

лечения и профилактики станут индивидуальные особенности генома. При проведении нашей работы нам хотелось показать, сколь тонкие механизмы способны влиять на течение и прогнозирование заболевания. Мы надеемся, что в ближайшем будущем станет возможным своевременное выявление групп риска с привлечением данных о генетических особенностях пациентов, что позволит уменьшить риск развития венозных тромботических осложнений. Считаем, что продолжение исследований в данном направлении расширит наши знания и позволит проводить своевременную профилактику рецидивов ГПЭ с помощью правильно подобранной индивидуальной терапии, с учетом влияния генных полиморфизмов.

#### Литература

1. Выхляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА, 2006.
2. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Романцова ТИ. Патогенетические аспекты ожирения. Ожирение и метаболизм. 2004; 1: 3–9.
3. Дедов ИИ, Андреева ЕН, Пищулин АА, Карпова ЕА. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение. Методическое пособие для врачей. М.: РАМН, 2003.
4. Кулаков ВИ, Адамян ЛВ, Мымбаев ОА. Оперативная гинекология. М.: Медицина: Антидор, 2000.
5. Макаров О.В., Озолия ЛА, Керчелаева С.Б. Профилактика тромбозов и тромбоэмболических осложнений в гинекологии. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2005; 4: 63–71.
6. Макацария АД, Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской и гинекологической практике. М.: Триада-Х, 2003.
7. Патрушев ЛИ. Тромбофилические состояния и современные методы их диагностики. Рус. мед. журн. 1998; 6 (3): 181–5.
8. Ginsburg D. Identifying novel genetic determinants of hemostatic balance. J Thromb Haemost 2005; 3 (8): 1561–8.
9. Diamanti-Kandaraki E, Bergiely A. The influence of obesity on hyperandrogenism and infertility in the female. Obes Rev 2001; 2: 231–8.
10. Lai CH, Huang HJ. The role of hormones for the treatment of endometrial hyperplasia and endometrial cancer. Curr Opin Obstet Gynecol 2006; 18 (1): 29–34.
11. Shapiro S, Dinger J. Risk of venous thromboembolism among users of oral contraceptives: a review of two recently published studies. J Fam Plann Reprod Health Care 2010; 36: 33.

# Роль воспалительного фактора в опухолевой трансформации эндометрия

Н.А.Шешукова<sup>1</sup>, Т.Д.Гуриев<sup>1</sup>, А.С.Федотова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России;

<sup>2</sup>ГБУЗ КДП №121 Департамента здравоохранения г. Москвы

#### Резюме

На основании проведенных иммуногистохимических исследований показана роль хронического эндометрита в потенцировании пролиферативной активности эндометрия; определено и обозначено значение хронического воспалительного процесса в эндометрии как самостоятельного фактора, определяющего прогноз заболевания.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, хронический эндометрит, пролиферация, апоптоз.

#### The role of inflammatory factors in the tumortransformation of the endometrium

N.A.Shesbukova, T.D.Guriev, A.S.Fedotova

#### Summary

On the basis of immunohistochemical studies the role of chronic endometritis in the potentiation of the proliferative activity of the endometrium was demonstrated; defined and denoted were the values of the chronic inflammatory process in the endometrium, as an independent factor determining the prognosis of the disease.

**Key words:** endometrial hyperplasia, chronic endometritis, proliferation, apoptosis.

#### Сведения об авторах

Шешукова Наталья Алексеевна – д-р. мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.

E-mail: dr.Shesbukova@mail.ru

Гуриев Таймураз Дудаевич – д-р. мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.

E-mail: tdg47@mail.ru

Федотова Анна Сергеевна – канд. мед. наук, акушер-гинеколог ГБУЗ КДП №121 Департамента здравоохранения г. Москвы.

E-mail: Fas80@yandex.ru

В настоящее время продолжают активно изучаться факторы межклеточного взаимодействия в разных областях медицины, что способствует формированию новых взглядов на развитие патологических процессов и механизмы опухолевого роста. Проблема гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) и рака эндометрия по-прежнему вызывает интерес многих специалистов и, прежде всего, акушеров-гинекологов ввиду стабильно высокой частоты и возможности малигнизации.

Одной из причин возникновения ГПЭ является нарушение овуляции и длительное воздействие на ткань эндометрия высоких концентраций эстрогенов. Однако, наряду с гормонами, на процессы, происходящие внутри клеток, влияют факторы роста, цитокины и компоненты экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ).

Среди наиболее важных и изученных для диагностики гиперплазии эндометрия иммуногистохимических маркеров выделяют: маркер пролиферативной активности Ki-67; маркеры апоптоза – сурвивин, Bcl-2; факторы роста – фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующий фактор роста  $\beta_1$  (ТФР- $\beta_1$ ); компоненты внеклеточного матрикса – лизилоксидаза (LOX), фибронектин и др.

#### Результаты исследования

Полученные нами результаты [1–3] иммуногистохимического исследования разных морфологических вариантов ГПЭ показали, что простая и сложная гиперплазия эндометрия без атипии схожи по ряду молекулярно-биологических параметров и характеризуются низкой экспрессией маркера пролиферации Ki-67, VEGF, минимальной и равно-

мерно выраженной экспрессией LOX и фибронектина. При этом уровень продукции и накопления белка ингибитора апоптоза снижается, а TФР-β – повышается. На низкую пролиферативную активность при типической гиперплазии эндометрия указывают и другие авторы [4–7].

При сочетании простой гиперплазии эндометрия с хроническим эндометритом и при атипической гиперплазии эндометрия отмечается высокая экспрессия Ki-67, VEGF, TФР-β<sub>1</sub>, LOX, фибронектина, а также гиперпродукция сурвивина и Bcl-2 [1–3].

Таким образом, при наличии хронического воспалительного процесса в ткани эндометрия создаются оптимально благоприятные условия для формирования гиперпластических процессов и атипической трансформации клеток.

### ЭЦМ и воспаление

В зависимости от состава ЭЦМ способен стимулировать или тормозить дифференцировку и деление клеток, вызывать их гибель, регулировать ангиогенез. Известно, что инициальная фаза воспалительного процесса характеризуется инфильтрацией зоны поражения воспалительными, иммунными и мезенхимальными клетками. На последующих этапах отмечаются пролиферация мезенхимальных клеток и отложение компонентов ЭЦМ, направленные на замещение возникшего дефекта. В этом отношении развивающийся фиброз ткани можно рассматривать как нормальный биологический процесс [8].

Инфильтрация зоны повреждения воспалительными клетками приводит к дополнительной продукции и выраженному накоплению TФР-β (ведущий цитокин репарации) и выраженному накоплению компонентов внеклеточного матрикса. Одновременно TФР-β блокирует процесс деградации ЭЦМ путем снижения синтеза протеаз и увеличения уровня ингибиторов протеаз (D.Edwards и соавт., 1987; M.Laiho и соавт., 1987). TФР-β усиливает также плотность интегринов и изменяет их качественное соотношение на поверхности клеток в сторону усиления адгезии к ЭЦМ (R.Ignots, J.Messague, 1987). Все эти процессы способствуют репарации поврежденной ткани.

Однако существует и обратная сторона биологических воздействий TФР-β: индукция накопления компонентов внеклеточного матрикса в зоне повреждения из адаптивной реакции может «перерасти» в патологическую, приводя к развитию склероза и фиброза. Спустя определенный промежуток времени экспрессия гена TФР-β в клетках зоны повреждения исчезает, уменьшается синтез компонентов внеклеточного матрикса и начинается процесс их деградации.

Итак, клетки воспалительного инфильтрата (плазматциты, лимфоциты и др.) способствуют разрушению ЭЦМ и стромообразованию. Образование стромы является сложным многостадийным процессом, основными компонентами которого можно считать: секрецию клетками факторов роста, онкобелков и их активаторов и ингибиторов, синтез клетками компонентов ЭЦМ стромы, пролиферацию клеток стромы и синтез ими компонентов ЭЦМ и др.

При атипической гиперплазии эндометрия и хроническом воспалительном процессе имеет место гипоксическое поражение ткани эндометрия, т.е. гипоксия является важным компонентом патогенеза развития данной патологии. Гиперпродукция TФР-β<sub>1</sub> и фибронектина, отмеченная при данных патологических состояниях, может рассматриваться как причинный фактор развития гипоксии, а ее следствием являются повышение индукции LOX и стимуляция ангиогенеза вследствие высокой экспрессии VEGF.

Сам процесс хронического воспаления может быть решающим фактором развития гипоксии, а гипоксия, в свою очередь, индуцирует опухолевую прогрессию путем промоции ангиогенеза и увеличения количества клеток, содержащих LOX не только в цитоплазме, но и в строме.

Это убедительно показывает, что гипоксия и хроническое воспаление – два взаимодействующих ведущих фактора, обуславливающих в дальнейшем прогноз заболевания. Склеротические изменения, имеющиеся при хроническом эндометрите, могут предшествовать развитию неоплазии, и их роль заключается в: развитии гипоксии на

фоне нарушенного кровообращения, нарушении модулирующего влияния ЭЦМ на пролиферацию и апоптоз клеток, в связи с изменением состава внеклеточного матрикса, и разобщении межклеточных взаимодействий.

Пациентки с гиперплазией эндометрия в сочетании с хроническим воспалительным процессом и атипической гиперплазией относятся к группе высокого риска возможной малигнизации. Учитывая высокую экспрессию LOX в воспалительных и атипических клетках, низкую экспрессию в нормальной эндометрии, можно предположить, что LOX является одним из связывающих компонентов между процессами воспаления и опухолеобразования.

Высокий уровень экспрессии ядерного маркера пролиферации Ki-67 и VEGF, который отмечен при сочетании гиперпластических процессов в слизистой матки и хронического эндометрита, отражает высокую пролиферативную активность не только эпителия желез, но и стромы эндометрия и указывает на активно идущие процессы неоангиогенеза, а значит, еще раз указывает на имеющиеся разрушения во внеклеточном матриксе. Одним из факторов прогрессирования пролиферативных процессов является повышенная ангиогенная активность. Атипические очаги, как правило, выявляются в участках с наличием выраженной васкуляризации [9].

Таким образом, именно хронический воспалительный процесс усиливает межклеточные и стромально-паренхиматозные нарушения, уже начинающиеся при ПЭ, или предрасполагает к их развитию. Это приводит к активации процессов склерозирования и неоангиогенеза, которые стимулируют пролиферацию клеток и способствуют прогрессированию опухолевого процесса. Воспаление потенцирует пролиферативную активность железистого эпителия и особенно – стромы гиперплазированного эндометрия [10].

Исследование роли процесса апоптоза и пролиферации в патогенезе пролиферативных и опухолевых процессов в эндометрии особенно актуально в настоящее время, когда происходит постоянный рост частоты гиперпролиферативных и онкологических заболеваний, в том числе в гинекологии.

Нарушение процесса апоптоза обуславливает развитие многих болезней. Так, при подавлении апоптоза развиваются пролиферативные процессы, опухолевые заболевания, некоторые аутоиммунные заболевания. Апоптоз предотвращает сохранение и перенос в другие клетки патологически измененной ДНК.

При наличии простой и сложной гиперплазии без атипичной активности пролиферативных процессов в эпителиальных клетках эндометрия и его стромальном компоненте остается невысокой, а уровень апоптоза позволяет в достаточной мере сдерживать пролиферативные процессы.

### Хронический эндометрит и гиперплазия эндометрия

Сопутствующий гиперплазии эндометрия хронический эндометрит приводит к нарушению баланса между процессами пролиферации и апоптоза. При сочетании гиперплазии эндометрия с хроническим эндометритом, как и в случае с атипической гиперплазией, апоптоз резко угнетается. Повышенный синтез белков ингибиторов апоптоза сурвивина и Bcl-2 и одновременное снижение экспрессии индуктора апоптоза Bax (что можно рассматривать как один из метаболических признаков гипоксии) приводят к устойчивости патологических очагов эндометрия к апоптозу и резистентности клеток к гипоксии, что может являться дополнительным фактором, в сочетании с которым ПЭ прогрессирует в атипическую гиперплазию и аденокарциному.

Простая и сложная гиперплазия эндометрия без атипичности схожи не только по клиническим, но и молекулярно-биологическим параметрам, однако принципиально отличаются от атипической гиперплазии и гиперплазии в сочетании с хроническим эндометритом. При наличии простой или сложной гиперплазии пролиферативная активность в ткани эндометрия невысокая. По всей видимости,

повышение продукции ТФР- $\beta_1$  при малонарушенных процессах апоптоза сдерживает рост пролиферирующих клеток. Это еще раз подтверждает, что гиперплазия эндометрия на этом этапе остается подконтрольным процессом и после лечения или даже самостоятельно патологический процесс может регрессировать.

При сочетании гиперплазии эндометрия с хроническим эндометритом в результате длительного воздействия патологического фактора (воспаление) в эндометрии имеет место выраженный клеточный и клеточно-матриксный дисбаланс. Нельзя исключить, что эти два патологических процесса обладают взаимостимулирующим влиянием. В результате проведенного нами комплексного морфологического исследования выявлены значительные нарушения не только ангиоархитектоники ткани эндометрия, но и интенсивные процессы склерозирования, сопровождающиеся накоплением продуктов ЭЦМ и формированием гипоксии, дисфункциональные нарушения тканевой рецепции и угнетение апоптоза. В этих условиях даже при невысокой пролиферативной активности создаются оптимальные условия для рецидивирования ГПЭ и опухолевой трансформации эндометрия.

В патогенезе развития ГПЭ независимо от морфологического варианта первостепенную роль играет снижение процесса апоптоза, что приводит к устойчивости патологических очагов к запрограммированной гибели клеток и созданию оптимальных условий для развития и/или прогрессирования пролиферативных заболеваний. Проллиферативная активность клеток эндометрия повышена лишь во внеклеточном матриксе и только при наличии сопутствующего воспалительного процесса.

Отмечаются взаимостимулирующее действие воспаления и гиперпластических изменений в эндометрии, а также сопряженность процессов воспаления, склерозирования, ангиогенеза и гиперплазии.

## Выводы

Таким образом, можно отметить ряд особенностей при сочетании гиперплазии эндометрия и хронического эндометрита: преобладание патологических нарушений, характерных для воспалительного процесса, активацию пролиферативных процессов в ЭЦМ при значительном угнетении апоптоза. Это дает основание предположить первостепенное значение воспаления в прогнозе течения типичной гиперплазии эндометрия.

## Литература

1. Макаров И.О., Овсянникова Т.В., Шеишуква Н.А. и др. Онкологические аспекты гиперпластических процессов в эндометрии. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2011; 1: 13–6.
2. Федотова А.С. Разработка прогностических критериев развития атипической гиперплазии эндометрия. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.
3. Шеишуква Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: клинико-морфологические аспекты, прогностические критерии развития, дифференцированный подход к лечению. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012.
4. Бантыш Б.Б. Иммуноморфологические особенности эпителиально-стромальных взаимоотношений при железистой гиперплазии эндометрия. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.
5. Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия. Методические рекомендации. М., 2007.
6. Сухих Г.Т., Чернуха Г.Е., Сметник В.П. и др. Проллиферативная активность и апоптоз в гиперплазированном эндометрии. Акушерство и гинекология. 2005; 5: 25–9.
7. Чернуха Г.Е. Гиперплазия эндометрия: перспективы развития проблемы. Акушерство и гинекология. 2009; 4: 11–6.
8. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М., 1995.
9. Давыдов А.И. Атипическая гиперплазия эндометрия: вопросы морфогенеза, классификация, диагностика и лечение. Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009; 3: 93–6.
10. Сухих Г.Т., Шуришалина А.В. Хронический эндометрит. М., 2010.

**1** Всероссийский научно-образовательный конгресс

20–24 октября 2014

Москва, ул. Академика Опарина, д. 4,  
ФГБУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова»  
Минздрава России

# Визуальная диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии



слушателям  
будет выдан  
сертификат

## Организаторы:

- ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»



Подробная информация на сайте [www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru)