

О.П. Пересунько

**АПОПТИЧНІ ФАКТОРИ У КРОВІ ЖІНОК
З ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЕНДОМЕТРІЯ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД
ОНКОЛОГІЧНОЇ ОБТЯЖЕНОСТІ СПАДКОВОГО АНАМНЕЗУ**

Кафедра онкології та радіології (зав. – проф. Р.В.Сенютович)

Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Досліджені механізми апоптозу при гіперплазіях та раку ендометрія у жінок в залежності від обтяженості онкологічного анамнезу. Вивчені в крові хворих чинники апоптозу II типу – γ -INF, TNF- α , sTRAIL - поглиблюють наші уявлення про патогенетичні особливості гіперплазій ендометрія і їх схильності до малігнізації.

Ключові слова: гіперплазія та рак ендометрія, чинники апоптозу II типу, спадковий анамнез.

Вступ. Діагностика та прогнозування перебігу гіперпластичних процесів та раку ендометрія викликають інтерес багатьох спеціалістів: морфологів, гінекологів, онкологів та ендокринологів [4]. Тому завдання, пов'язані з розробкою нових технологій ранньої діагностики цієї патології ендометрія та диференційованої тактики їх лікування, сьогодні набувають першочергового значення у всьому світі [1, 4].

Останні роки цією проблемою все більше цікавляться генетики. Це пов'язано з тим, що особливості патогенезу передраку та раку ендометрія визначаються ендогенними факторами, ендокринно-метаболічними

порушеннями та генетичною (спадковою) обумовленістю. Тому перспективним напрямком розвитку гінекології є вивчення ролі генетичного фактору в патогенезі та особливостях клінічного перебігу гіперплазій ендометрія [2, 4, 6].

На жаль, поки не знайдений ідеальний пухлинний маркер для діагностики гіперплазій та раку ендометрія [2, 4, 6].

Враховуючи, що останнім часом з'являється все більше наукових повідомлень про роль порушень механізмів апоптозу на генетичному рівні, доцільно було б дослідити зміни при гіперпластичних і неопластичних процесах ендометрію таких чинників апоптозу II типу, як γ -INF, TNF- α , sTRAIL [3, 5, 7, 8, 10].

Розкриття механізмів апоптозу може мати важливе значення не тільки для поглиблення уявлень про роль запрограмованої загибелі клітин у підтримці нормального клітинного гомеостазу але і в патогенезі гіперплазій ендометрія, а також для розробки сучасних діагностичних методів і терапевтичних засобів.

Мета дослідження. Вивчити чинники апоптозу II типу у жінок хворих на гіперплазію та рак ендометрія в залежності від онкологічної спадкової обтяженості анамнезу.

Матеріали та методи. Під нашим наглядом знаходилась 41 жінка з гіперплазією ендометрія та 18 жінок з раком ендометрія. У 18 жінок з гіперплазією ендометрія спадковий анамнез був не обтяжений, у 16 жінок – в родовах були родичі I ступеня спорідненості, хворі на рак різних

локалізацій, 7 хворих – мали – атипovu гіперплазію ендометрія. Контрольну групу склали 15 практично здорових жінок.

У 10 жінок з раком ендометрія – спадковий анамнез був не обтяжений, а у 8- в родоводах були родичі хворі на рак.

Апоптичні чинники, а саме γ -INF, TNF- α , sTRAIL визначали в крові ендометрія за допомогою імуноферментного методу.

Результати дослідження та їх обговорення. У пацієток зі спадково необтяженою гіперплазією ендометрію концентрація в плазмі крові TNF- α значно зростала і перевищувала узагальнений контроль у 2,4 разу, показники у здорових жінок з секреторною фазою – на 66,0%, з проліферативною фазою нормального менструального циклу – у 5,2 рази. Вміст у крові sTRAIL збільшувався відносно узагальнених контрольних даних на 50,1%, не відрізнявся достовірно від контрольних показників секреторної фази і був на 96,5% вищим за такий в проліферативну фазу циклічних змін нормального ендометрію (див. талл. 1).

При спадково обтяженій гіперплазії ендометрію концентрація в крові TNF- α виявилась на 78,0% більшою за узагальнений контроль, відповідала контрольним величинам секреторної фази і перевищувала такі в проліферативну фазу менструального циклу в 3,8 рази.

Рівень у плазмі крові sTRAIL при спадково обтяженій гіперплазії ендометрію не відрізнявся достовірно ні від узагальнених контрольних показників, ні від показників у практично здорових жінок, отриманих у

секреторну та проліферативну фази менструального циклу.

Отже, незалежно від спадкового анамнезу при гіперплазії ендометрію в плазмі крові більш ніж вдвічі зростає концентрація TNF- α , однак при спадково обтяженій гіперплазії вміст у крові sTRAIL не змінюється, тоді як у жінок з гіперплазією ендометрію без спадково обтяженого анамнезу плазмовий рівень sTRAIL в 1,5 рази перевищує показники узагальненого контролю і є вдвічі більшим, ніж у проліферативну фазу циклічних змін нормального ендометрію.

У хворих на атипovu гіперплазію ендометрію плазмова концентрація TNF- α була більшою за узагальнений контроль на 70,7%, практично не відрізнялась від такої в секреторну фазу і в 3,7 рази перевищувала показники у здорових жінок з проліферативною фазою менструального циклу.

Рівень у плазмі крові sTRAIL при атиповій гіперплазії ендометрію достовірно від усереднених контрольних даних не відрізнявся, відповідав показникам у здорових жінок із секреторною фазою і був на 64,1% більшим, ніж у проліферативну фазу нормального менструального циклу.

Варто зазначити, що у хворих на атипovu гіперплазію ендометрію навіть плазмова концентрація TNF- α та вміст у крові sTRAIL не мали достовірних відмінностей від таких у жінок зі спадково необтяженою та спадково обтяженою гіперплазією ендометрію.

Таким чином, для атипової гіперплазії ендометрію характерним є значне підвищення концентрації в плазмі крові TNF- α , яка в 1,8 рази перевищує

узагальнені контрольні величини та є у 3,7 рази більшою, ніж у проліферативну фазу циклічних змін нормального ендометрію. При цьому рівень у плазмі крові sTRAIL відносно показників у здорових жінок з проліферативною фазою менструального циклу зростає в 1,6 рази.

У хворих на спадково необтяжений рак ендометрію концентрація в плазмі крові TNF- α перевищувала узагальнений контроль на 68,9%, не відрізнялась від показників у здорових жінок у секреторну фазу, проте була у 3,6 рази більшою за таку в проліферативну фазу нормального менструального циклу. Водночас вміст у крові sTRAIL зменшувався відносно даних узагальненого контролю на 35,6% і був на 46,6% нижчим, ніж у секреторну фазу нормального менструального циклу, достовірно не відрізняючись при цьому від рівня у здорових жінок з проліферативною фазою циклічних змін ендометрію.

У порівнянні з показниками хворих на спадково необтяжену гіперплазію ендометрію у пацієток зі спадково необтяженим раком ендометрію концентрація в плазмі крові TNF- α виявилась на 30,6% меншою, а вміст у крові sTRAIL – у 2,3 нижчим.

Відносно даних, отриманих при атиповій гіперплазії ендометрію, плазмовий рівень sTRAIL при спадково необтяженому раку ендометрію був на 48,6% меншим, проте вміст у крові TNF- α в зазначених групах хворих був практично однаковим.

Таким чином, при спадково необтяженому раку ендометрію

концентрації в плазмі крові TNF- α і sTRAIL є суттєво нижчими за такі при спадково необтяженій гіперплазії ендометрію. Крім того, спадково необтяжений рак ендометрію характеризується нижчим, ніж при атиповій гіперплазії ендометрію, вмістом у плазмі крові sTRAIL.

При спадково обтяженому раку ендометрію у крові TNF- α відповідав узагальненому контролю і контрольним даним, характерним для секреторної фази циклічних змін нормального ендометрію, у 2,5 рази перевищуючи при цьому показники у здорових жінок з проліферативною фазою менструального циклу.

Водночас при спадково обтяженому раку ендометрію спостерігалось значне зниження вмісту в плазмі крові sTRAIL, який був втричі меншим за узагальнені контрольні величини, у 3,6 рази нижчим, ніж у здорових жінок з секреторною фазою та у 2,3 меншим, аніж у проліферативну фазу циклічних змін нормального ендометрію.

При порівнянні концентрацій TNF- α в плазмі крові у хворих на спадково обтяжений рак матки та у жінок зі спадково обтяженою гіперплазією ендометрію достовірних відмінностей встановлено не було, тоді як рівень у крові sTRAIL виявився у 4,5 рази меншим при спадково обтяженій неопластичній трансформації ендометрію.

Вміст у плазмі крові TNF- α у хворих на спадково обтяжений рак матки й у жінок з атиповою гіперплазією ендометрію достовірно також не відрізнявся, проте плазмова концентрація sTRAIL при спадково обтяженому

раку ендометрію була у 3,8 рази меншою.

За результатами порівняльного аналізу, проведеного у хворих на спадково необтяжений і спадково обтяжений рак ендометрію, концентрація в крові TNF- α була на 31,4%, а плазмовий вміст sTRAIL на 48,2% нижчими у разі наявності у пацієток спадково обтяженого анамнезу.

Серед усіх груп хворих мінімальні значення рівня в крові TNF- α спостерігались у здорових жінок у проліферативну фазу менструального циклу.

Мінімальна плазмова концентрація sTRAIL виявлялась у хворих на спадково обтяжений рак ендометрію. При цьому статистично значущих максимальних показників вмісту в крові TNF- α і sTRAIL у досліджуваних групах встановлено не було.

Отже, основною характерною рисою спадково обтяженої неопластичної трансформації ендометрію є зниження концентрації в плазмі крові sTRAIL до мінімальних величин.

Висновок.

В крові хворих на гіперплазії та рак ендометрія мають місце суттєві зміни апоптичних чинників II типу – γ -INF, TNF- α , sTRAIL залежно від онкологічної обтяженості спадкового анамнезу хворих.

Перспективи подальших досліджень.

Результати дослідження мають значення не тільки для поглиблення уявлень про роль апоптозу у підтримці нормального клітинного гомеостазу,

але і в патогенезі гіперплазій ендометрія стосовно їх малігнізації.

Література.

1. Баранов В.В. Мировые стандарты и результаты лечения рака эндометрия. – Материалы 5-й Российской онкологической конференции. – Москва, 2001, - С. 102-110.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – Санк.-Петербург: Фолиант, 2002. – 523 с.
3. Владимирская Е.Б. Механизмы апоптотической смерти клеток // Гематол. и трансфузиол. – 2002. – Т. 47, № 2. – С.35-40.
4. Запорожан В.М., Цегельський М.Р. Гінекологічна патологія: Атлас: Навч. посібник. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2002. – 308 с.
5. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз). – М.: Медицина, 2001. – 192 с.
6. Мельник Н.Н. Молекулярно-генетические маркеры рака эндометрия // Здоровье женщины. – 2005. – Т. 22., №2. – С. 139-142.
7. Atasoy P., Bozdogan O., Erekul S. Fas-mediated pathway and apoptosis in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium // Gynecol. Oncol. – 2003. – Vol. 91, № 2. – P.309-17.
8. Kokawa K., Shikone T. Apoptosis and the expression of Bax and Bcl-2 in hyperplasia and adenocarcinoma of the uterine endometrium // Hum Reprod. – 2005. –Vol. 16, № 10. – P.2211-2218.
9. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma / Matias-Guiu X., Catusus L., Bussaglia E., Lagarda H., Garcia A., Pons C., Munoz J.,

Arguelles R., Machin P., Prat J. // Hum. Pathol. - 2004. - Vol. 32, N 6. - P.569-577.

10. Shang Y. Molecular mechanisms of oestrogen and SERMs in endometrial carcinogenesis // Nat. Rev. Cancer. - 2006. - Vol. 6, N 5. - P.360-368.

**АПОПТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В КРОВИ У ЖЕНЩИН С
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЭНДОМЕТРИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ОТЯГОЩЕННОСТИ
НАСЛЕДСТВЕННОГО АНАМНЕЗА**

А.П. Пересунько

Резюме. Изучены механизмы апоптоза при гиперплазиях и раке эндометрия у женщин в зависимости от онкологически отягощённого анамнеза. Изученные в крови показатели апоптоза I типа - γ -INF, TNF- α , sTRAIL - существенно углубляют наши представления о патогенетических особенностях гиперплазий эндометрия и их способности к малигнизации.

Ключевые слова: гиперплазия и рак эндометрия, показатели апоптоза I-типа, наследственный анамнез.

**Буковинский государственный медицинский
университет (Черновцы)**

The Factors of Apoptosis in Women with Endometrial Hyperplasia and Cancer Depending on Oncological Hereditary Anamnesis

O.P. Peresunko

Abstract. The mechanisms of apoptosis in women with endometrial hyperplasia and cancer depending on the aggravation of hereditary anamnesis have been studied. The factors of apoptosis II type – γ -INF, TNF- α , sTRAIL in endometrial tissue in women with above mentioned pathology extend our concept of pathogenetic features of endometrial hyperplasia and disposition to malignancy.

Key words: endometrial hyperplasia and cancer, factors of apoptosis I type, hereditary anamnesis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Таблиця 1

Вміст в плазмі крові γ -інтерферону (γ -INF), фактора некрозу пухлин α (TNF- α) і sTRAIL у жінок з гіперплазією та раком ендометрію ($x \pm Sx$)

Групи хворих	γ -INF	TNF- α	sTRAIL
Контроль (загальний), n=15	189,50±16,08	28,41±4,63	299,20±20,86
Контроль (секреторна фаза), n=8 <i>1 група</i>	191,50±24,60 p>0,9	41,67±4,94 p>0,08	361,00±13,73 p>0,05
Контроль (проліферативна фаза), n=7 <i>2 група</i>	187,20±21,99 p>0,9 p ₁ >0,8	13,26±1,69 p<0,05 p ₁ <0,001	228,60±19,07 p<0,05 p ₁ <0,001
Гіперплазія ендометрію спадково не обтяжена, n=15 <i>3 група</i>	189,50±15,61 p>0,9 p ₁ >0,9 p ₂ >0,9	69,16±5,93 p<0,001 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	449,20±31,08 p<0,001 p ₁ >0,07 p ₂ <0,001
Гіперплазія ендометрію спадково обтяжена, n=12 <i>4 група</i>	168,20±14,06 p>0,3 p ₁ >0,3 p ₂ >0,4 p ₃ >0,3	50,58±5,64 p<0,01 p ₁ >0,3 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05	294,50±23,52 p>0,8 p ₁ >0,06 p ₂ >0,09 p ₃ <0,001
Атипова гіперплазія, n=6 <i>5 група</i>	159,90±19,34 p>0,2 p ₁ >0,3 p ₂ >0,3 p ₃ >0,2 p ₄ >0,7	48,49±9,61 p<0,05 p ₁ >0,5 p ₂ <0,01 p ₃ >0,07 p ₄ >0,8	375,20±41,96 p>0,08 p ₁ >0,7 p ₂ <0,01 p ₃ >0,2 p ₄ >0,08
Рак ендометрію спадково не обтяжений, n=10 <i>6 група</i>	171,30±16,61 p>0,4 p ₁ >0,4 p ₂ >0,5 p ₃ >0,4 p ₅ >0,6	47,99±3,83 p<0,01 p ₁ >0,3 p ₂ <0,001 p ₃ <0,02 p ₅ >0,9	192,80±22,36 p<0,01 p ₁ <0,001 p ₂ >0,2 p ₃ <0,001 p ₅ <0,001
Рак ендометрію спадково обтяжена, n=8 <i>7 група</i>	145,10±15,64 p>0,08 p ₁ >0,1 p ₂ >0,1 p ₄ >0,3 p ₅ >0,5 p ₆ >0,2	32,93±5,14 p>0,5 p ₁ >0,2 p ₂ <0,01 p ₄ >0,05 p ₅ >0,1 p ₆ <0,05	99,86±13,18 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₄ <0,001 p ₅ <0,001 p ₆ <0,01

Примітки:

p – ступень достовірності різниць показників відносно контролю (загального), p₁ – ступень достовірності різниць показників відносно контролю (секреторна фаза), p₂ – ступень достовірності різниць показників відносно контролю (проліферативна фаза), p₃-p₆ – ступень достовірності різниць показників відносно таких у зазначеній групі; n – число спостережень.