

**DEFINING THE TYPE OF DUCTOCHOLANGIOPATHY BY MEANS
OF THE FUCHSINORRHAGIC METHOD OF A PATHOHISTOLOGIC INVESTIGATION
IN CASE OF COMMON BILE DUCT OBSTRUCTION OF NONNEOPLASTIC ETHIOLOGY**

S. Y. Khmel'nyts'kyi

Abstract. The fuchsinorrhagic technique of histological investigation of the biopsy material of the common bile duct wall in 670 operated persons with obstructive jaundice of nonneoplastic ethiology has been used. The chief stereotyped pathologic signs of reversible and irreversible forms of inflammatory-degenerative changes in the walls of the common bile duct have been established and they are assumed as a basis for defining individual types of ductocholangiopathies as a constituent of cholangitis.

Key words: bile ducts, ductocholangiopathies, fuchsinorrhagic technique.

Medical Institute of UAFM (Kyiv)

Рецензент – проф. Р.І.Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2007. – Vol.11, №3.- P.93-96

Надійшла до редакції 4.04.2007 року

УДК 618.145-007.61:575

С.А.Цинтар, О.П.Пересунько

**ЧИННИКИ АПОПТОЗУ В ЖІНОК ІЗ ГІПЕРПЛАЗІЯМИ ЕНДОМЕТРІЯ
ЗАЛЕЖНО ВІД ОНКОЛОГІЧНОГО СПАДКОВОГО АНАМНЕЗУ**

Кафедра онкології, променевої діагностики та променевої терапії (зав. – проф. Р.В.Сенютювич)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Досліджені механізми апоптозу при гіперплазіях та раку ендометрія в жінок залежно від обтяженості онкологічного анамнезу. Вивчені в тканині ендометрія чинники апоптозу I типу – APO1/Fas (CD95), sFas-L, білок p-53 - поглиблюють наш уявлен-

ня про патогенетичні особливості гіперплазій ендометрія і їх схильності до малігнізації.

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

Вступ. Діагностика та прогнозування перебігу гіперпластичних процесів ендометрія викликають інтерес багатьох спеціалістів: морфологів, гінекологів, онкологів та ендокринологів [4]. Тому завдання, пов'язані з розробкою нових технологій ранньої діагностики гіперплазій 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 чинниками, ендокринно-метаболічними порушеннями та генетичною (спадковою) зумовленістю. Тому перспективним напрямом розвитку гінекології є вивчення ролі генетичного чинника в патогенезі та особливостях клінічного перебігу гіперплазій ендометрія [2,6].

На сьогодні лікарі-практики та вчені користуються єдиною концепцією двох патогенетичних варіантів гіперпластичних процесів ендометрія та раку тіла матки, вперше запропонованої Я.В. Бохманом ще в середині 60-х років [2] - I (гормоназалежного) та II (автономного). Клінічні, морфологічні, патогенетичні ознаки цієї патології Я.В.Бохманом оцінювалися без врахування досягнень онкогенетики [4,6]. Доповнення відомої класифікації гіперпластичних процесів ендометрія з врахуванням спадкового чинника може надати їй нового теоретичного та практичного

значення, що допоможе практичному лікарю вибрати раціональний план лікування.

Покищо не знайдено ідеального пухлинного маркера для діагностики гіперплазій та раку ендометрія [6,9].

Враховуючи, що останнім часом з'являється все більше наукових повідомлень щодо порушень механізмів апоптозу на генетичному рівні, доцільно дослідити зміни при гіперпластичних і неопластичних процесах ендометрія таких чинників апоптозу I типу, як APO1/Fas (CD95), sFas-L, білка p53 [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. Визначити чинники апоптозу I типу в жінок, хворих на гіперплазію ендометрія, залежно від онкологічного спадкового обтяженості анамнезу.

Матеріал і методи. Під нашим спостереженням перебувала 41 жінка, хвора на гіперплазію ендометрія та 18 жінок – на рак ендометрія. У 18 жінок хворих на гіперплазію ендометрія, спадковий анамнез не обтяжений, у 16 жінок – у родовах були родичі I ступеня спорідненості, хворі на рак різних локалізацій, 7 хворих – мали атипичну гіперплазію ендометрія.

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

Контрольну групу склали 15 практично здорових жінок.

У всіх жінок (дослідної та контрольної групи) проводили діагностичне вишкрібання стінок порожнини матки. Показанням для вишкрібання слугували менометрорагії, а в жінок контрольної групи – видалення внутрішньоматкової спіралі.

Апоптичні чинники, а саме APO1/Fas (CD95), sFas-L, білок p53 визначали в тканині ендометрія за допомогою імуноферментного методу. Відмитий від крові ендометрій у кількості 100-300 мг поміщали в 3,0 мл стерильного 0,9% NaCl та заморожували до - 30°C у морозильній камері перед транспортуванням у лабораторію.

Результати дослідження та їх обговорення. Зміни вмісту в ендометрії білка p53 та чинників апоптозу I типу в жінок із гіперплазією та неоп-

ластичною трансформацією ендометрія наведені в таблиці.

Оскільки в роботі вивчаються проліферативні процеси (гіперплазія і неопластична трансформація ендометрія), пріоритет у тлумаченні результатів порівняльного аналізу надається змінам в ендометрії відносно контролю, отриманому у жінок із проліферативною фазою менструального циклу.

У жінок зі спадково необтяженою гіперплазією ендометрія вміст в останньому білка p53 не відрізнявся від узагальнених контрольних даних і показників у практично здорових жінок із секреторною фазою менструального циклу. Водночас рівень в ендометрії білка p53 у 2,5 раза перевищував такий у здорових жінок із проліферативною фазою циклу. Кількість в ендометрії sCD95 при спадково необтяженій гіперплазії ендометрія перевищувала узагальнений контроль на 69,8%, на 46,0% більша, ніж у секреторну фазу нормального менструального циклу і зростала у 2,1 раза

Таблиця

Вміст в ендометрії білка p53, sCD95 і sFasL у жінок хворих на гіперплазію та неопластичну трансформацію ендометрія (x±Sx)

Групи хворих	p53, од./1 г тканини	sCD95, нг/1 г тканини	sFasL, нг/1 г тканини
Контроль (загальний), n=15	10,5±1,27	146,9±8,02	34,9±2,57
Контроль (секреторна фаза), n=8 <i>1-ша група</i>	14,3±1,04 p>0,06	170,8±6,59 p>0,06	42,6±2,00 p>0,05
Контроль (проліферативна фаза), n=7 <i>2-га група</i>	6,2±0,91 p<0,05 p ₁ <0,001	119,5±5,38 p<0,05 p ₁ <0,001	26,1±1,84 p<0,05 p ₁ <0,001
Гіперплазія ендометрія спадково не обтяжена, n=18 <i>3-тя група</i>	14,3±1,44 p>0,06 p ₁ >0,9 p ₂ <0,01	249,4±7,20 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	150,1±7,68 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Гіперплазія ендометрія спадково обтяжена, n=16 <i>4-та група</i>	29,9±2,62 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	256,2±15,41 p<0,001 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001 p ₃ >0,6	75,2±4,18 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Атипова гіперплазія, n=7 <i>5-та група</i>	38,3±3,38 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ >0,07	150,5±14,14 p>0,8 p ₁ >0,1 p ₂ >0,06 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001	76,5±6,81 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ >0,8
Неопластична трансформація ендометрія спадково не обтяжена, n=10 <i>6-та група</i>	49,0±4,45 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₅ >0,09	321,7±15,00 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₅ <0,001	348,4±32,59 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₅ <0,001
Неопластична трансформація ендометрія спадково обтяжена, n=8 <i>7-та група</i>	69,9±7,60 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₄ <0,001 p ₅ <0,01 p ₆ <0,05	283,8±18,73 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₄ >0,2 p ₅ <0,001 p ₆ >0,1	299,2±26,14 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₄ <0,001 p ₅ <0,001 p ₆ >0,2

Примітка. p – ступінь вірогідності показників відносно контролю (загального); p₁ – ступінь вірогідності показників відносно контролю (секреторна фаза); p₂ – ступінь вірогідності показників відносно контролю (проліферативна фаза); p₃-p₆ – ступінь вірогідності показників відносно таких у зазначеній групі; n – число спостережень

відносно такої в здорових жінок із проліферативною фазою циклу.

Порівняльний аналіз, проведений при спадково необтяженій і спадково обтяженій гіперплазії ендометрія, показав, що в жінок зі спадково обтяженим анамнезом вміст в ендометрії білка p53 у 2,1 раза більший, а рівень sFas-L, навпаки, на 49,8% менший, аніж при спадково необтяженій гіперплазії ендометрія. При цьому кількість sCD95, визначена в ендометрії хворих зазначених груп, практично однакова.

Таким чином, відносно показників проліферативної фази циклічних змін нормального ендометрія, при спадково необтяженій, так само як і при спадково обтяженій гіперплазії ендометрія в останньому значно зростає вміст білка p53, sCD95 і sFas-L. При спадково обтяженій гіперплазії ендометрія рівень в ендометрії білка p53 є вдвічі вищим, а кількість sFas-L – вдвічі меншою, ніж в ендометрії хворих зі спадково не обтяженим анамнезом.

Атипова гіперплазія ендометрія характеризується різким збільшенням вмісту в останньому білка p53, який перевищував узагальнені контрольні величини у 3,6 раза, показники у здорових жінок із секреторною фазою циклу – у 2,7 раза, контрольні дані, що отримані в проліферативну фазу нормального менструального циклу – у 6,1 раза. Крім того, у хворих на атипову гіперплазію зростає вміст у тканині гіперплазованого ендометрія sFas-L: відносно узагальнених контрольних величин – у 2,2 раза, показників секреторної фази – на 79,5%, показників проліферативної фази циклічних змін нормального ендометрія – у 2,3 раза.

Порівняно з показниками у хворих на спадково необтяжену гіперплазію ендометрія вміст білка p53 в ендометрії при атиповій гіперплазії виявився у 2,7 раза більшим, однак не відрізнявся від такого при спадково обтяженій гіперплазії ендометрія. Водночас кількість в ендометрії sCD95 при атиповій гіперплазії виявилася меншою, ніж при спадково необтяженій і спадково обтяженій гіперплазії ендометрія – відповідно на 39,7 і 41,3%. Щодо вмісту sFas-L в ендометрії, то його рівень при атиповій гіперплазії на 49,0% менший за такий при спадково необтяженій гіперплазії ендометрію і не відрізнявся від показників у хворих з обтяженим спадковим анамнезом.

Отже, для атипової гіперплазії характерним є різке збільшення вмісту в ендометрії білка p53 і sFas-L – відповідно у 6 і 3 рази відносно контрольних показників проліферативної фази циклічних змін нормального ендометрія за відсутності вірогідних змін рівня sCD95 у гіперплазованому атиповому ендометрії.

При спадково необтяженому раку матки в ендометрії різко зростає вміст білка p53, sCD95 і sFas-L, який перевищує контрольні показники проліферативної фази циклічних змін нормального ендометрія відповідно у 8, 3 і 13 разів. Крім того, при спадково необтяженому раку матки

виявляються більш високі, ніж при спадково необтяженій гіперплазії ендометрія, показники кількості в тканині останнього білка p53 (у 3,4 раза), sCD95 (в 1,3 раза) і sFas-L (у 2,3 раза). Відносно даних, отриманих при атиповій гіперплазії ендометрія, при спадково необтяженому раку матки рівень sCD95 і вміст sFas-L виявляються відповідно у 2,1 і 4,6 раза вищими, хоча кількість білка p53 у зазначених групах хворих вірогідно не відрізняється.

При спадково обтяженому раку матки вміст в ендометрії білка p53 перевищував узагальнений контроль у 6,6 раза, був у 4,9 раза більшим, ніж у секреторну фазу і в 11,2 раза вищим, ніж у проліферативну фазу циклічних змін нормального ендометрія.

Рівень sCD95 в ендометрії хворих на спадково обтяжений рак матки зростає відносно узагальнених контрольних показників на 93,2%, на 66,2% перевищував такий у секреторну фазу циклічних змін нормального ендометрія і у 2,4 раза більший, ніж в ендометрії здорових жінок із проліферативною фазою менструального циклу.

Найбільших змін зазнавала кількість в ендометрії sFas-L, яка при спадково обтяженому раку матки перевищувала узагальнений контрольний рівень у 8,6 раза, була у 7,0 раза вищою за таку в секреторну фазу і в 11,5 раза більшою, ніж у проліферативну фазу циклічних змін нормального ендометрія.

Порівняльний аналіз, проведений у хворих на спадково обтяжену гіперплазію і спадково обтяжену неопластичну трансформацію ендометрія, показав, що в останньому випадку рівень у тканині ендометрія білка p53 у 2,3 раза вищий, а кількість sFas-L – у 4,0 раза більша за відсутності між групами відмінностей вмісту в ендометрії sCD95.

Відносно даних у пацієток з атиповою гіперплазією ендометрія при спадково обтяженому раку матки кількість в ендометрії білка p53 більша на 82,5%, вміст sCD95 – вищий на 88,6%, а рівень sFas-L зростає майже в 4 рази.

За результатами порівняльного аналізу, при спадково необтяженому і спадково обтяженому раку матки вірогідно відрізнявся лише один із досліджуваних показників – вміст в ендометрії білка p53 на 42,5% більший при неопластичній трансформації ендометрія у хворих зі спадково обтяженим онкологічним анамнезом.

За результатами порівняльного аналізу, проведеного серед усіх досліджуваних груп, мінімальний вміст в ендометрії білка p53 спостерігався у практично здорових жінок у проліферативну фазу менструального циклу, максимальний – у хворих на спадково обтяжену неопластичну трансформацію ендометрія. Стосовно рівня в ендометрії sCD95 статистично значущих змін не визначено. Мінімальна кількість в ендометрії sFas-L виявлена в проліферативну фазу нормального менструального циклу, проте вірогідно максимальних показників даного параметра не відзначалось.

Отже, для спадково обтяженого раку матки характерним є значне зростання відносно контрольних даних, отриманих у проліферативну фазу циклічних змін нормального ендометрія, вмісту в неопластично трансформованому ендометрії всіх досліджуваних показників: білка p53 – в 11 разів, sCD95 – у 2,5 раза, sFas-L – у 12 разів.

Висновок

В ендометрії хворих на гіперплазії та рак ендометрія мають місце суттєві зміни апоптичних чинників I типу – APO1/Fas (CD95), s Fas-L, p53 залежно від онкологічної обтяженості спадкового анамнезу.

Перспективи подальших досліджень. Результати дослідження мають значення не тільки для поглиблення уявлень про роль апоптозу в підтримці нормального клітинного гомеостазу, але і в патогенезі гіперплазій ендометрія стосовно їх малигнізації.

Література

1. Баранов В.В. Мировые стандарты и результаты лечения рака эндометрия // – Матер. 5-й Рос. Онкол. Конф. – Москва, 2001. - С. 102-110.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – СПб: 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.309-317.
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. et al. // 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.

ФАКТОРЫ АПОПТОЗА У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАЗИЯМИ ЭНДОМЕТРИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОНКОЛОГИЧЕСКИ ОТЯГОЩЁННОГО АНАМНЕЗА

С.А.Цынтарь, А.П.Пересунько

Резюме. Изучены механизмы апоптоза при гиперплазиях и рака эндометрия у женщин в зависимости от онкологически отягощённого анамнеза. Изученные в ткани эндометрия факторы апоптоза I типа - APO1/Fas (CD95), s Fas-L, p53 углубляют наши представления о патогенетических особенностях гиперплазий эндометрия и их склонности к малигнизации.

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

THE FACTORS OF APOPTOSIS IN WOMEN WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIAS, DEPENDING ON ONCOLOGICALLY HEREDITARY ANAMNESIS

S.A.Tsyntar, O.P.Peresun'ko

Abstract. The mechanisms of apoptosis in women with endometrial hyperplasia and cancer depending on the oncologically aggravated anamnesis have been studied. The factors of apoptosis of type I – APO1/Fas (CD95), sFas- α , protein p-53 studied in the endometrial tissue extend our concepts about the pathogenetic specific characteristics of endometrial hyperplasias and their predisposition to malignancy.

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

Рецензент – проф. І.С.Давиденко

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2007. – Vol.11, №3.- P.96-99

Надійшла до редакції 29.06.2007 року