эндометрия в постменопаузе свидетельствуют о состоянии выраженной локальной гипоксии (полость матки — эндометрий), вероятно, обусловленное не-

благоприятным фоном для развития данного состояния у пациенток с ЭП. Состояние локальной тканевой гипоксии эндометрия, возникающее как результат длительного воздействия на женский организм комплекса неблагоприятных воспалительных, обменно-эндокринных, сердечно-сосудистых факторов неизбежно является одним из звеньев патогенеза ЭП в постменопаузе. Данный факт может свидетельствовать о необходимости проведения после удаления и морфологической верификации полипа таргетной фармакологической терапии одним из препаратов, объединенных названием «антигипоксанты».

ЛИТЕРАТУРА

1. Голова Ю. А., Каппушева Л. М., Бреусенко В. Г. Современные подходы в диагностике и лечении внутриматочной патологии в постменопаузе. //Акт. вопр. акуш. гин.—2001–2002. -Т.1. -№ 1.—43 с.
2. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89: 992–1002.
3. U. Undraccolo, R. Di Iorio, V. Vatteo, G. Corona, P. Greco, S. R. Indraccolo. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. *Eur.J.Gynaecol.-Oncol.*2013;0392–2936. .
4. Capmas P, Pourcelot AG, Giral E, Fedida D, Fernandez H.J *Gynecol. The pathogenesis of endometrial polyps: A systematic semi-quantitative review Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016 May;45(5):445–50. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.02.007. Epub 2016 Apr 4.
5. Саркисов С. Э. Хирургическая эндоскопия в гинекологии: Автореф. дис. . . д-ра мед. наук.— М.: 1999.-43 с.
6. Kim KR, Peng R, Ro JY, Robboy SJ. A diagnostically useful histopathologic feature of endometrial polyp: the long axis of endometrial glands arranged parallel to surface epithelium. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:1057–1062.
7. Сатаров Ш. Н., Коган Е. А., Саркисов С. Э., Мамиконян И. О., Бойко М. А., Гурджян С. А. Молекулярные механизмы патогенеза полипов эндометрия в постменопаузе // Журнал Акушерство и гинекология. — 2013, № 6. — С. 17–22.
8. Бочкарева Н. В., Коломиец Л. А., Кондакова И. В., Чернышова А. Л. Инсулиноподобные факторы роста и связывающие их белки в патогенезе рака эндометрия // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 3. С. 86–93.
9. McCampbell A.S., Broaddus R. R., Loose D. S., Davis P. J.A. Overexpression of the insuline-like growth factor I receptor and activation of the AKT pathway in hyperplastic endometrium // *Clin. Cancer Res.* 2006. Vol. 12. P. 6373–6378.
10. Спирина Л. В., Юнусова Н. В., Кондакова И. В., Коломиец Л. А., Коваль В. Д., Чернышова А. Л., Шпилева О. В. Протеолитическая регуляция экспрессии ростовых факторов и HIF-1 при раке эндометрия. *Сибирский онкологический журнал.* 2012. № 2 (50).
11. Новиков В. Е., Левченкова О. С. Гипоксией индуцированный фактор (HIF –1 α) как мишень фармакологического воздействия. *Обзоры по клинич. фармакологии и лек. терапии.* 2013.№ 2. С. 8–16.

© Салихова Тамара Руслановна (tamarishka88@mail.ru), Омаров Наби Султан-Мурадович (sitoru@gmail.com).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»