

Сутурина Л.В., Скляр Н.В., Лабыгина А.В., Шолохов Л.Ф., Коваленко И.И.
 Учреждение РАМН Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН,
 г. Иркутск

НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ЭСТРОГЕНОВ У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ И БЕСПЛОДИЕМ

В статье представлены результаты изучения метаболизма эстрогенов у бесплодных и фертильных женщин с миомой матки. Установлено, что у женщин с миомой матки снижено соотношение 2/16 гидроксистерона за счет уменьшения концентрации в моче 2-ОН-эстрона. Показано, что у бесплодных женщин с миомой матки уровень 16-ОН-эстрона возрастает с увеличением размеров миоматозных узлов и коррелирует с недостаточностью функции желтого тела

Ключевые слова: бесплодие, миома матки, метаболизм эстрогенов.

Suturina L.V., Sclyar N.V., Labygina A.V., Sholohov L.F., Kovalenko I.I.

The scientific center of family health problems and human reproduction, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Irkutsk

THE ESTROGEN METABOLISM DISORDERS IN WOMEN WITH UTERINE MYOMA AND INFERTILITY

In the article we present the results of estrogen metabolism investigation in fertile and sterile women with uterine myoma. It was shown that in women with myoma the 2-OH/16-OH-estrone ratio is decreased in comparison with controls. In women with infertility and uterine myoma, 16-OH-estrone level is correlated with myoma size and luteal phase insufficiency

Key words: infertility; uterine myoma; estrogen metabolism.

Миома матки — наиболее частое гормонозависимое заболевание, которому подвержены, по данным различных авторов, от 10 до 30 % женщин репродуктивного возраста, в основном старше 30 лет [1-2]. Известно, что в структуре женского бесплодия частота этого заболевания составляет 30-51 % [3]. Миома матки, как единственное патологическое состояние при бесплодии, выявляется у 1-20 % женщин [2]. В сочетании с наружным генитальным эндометриозом миома матки является причиной бесплодия в 44 % случаев, а с трубно-перитонеальным фактором — в 36 %. Около 10 % женщин с миомой матки подлежат лечению с помощью вспомогательных методов репродукции.

Гормональные нарушения выявляются у значительной доли больных с миомой матки и требуют проведения патогенетически обоснованной терапии. Установлено, что рост клеток лейомиомы регулируется стероидными гормонами и их метаболитами [1, 4-5], в стимуляцию пролиферативных каскадов вов-

лечены цитокины и ростовые факторы [6-10]. Несмотря на то, что существует множество работ, посвященных эндокринным аспектам патогенеза миомы матки, недостаточно сведений об особенностях метаболизма эстрогенов у женщин с миомой матки и нарушениями репродуктивной функции [10, 11].

Цель исследования — установить особенности метаболизма эстрогенов при репродуктивных нарушениях у женщин с миомой матки.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основную группу составили 63 женщины репродуктивного возраста в возрасте $33,57 \pm 0,53$ лет с миомой матки, которая является типичной моделью гормонозависимых заболеваний. Основная группа распределилась на 2 подгруппы: подгруппа 1а — женщины с миомой матки и бесплодием (44 пациентки, средний возраст — $33,32 \pm 0,63$ лет); подгруппа 1б — женщины с миомой матки и сохранной фертильностью (19 человек, средний возраст — $34,16 \pm 1,01$ лет).

Группу контроля составили 31 практически здоровая женщина репродуктивного возраста без тяжелой соматической и эндокринной патологии и нару-

Корреспонденцию адресовать:

Сутурина Лариса Викторовна,
 E-mail: lsuturina@mail.ru; lsuturina@yahoo.com

шений репродуктивной функции, средний возраст составил $32,19 \pm 0,59$ лет. Женщины всех групп были сопоставимы по возрасту, месту проживания (город — село), уровню образования, семейному положению, характеру и длительности воздействия вредных привычек, профессиональных вредностей, особенностям перинатального периода жизни, индексу массы тела. Женщины в подгруппах с различным статусом фертильности были также сопоставимы по длительности и характеру менструального цикла, частоте воспалительных процессов гениталий, аденомиоза, гиперпластических процессов, ретенционных кист яичников, диффузной мастопатии и проявлений ПМС. Женщины в подгруппах 1а и 1б были сопоставимы по локализации миоматозных узлов и по размеру доминантного узла. В исследование были включены женщины с субсерозно, интерстициально или интерстициально-субсерозно расположенными миоматозными узлами. Субмукозное расположение миоматозных узлов, а также их локализация в области трубных углов или перешейка являлось критерием исключения. Фертильные женщины с миомой матки были обследованы через 10-12 месяцев после родов вне периода лактации, что, согласно критериям ВОЗ, позволило нам не сомневаться в их фертильности. Размеры миоматозных узлов у женщин данной подгруппы на момент начала беременности и на момент обследования не имели значимых различий.

У всех пациенток с миомой матки и у женщин из группы контроля был проведен анкетирование и анализ медицинской документации, общеклиническое и венерологическое обследование. Последнее включало микроскопию мазков из влагалища, уретры, цервикального канала, выявление трихомонад, гонореи и титров уреа- и микоплазм (культуральный метод), хламидий (ПЦР и ПИФ).

Инструментальные методы исследования включали: УЗИ органов малого таза, молочных желез, щитовидной железы с использованием аппаратов «Аloka-650» с вагинальным, абдоминальным, каротидным датчиками 7 МГц в режиме двухмерной визуализации, у женщин с бесплодием — гистеросальпингографию (ГС), эндоскопические исследования (лапароскопия, гистероскопия) с использованием оборудования фирм OLIMPUS, STORZ. По показаниям выполнялись раздельное диагностическое выскабливание или Пайпель-биопсия эндометрия и эндометрия с последу-

ющим гистологическим исследованием полученного материала с целью выявления сопутствующей патологии.

В качестве материала для гормональных исследований использовалась сыворотка крови. Забор крови осуществлялся из локтевой вены, натощак, с 8 до 9 часов утра, с учетом фаз менструального цикла (12-14 или 20-21 дни менструального цикла). Определение концентраций прогестерона проводилось иммуноферментным методом с использованием тест-систем «АЛКОР-БИО». Определение концентраций эстрадиола проводилось иммуноферментным методом с использованием тест-систем ELISA. Анализатор «EL 808 ultra Microplate Reader» фирмы Biotek instruments. Inc.

Определение в моче 2-гидроксиэстрона и 16-альфа гидроксистерона было основано на конкурентном методе твердофазного иммуноферментного анализа и проводилось с использованием набора «ESTRAMET 2/16 ELISA» и анализатора MULTISKAN EX. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием статистических прикладных пакетов. Для оценки значимости различий количественных нормально распределенных признаков применяли параметрический t-критерий Стьюдента, ненормально распределенных признаков — непараметрические критерии Манна-Уитни, Вальда-Вольфовица, Колмагорова-Смирнова, Краскела-Уоллеса, а также медианный тест, для качественных признаков — показатель соответствия (χ^2), двойной точный метод Фишера и Т-критерия. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Количественные показатели представлены средними, дисперсиями, медианами с указанием 95 % доверительного интервала. Достоверность различий оценивали на 5 % уровне значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе нами был проведен сравнительный анализ концентраций половых стероидов у женщин основной и контрольной групп, а также в подгруппах фертильных и бесплодных женщин с миомой матки. Как представлено в таблице 1, основной особенностью гипофизарно-овариального статуса женщин с миомой является относительная гиперэстрогения и гипопрогестеронемия, что согласуется с ранее

Сведения об авторах:

Сутурина Лариса Викторовна, доктор мед. наук, профессор, руководитель лаборатории гинекологической эндокринологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, г. Иркутск, Россия.

Скляр Наталья Владимировна, аспирант лаборатории гинекологической эндокринологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, г. Иркутск, Россия. E-mail: sklyarnv@mail.ru

Лабыгина Альбина Владимировна, старший научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, г. Иркутск, Россия. E-mail: consilium.irk@gmail.com

Шолохов Леонид Федорович, доктор мед. наук, руководитель лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, г. Иркутск, Россия. E-mail: lshol@mail.ru

Коваленко Инна Ильинична, аспирант лаборатории гинекологической эндокринологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, г. Иркутск, Россия. E-mail: ikovalenko.08@mail.ru

полученными данными других авторов. Однако пациентки с миомой матки и бесплодием отличаются при этом относительно более низким уровнем эстрадиола в предовуляторный период и более выраженной прогестероновой недостаточностью, чем фертильные женщины с миомой матки (* различия значимы по 3 или 4 непараметрическим критериям, $p < 0,05$).

При оценке состояния метаболизма эстрогенов нами отмечено, что в группе как фертильных, так и бесплодных женщин с миомой матки концентрации 2-ОН-эстрогена и соотношения этого метаболита и 16- α -ОН-эстрогена значимо ниже таковых в группе здоровых фертильных женщин (табл. 2). Биологические эффекты данных метаболитов эстрогенов в

клетке абсолютно противоположны: 2-ОНЕ1 не обладает пролиферативной активностью, это антагонист обоих типов рецепторов эстрогенов, а 16 α -ОНЕ1 – сильнейший агонист эстрогеновых рецепторов, вовлеченный в пролиферативные каскады в эстроген-зависимых тканях. Поскольку существенных отличий концентрации 16- α -гидроксиэстрогена между группами здоровых женщин и пациенток с миомой матки получено не было, можно считать, что снижение у женщин с миомой матки соотношения 2-ОН-эстрогена и 16- α -ОН-эстрогена обусловлено уменьшением концентраций метаболитически неактивного 2-ОН-эстрогена.

В подгруппе бесплодных женщин с миомой матки, значимое повышение метаболитически активного

Таблица 1
Концентрации половых стероидов в сыворотке крови обследованных женщин

| Показатель | Основная группа | Контрольная группа | Подгруппа с бесплодием и миомой матки | Подгруппа фертильных женщин с миомой матки |
|---|---|---|--|--|
| | M \pm m (Me) Min; Max n = 59 | M \pm m (Me) Min; Max n = 31 | M \pm m (Me) Min; Max n = 44 | M \pm m (Me) Min; Max n = 19 |
| Концентрация эстрадиола в сыворотке крови в фол. фазу (пмоль/л) | 219,15 \pm 27,28 (150,00) 7,30; 1028,00 | 105,34 \pm 16,70 (98,50) 3,00; 431,00 | 210,27 \pm 32,66 (152,50) 7,30; 930,00 | 235,04 \pm 49,76 (147,80) 92,00; 1028,00 |
| Концентрация прогестерона в сыворотке крови в лют. фазу (нмоль/л) | 43,31 \pm 3,39 (44,70) 1,90; 83,90 | 49,40 \pm 7,38 (45,70) 6,80; 135,00 | 36,65 \pm 4,88 (42,00) 1,90; 82,60 | 54,62 \pm 4,62 (55,40) 44,10; 83,90 |

Таблица 2
Метаболизм эстрогенов у бесплодных и фертильных женщин с миомой матки

| Показатель | Подгруппа с бесплодием и миомой матки | Подгруппа фертильных женщин с миомой матки | Контрольная группа | p |
|---|--|--|--|--|
| | n = 44 M \pm m (Me) Min; Max | n = 19 M \pm m (Me) Min; Max | n = 31 M \pm m (Me) Min; Max | |
| Концентрация 2-гидроксиэстрогена в моче, нг/мл | 12,50 \pm 2,09 (10,13) 0,60; 56,99 | 19,92 \pm 4,49 (9,38) 0,60; 60,25 | 30,29 \pm 2,84 (33,42) 5,33; 64,20 | pU 1-3 = 0,000018 pK-S 1-3 < 0,001 p W-W 1-3 = 0,001 pКраскела-Уоллеса 1-3 = 0,0000 pМед тест 1-3 = 0,0000 pK-S 2-3 < 0,05 |
| Концентрация 16-гидроксиэстрогена в моче, нг/мл | 12,30 \pm 1,02 (12,18) 1,91; 22,72 | 16,75 \pm 0,88 (17,20) 9,01; 22,90 | 15,83 \pm 0,62 (16,46) 9,45; 21,92 | pU 1-2 = 0,007 pK-S 1-2 < 0,025 pКраскела-Уоллеса 1-2 = 0,007 pМед тест 1-2 = 0,003 pU 1-3 = 0,014 pK-S 1-3 < 0,025 pКраскела-Уоллеса 1-3 = 0,014 pМед тест 1-3 = 0,013 |
| Соотношение 2/16-гидроксиэстрогена в моче | 1,13 \pm 0,16 (0,87) 0,04; 3,99 | 1,07 \pm 0,23 (0,63) 0,07; 3,07 | 2,01 \pm 0,21 (2,10) 0,32; 3,84 | pU 1-3 = 0,001 pK-S 1-3 < 0,005p Краскела-Уоллеса 1-3 = 0,001 pМед тест 1-3 = 0,0027 pU 2-3 = 0,005 pK-S 2-3 < 0,01 pКраскела-Уоллеса 2-3 = 0,006 |

Примечание: * различия достоверны по критерию Колмагорова-Смирнова ($p < 0,05$); ** различия достоверны по 5 непараметрическим критериям ($p < 0,05$); *** различия достоверны по 4 непараметрическим критериям ($p < 0,05$); **** различия достоверны по 3 непараметрическим критериям ($p < 0,05$).

16- α -гидроксиэстронон отмечено при размерах доминантного миоматозного узла более 5 см (рис.). При сравнении аналогичных показателей в группе фертильных женщин с миомой матки никакой зависимости метаболизма эстрогенов от размеров миоматозных узлов нами не выявлено.

При проведении корреляционного анализа гормонально-метаболических показателей нами обнаружены значимые отрицательные корреляционные зависимости между концентрацией 16-ОН-эстронон, уровнями прогестерона ($r = -0,5$) и эстрадиола ($r = -0,7$) на 20-21 дни менструального цикла в группе бесплодных женщин с миомой матки. У фертильных женщин с миомой матки подобных взаимосвязей нами не обнаружено.

Таким образом, установлено, что дисбаланс пролиферативно-нейтральных и пролиферативно-активных метаболитов эстрогенов у женщин с миомой матки определяется существенным снижением метаболизма по пути образования 2-гидроксиэстронон с закономерным уменьшением соотношения 2/16 метаболитов, и наиболее существенные изменения метаболизма эстрогенов отмечаются у бесплодных пациенток, имеющих миоматозные узлы больших размеров. При бесплодии у женщин с миомой матки активация метаболизма эстрогенов по пути образования метаболитически активного 16-ОН-эстронон коррелирует с недостаточностью функции желтого тела.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Вихляева, Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки /Е.М. Вихляева. – М.:МЕДпресс-информ, 2004. – 400 с.

2. Сидорова, И.С. Роль факторов роста в патогенезе миомы матки /И.С. Сидорова, О.В. Рыжова //Акушерство и гинекология. – 2002. – № 1. – С. 12-13.

3. Савицкий, Г.А. Миома матки: Проблемы патогенеза и патогенетической терапии /Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий. – СПб.: Элби-СПб. – 2000. – 234 с.

4. Aromatization of androstenedione by normal and neoplastic endometrium of the uterus /Yamaki J., Yamamoto T. et al. //J. Steroid. Biochem. – 1985. – V. 22(1). – P. 63-66.

5. Progesterone: a critical role in the pathogenesis of uterine myomas /Rein M.S., Barbieri R.L. et al. //Am. J. Obstet. Gynecol. – 1995. – V. 172 (1 Pt 1). – P. 14-18.

6. The secretion of insulin-like growth factors I and II by explant cultures of fibroids and myometrium from women treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist /Rein M.S., Friedman A.J. et al. //Obstet. Gynecol. – 1990. – V. 76(3 Pt 1). – P. 388-394.

7. Immunohistochemical localization of growth factors and their receptors in uterine leiomyomas and matched myometrium /Dixon D., He H. et al. //Environ. Health Perspect. – 2000. – V. 108, Suppl. 5. – P. 795-802.

8. Nowak, R.A. Novel therapeutic strategies for leiomyomas: targeting growth factors and their receptors /Nowak, R.A. //Environ. Health Perspect. – 2000. – V. 108, Suppl. 5. – P. 849-853.

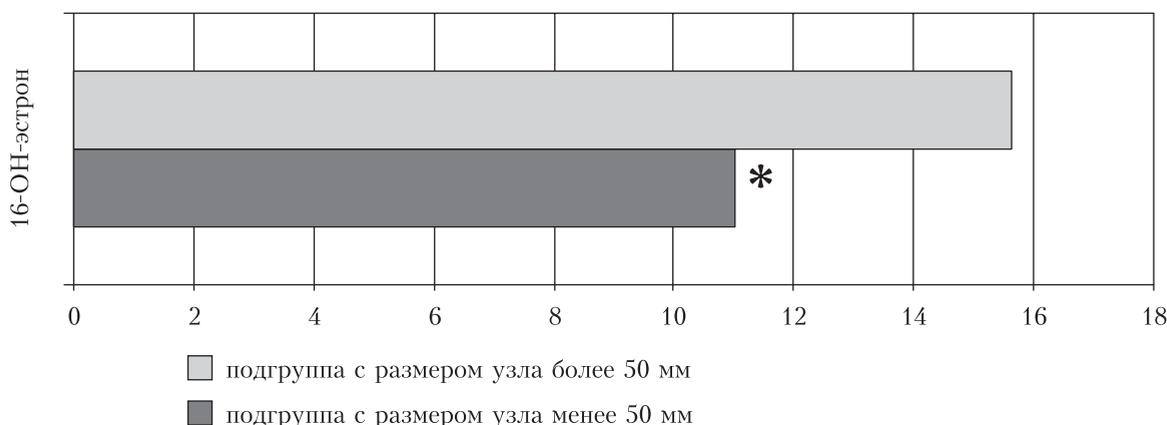
9. Пролиферативная активность, апоптоз и стероиды в регуляции роста миомы матки /В.И. Кулаков, В.А. Бурлев, Н.И. Волков, С.В. Павлович //Молекулярная медицина. – 2003. – № 3. – С. 44-49.

10. Antiestrogen action of 2-hydroxyestrone on MCF-7 human breast cancer cells /Schneider J., Huh M.M., Bradlow H.L., Fishman J. //J. Biol. Chem. – 1984. – V. 259. – P. 4840-4845.

11. Bradlow, H.L. Nutrient modulation of female hormone metabolism, Modifying breast cancer risk /Bradlow H.L. //In: Functional Medicine Approaches to Endocrine Disturbances of Aging. – Vancouver, British Columbia, Institute of Functional Medicine Proceedings, 2001.

Рисунок

Метаболизм эстрогенов у женщин с миомой матки и бесплодием в зависимости от размеров миоматозных узлов



Примечание: * различия достоверны по величине t-критерия, $p < 0,05$.

* * *