

*ირინა მეგრელიშვილი, მარინა ფაილოძე, რევაზ სხულუხია, ანზორ გოგიბერიძე,
ირმა ჯიქია, მაგდა თორთლაძე, ანა თეგეთაშვილი, ნინო ნიკურაძე, სოფიკო კანდელაკი,
რუსუდან ხუგაშვილი, გიორგი ჭოველიძე*

**საშვილოსნოს ტანის მოპროლიფერაციული ლეიომიომების ექსტრაცელულური მატრიქსის
და ანგიოგენეზის მახასიათებლები რეპროდუქციული ასაკის ქალებში**
ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი,
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2024.01.08>

*IRINA MEGRELISHVILI, MARINA FAILODZE, REVAZ SKHULUKHIA, ANZOR GOGIBERIDZE,
IRMA JIKIA, MAGDA TORTLADZE, ANA TEGETASHVILI, NINO NIKURADZE, SOFIKO
KANDELAKI, RUSUDAN KHUGASHVILI, GIORGI CHOVELIDZE*

CHARACTERISTICS OF EXTRACELLULAR MATRIX AND ANGIOGENESIS BY SIZE OF PROLIFERATIVE UTERINE LEIOMYOMAS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Tbilisi State Medical University

SUMMARY

Uterine leiomyoma is a benign tumor characterized by heterogeneous growth of muscle tissue, the development of which is closely related to changes in the extracellular matrix (ECM) and angiogenesis. The extracellular matrix and angiogenesis play a critical role in the development of uterine leiomyomas, affecting tumor structure, function, and growth. A thorough study of these molecular processes is important to more effectively control the growth and development process of leiomyoma and to create the possibility of developing new therapeutic approach.

The aim of our study is to evaluate the extracellular matrix, the degree of fibrosis and angiogenesis, taking into account the size of the nodules, in the peripheral and central part of proliferative leiomyomas in women of reproductive age. Research objectives: in leiomyoma nodes up to 1 cm, 2cm, 3 cm and 4 cm: 1. The degree of extracellular matrix and fibrosis; 2. Assessment of angiogenesis. Research methods: detection of qualitative and quantitative changes in extracellular matrix and angiogenesis on preparations stained with hematoxylin and eosin and Masson`s trichome.

The analysis of the research results revealed conclusions: 1. In proliferative 1 cm and 2 cm tumors, activation of the extracellular matrix and angiogenesis was detected, and in 3 cm and 4 cm leiomyomas, mainly the proliferative activity of leiomyocytes with depletion of angiogenesis potential; At the same time, the periphery and central part of the nodules demonstrate an equal frequency of fibrosis and angiogenesis, with one exception. 2. The role of extracellular matrix and fibrosis in leiomyocyte production and angiogenesis was revealed; moreover, it is one of the factors that prevent the uncontrolled spread of tumor proliferate in the muscles of the uterine body and prevent the risk of malignancy. 3. The growth and development mechanism of leiomyoma is a multicomponent process, which is a difficulty in the prevention and treatment of this pathology.

Keywords: Proliferative, uterine, leiomyomas, women, reproductive age, angiogenesis

საშვილოსნოს ლეიომიომა კეთილთვისებიანი სიმსივნეა, ხასიათდება კუნთოვანი ქსოვილის ჰეტეროგენული ზრდით, რომლის განვითარება მჭიდრო კავშირშია უჯრედგარე მატრიქსის (ECM) და ანგიოგენეზის პროცესების ცვლილებებთან.

ლეიომიომა ხასიათდება ECM-ში კოლაგენების, ფიბრონექტინის, ლამინინებისა და პროტეოგლიკანების ჭარბი დეპონირებით ნორმალურ მიომეტრიუმთან შედარებით. მათი არსებობა უზრუნველყოფს და არეგულირებს სიმსივნური ზრდის პროცესს კვანძების საბოლოო ფიბროზით და კოლაგენიზაციით [1,2,4,5,8]. ლეიომიომაში ECM დეპონირების პროცესები რეგულირდება სხვადასხვა ზრდის ფაქტორებით, ციტოკინებით და სტეროიდული ჰორმონებით, რომლებიც მთავარ როლს თამაშობენ ლეიომიომის უჯრედებში ECM სინთეზის სტიმულირებაში და ხელს უწყობენ კვანძოვანი ფიბროზის წარმოქმნას [3,6,7].

ანგიოგენეზი ითვლება ლეიომიომის ზრდის მნიშვნელოვან კომპონენტად. ანგიოგენეტიკური ზრდის ფაქტორები, როგორცაა სისხლძარღვთა ენდოთელიური ზრდის

ფაქტორი (VEGF) და ენდოთელური უჯრედების ზრდის ფაქტორი (PDGF), ააქტიურებს ანგიოგენეზს ლეიომიომის ქსოვილებში და უზრუნველყოფს მათ საჭირო სისხლის მიწოდებას. [9,10,11].

უჯრედგარე მატრიქსი და ანგიოგენეზი გადამწყვეტ როლს თამაშობს საშვილოსნოს ლეიომიომების განვითარებაში, გავლენას ახდენს სიმსივნის სტრუქტურაზე, ფუნქციასა და ზრდაზე. ამ მოლეკულური პროცესების საფუძვლიანი შესწავლა მნიშვნელოვანია, რათა უფრო ეფექტურად გაკონტროლდეს ლეიომიომის ზრდა-განვითარების პროცესი და შეიქმნას შესაძლებლობა ახალი თერაპიული მიდგომის შესამუშავებლად.

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენს: კვანძების ზომების გათვალისწინებით, ექსტრაცელულური მატრიქსის, ფიბროზის ხარისხის და ანგიოგენეზის შეფასება, მოპროლიფერაციე ლეიომიომების პერიფერიაზე და ცენტრალურ ნაწილში, რეპროდუქციული ასაკის ქალებში.

კვლევის ამოცანები: ლეიომიომის 1სმ-მდე, 2სმ-მდე, 3სმ-მდე და 4სმ-მდე კვანძებში ექსტრაცელულური მატრიქსის და ფიბროზის ხარისხის, ანგიოგენეზის შეფასება.

კვლევის მეთოდები. ჰემატოქსილინით და ეოზინით და მასონის ტრიქრომით შეღებილ პრეპარატებზე ექსტრაცელულური მატრიქსის და ანგიოგენეზის თვისობრივი და რაოდენობრივი ცვლილებების გამოვლენა.

კვლევის შედეგები: ჩვენ გამოვიკვლიეთ რეპროდუქციული ასაკის (49წ-მდე) 42 პაციენტის საშვილოსნოს ტანის ლეიომიომის ოპერაციული მასალა, როგორც კვანძების პერიფერიაზე, ისე მათ ცენტრალურ ნაწილში.

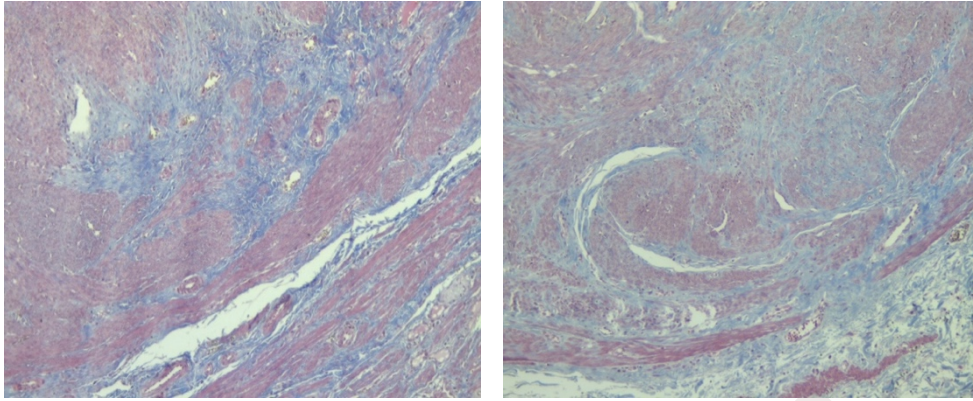
წინამორბედ შრომაში (მ.ფაილოძე, მ.იობაშვილი 24წ.) ჩვენ შევისწავლეთ საკითხი ლეიომიომის ჩამოყალიბების წინა პერიოდში ანგიოგენეზის და უჯრედების წარმოქმნის შესახებ მცირე ზომის (6მმ-მდე) კვანძებში. გამოვლინდა, რომ ლეიომიომის ზრდის დანწყებამდე ადგილი აქვს საშვილოსნოს ტანის კუნთოვანში გადაკეთებული, ფორმაშეცვლილი სისხლძარღვოვანი კოლექტორის განვითარებას. აღნიშნულ სივრცეში ლეიომიოციტები მრავლდება მოცულობითი წარმონაქმნის სახით და 3მმ-მდე ზომის სიმსივნურ „ნაყარში“ იწყება ფიბროზი და კოლაგენიზაცია ექსტრაცელულური მატრიქსის (ECM) თანდათან მზარდი მოცულობით ჩამოყალიბებით, რომელიც აძლევს სიმსივნეს ფორმას და მკვეთრად გამოიწვევს მას ირგვლივმდებარე კუნთოვანი ქსოვილისგან.

ჩვენი მოსაზრებით ECM არა მარტო გამოიწვევს კვანძს მოსაზღვრე კუნთოვანი ქსოვილისგან, აძლევს სიმკვრივეს და არის ფიბრობლასტური ზრდის ფაქტორების შემცველი ქსოვილი, არამედ იგი საუარაუდოდ არის იმ ფაქტორთა შორის, რომელიც ზღუდავს სიმსივნური პროლიფერაციის თავისუფალ უკონტროლო გავრცელებას საშვილოსნოს ტანის კუნთოვანში და აბრკოლებს გაავთვისებინების რისკებს.

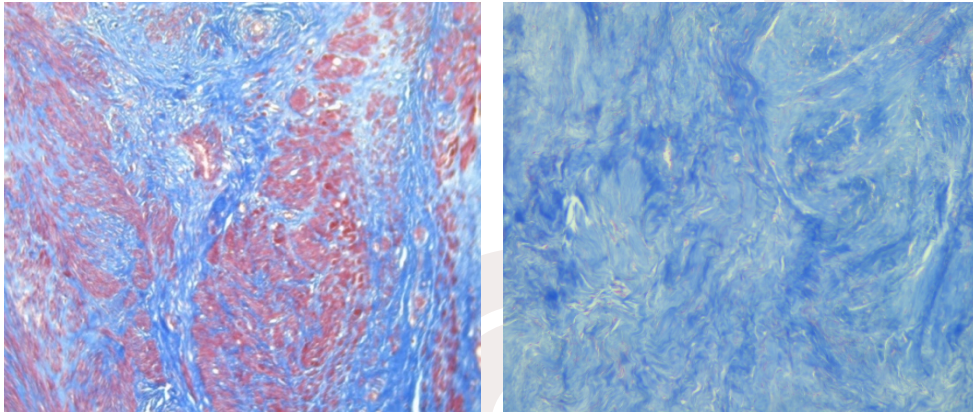
მოსაზრება იმის შესახებ, რომ ყველაზე მცირე ზომის ლეიომიომა (1-3 მმ) თითქმის ავასკულარულია, გარემორტყმულია კაპილარებით წარმოდგენილი მიომეტრიუმის სისხლძარღვთა ქსელით და ადგილი აქვს დიფუზიის გზით კვანძის ზრდას, ყოველთვის არ მტკიცდება.

ჩვენ დავაფიქსირეთ კუნთოვანში 2მმ ზომის, ექსტრაცელულური მატრიქსის (ECM) შემცველობით, კვანძი მოთეთრო მკვრივი კონსისტენციის, რომელიც საგიტალურად გაკვეთისას თავისუფლად ამოვარდა თავისი სადა, კრიალა ზედაპირის მქონე ბუდიდან „სარეცელიდან“. აღნიშნული ფაქტი მიუთითებს, რომ არა მარტო უფრო დიდი ზომის ლეიომიომებია თავისი კაფსულით, გამოიწვევილი მოსაზღვრე კუნთოვანისგან.

ჩვენს მიერ, მოპროლიფერაციე მცირე მზარდ ლეიომიომებში გამოვლენილი იქნა ექსტრაცელულური მატრიქსის ფიბროზის და კოლაგენიზაციის სხვადასხვა ხარისხი. მოპროლიფერაციე, 4მმ-დე კვანძებში გამოვლინდა ფიბროზი და არტერიოლების არათანაბარი განაწილება (ფოტო.1), კვანძების ზომების ზრდასთან ერთად (2სმ-მდე) ფიბროზის და კოლაგენიზაციის გააქტივებით (ფოტო.2); მორეციდივე, 4სმ-დან 8სმ-მდე კვანძებში ფიბროზთან ერთად ვლინდება ლეიომიოციტების, ახალი მორეციდივე გამრავლების კერები (ფოტო.3); ხოლო ლატენტურად მიმდინარე ლეიომიომებში ფიბროზთან ერთად მეორადი დაზიანებებია დისტროფიულ-ნეკროზული ცვლილებების, სისხლჩაქცევების, კალციფიკაციის და სხვ. სახით (ფოტო.4).

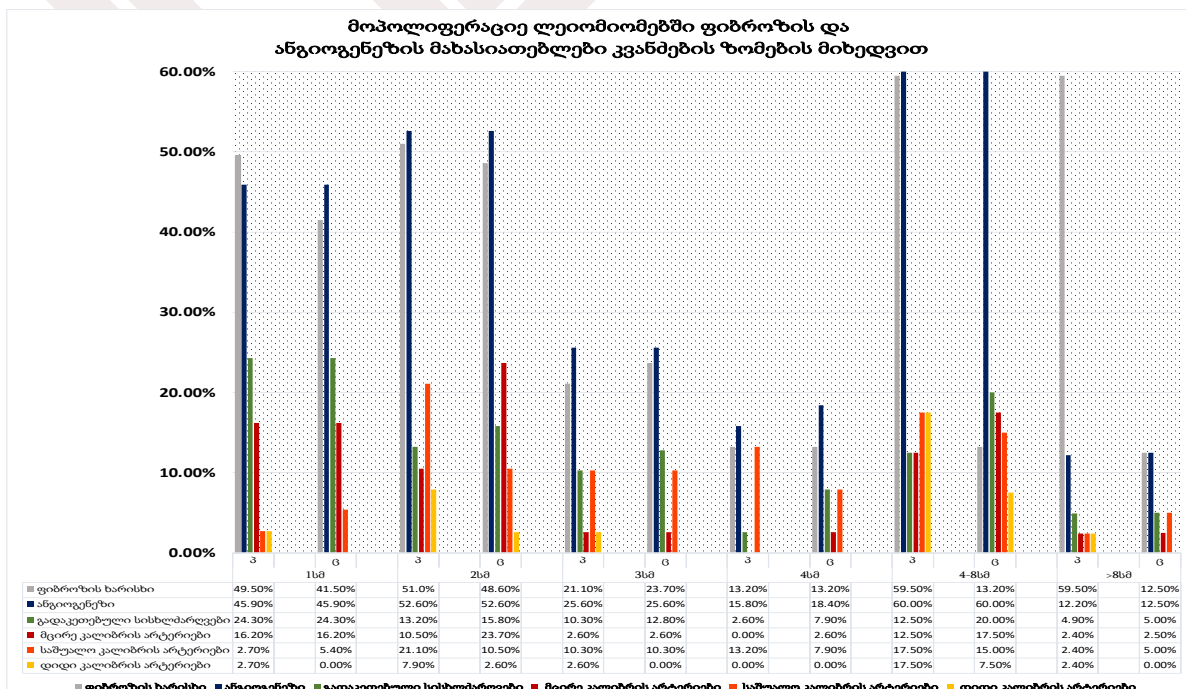


ფოტო.1.2. მასონის ტრიქრომი. კვანძები 4მმ-დე და 2სმ-მდე ზომებით. Leika 1000 Led. MC170HD. x0.25



ფოტო.3.4. მასონის ტრიქრომი. კვანძები 5სმ-მდე და 15სმ-მდე ზომებით. Leika 1000 Led. MC170HD. x 0.65

მასალების შეჯამებით გამოვლიდა, რომ 1სმ-მდე მოპროლიფერაციე კვანძებში პერიფერიაზე ფიბროზის ხარისხი აღწევს 49,50%-ს, ცენტრალურ მიდამოში კი 41,50%-ს; აღნიშნულ პირობებში ანგიოგენეზის აქტივობა, ანუ სისხლძარღვებით მდიდარი სიმსივნური ქსოვილები როგორც პერიფერიაზე, ისე მის ცენტრალურ ნაწილში ვლინდება თანაბარი (45,90%) სიხშირით. მათ შორის: გადაკეთებული სისხლძარღვები ორივე ლოკაციაზე თანაბარი (24.30%) რაოდენობით, არტერიებიდან კი მცირე კალიბრის (არტერიოლები) ორივე შრეში თანაბარი სიხშირით (16.20%), ხოლო საშუალო კალიბრის არტერიები (5,40%) მალალია ტვინოვანში შედარებით ქერქოვანთან (2.70%) და დიდი კალიბრის არტერიები (2.70%) ვლინდება მხოლოდ პერიფერიაზე (დიაგრამა).



2სმ-მდე მოპროლიფერაციე კვანძებში პერიფერიაზე ფიბროზის ხარისხი აღწევს 51.0%-ს, ცენტრალურ მიდამოში კი 48,60%-შია; აღნიშნულ პირობებში ანგიოგენეზის აქტივობა, ანუ სისხლძარღვებით მდიდარი სიმსივნური ქსოვილები როგორც პერიფერიაზე, ისე მის ცენტრალურ ნაწილში ვლინდება თანაბარი (52,60%) სიხშირით. მათ შორის: გადაკეთებული სისხლძარღვები ორივე ზონაში 13.20% და 15.80% სიხშირით; არტერიებიდან კი მცირე კალიბრის (არტერიოლები) მაღალია კვანძების ცენტრალურ ნაწილში (23.70%), ხოლო საშუალო (21,10%) და დიდი კალიბრის (7.90%) არტერიები ხშირია უპირატესად კვანძების პერიფერიაზე.

3სმ-მდე მოპროლიფერაციე კვანძებში პერიფერიაზე და ცენტრალურ მიდამოში ფიბროზის ხარისხი მკვეთრად (21.10% და 23.70%) მცირდება შედარებით 1სმ-მდე და 2სმ-მდე კვანძებთან; აღნიშნულ პირობებში ანგიოგენეზის აქტივობა, ანუ სისხლძარღვებით მდიდარი სიმსივნური ქსოვილები როგორც პერიფერიაზე, ისე მის ცენტრალურ ნაწილში ვლინდება თანაბრად (25,60%) და მკვეთრად შემცირებული სიხშირით. მათ შორის: გადაკეთებული სისხლძარღვები ორივე ზონაში 10.30% და 12.80% სიხშირით; არტერიებიდან კი მცირე და საშუალო კალიბრის არტერიები თანაბრად და მკვეთრად არის შემცირებული ორივე შრეში (2.60% და 10,30%), ხოლო დიდი კალიბრის არტერიები ხშირია უპირატესად კვანძების პერიფერიაზე და შეადგენს 2.6%-ს.

4სმ-მდე მოპროლიფერაციე კვანძებში ორივე შრეში ფიბროზის ხარისხი კიდევ უფრო მკვეთრად და თანაბარი სიხშირით (13.20%) მცირდება შედარებით 3სმ-მდე კვანძებთან; აღნიშნულ პირობებში ანგიოგენეზის აქტივობა, ანუ სისხლძარღვებით მდიდარი სიმსივნური ქსოვილები როგორც პერიფერიაზე, ისე მის ცენტრალურ ნაწილში მკვეთრად (15.80% და 18.40%) მცირდება. მათ შორის: გადაკეთებული სისხლძარღვები უფრო მაღალია ცენტრალურ მიდამოში შედარებით პერიფერიასთან (7.90%); მცირე კალიბრის (არტერიოლები) მკვეთრად შემცირდა და ვლინდება მხოლოდ კვანძების ცენტრალურ ნაწილში (2.60%), საშუალო კალიბრის არტერიების რაოდენობა არის მაღალი (13.20% და 7.9%), ხოლო დიდი კალიბრის არტერიები საერთოდ არ ვლინდება.

დასკვნები:

1. მოპროლიფერაციე, 1სმ და 2სმ, კვანძებში გამოვლინდა ექსტრაცელულური მატრიქსის და ანგიოგენეზის აქტივაცია, 3სმ და 4სმ ლეიომიომებში კი უპირატესად ლეიომიოციტების პროლიფერაციული აქტივობა ანგიოგენეზის პოტენციალის ამოწურვით; ამასთან კვანძების პერიფერიაზე და ცენტრალურ ნაწილში დამახასიათებელია ფიბროზის და ანგიოგენეზის თანაბარი სიხშირე, ერთეული გამონაკლისის გარდა.
2. გამოვლინდა ექსტრაცელულური მატრიქსის და ფიბროზის როლი ლეიომიოციტების პროლუქციაში და ანგიოგენეზში; ამასთან იგი არის იმ ფაქტორთა შორის, რომელიც აფერხებს სიმსივნური პროლიფერატის უკონტროლო გავრცელებას საშვილოსნოს ტანის კუნთოვანში და აბრკოლებს მალიგნიზაციის რისკებს.
3. ლეიომიომის ზრდა-განვითარების მექანიზმი მრავალკომპონენტური პროცესია, რაც წარმოადგენს სირთულეს ამ პათოლოგიის პრევენციის და მკურნალობის საქმეში.

გამოყენებული ლიტერატურა.

1. Arici A, Sozen I. Transforming growth factor- β 3 is expressed at high levels in leiomyoma where it stimulates fibronectin expression and cell proliferation. *Fertil Steril* 2000;5:1006–1011
2. Herndon CN, Aghajanova L, et al. Global transcriptome abnormalities of the eutopic endometrium from women with adenomyosis. *Reprod Sci* 2016;10:1289–1303.
3. Islam MS, Protic O, et al. Tranilast, an orally active anti-allergic compound, inhibits extracellular matrix production in human uterine leiomyoma and myometrial cells. *Fertil Steril* 2014b;2:597–606.
4. Malik M, Segars J, Catherino WH. Integrin β 1 regulates leiomyoma cytoskeletal integrity and growth. *Matrix Biol* 2012;7-8:389–397.
5. Norian JM, Malik M, Parker CY, Joseph D, Leppert PC, Segars JH, Catherino WH. Transforming growth factor β 3 regulates the versican variants in the extracellular matrix-rich uterine leiomyomas. *Reprod Sci* 2009;12:1153–1164.
6. Ockleford C, Bright N, Hubbard A, D'Lacey C, Smith J, Gardiner L, Sheikh T, Albentosa M, Turtle K. Micro-trabeculae, macro-plaques or mini-basement membranes in human term fetal membranes? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1993;1300:121–136.

7. Pickering JG. Regulation of vascular cell behavior by collagen form is function. *CircRes* 2001;5:458–9.
8. Stewart EA, Friedman AJ, Peck K, Nowak RA. Relative overexpression of collagen type I and collagen type III messenger ribonucleic acids by uterine leiomyomas during the proliferative phase of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;3:900–906.
9. Qiang W, Liu Z, Serna VA, Druschitz SA, Liu Y, Espona-Fiedler M, Wei J-J, Kurita T. Down-regulation of miR-29b is essential for pathogenesis of uterine leiomyoma. *Endocrinology* 2014;3:663–669.
10. Wang Y, Feng G, Wang J, Zhou Y, Liu Y, Shi Y, Zhu Y, Lin W, Xu Y, Li Z. Differential effects of tumor necrosis factor- α on matrix metalloproteinase-2 expression in human myometrial and uterine leiomyoma smooth muscle cells. *Hum Reprod* 2015;1:61–70.
11. Wegienka G. Are uterine leiomyoma a consequence of a chronically inflammatory immune system? *Med Hypotheses* 2012;2:226–231.

ირინა მეგრელიძე, მარინა ფაილოძე, რევაზ სხულუხია, ანზორ გოციბერიძე, ირმა ჯიქია, მაკადა თორთლაძე, ანა თევთაშვილი, ნინო ნიკურაძე, სოფიკო კანდელაკი, რუსუდან ხუგაშვილი, გიორგი ჭოველიძე

საშვილოსნოს ტანის მოპროლიფერაციული ლეიომიომების ექსტრაცელულური მატრიქსის და ანგიოგენეზის მახასიათებლები რეპროდუქციული ასაკის ქალებში
ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი,
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

რეზიუმე

საშვილოსნოს ლეიომიომა კეთილთვისებიანი სიმსივნეა, რომელიც ხასიათდება კუნთოვანი ქსოვილის ჰეტეროგენული ზრდით, რომლის განვითარება მჭიდრო კავშირშია უჯრედგარე მატრიქსის (ECM) და ანგიოგენეზის ცვლილებებთან. უჯრედგარე მატრიქსი და ანგიოგენეზი გადამწყვეტ როლს თამაშობს საშვილოსნოს ლეიომიომების განვითარებაში, გავლენას ახდენს სიმსივნის სტრუქტურაზე, ფუნქციაზე და ზრდაზე. ამ მოლეკულური პროცესების საფუძვლიანი შესწავლა მნიშვნელოვანია, რათა უფრო ეფექტურად გაკონტროლდეს ლეიომიომის ზრდა-განვითარების პროცესი და შეიქმნას შესაძლებლობა ახალი თერაპიული მიდგომის შესამუშავებლად.

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენს: კვანძების ზომების გათვალისწინებით, ექსტრაცელულური მატრიქსის, ფიბროზის ხარისხის და ანგიოგენეზის შეფასება, მოპროლიფერაციული ლეიომიომების პერიფერიაზე და ცენტრალურ ნაწილში, რეპროდუქციული ასაკის ქალებში.

კვლევის ამოცანები: ლეიომიომის 1სმ-მდე, 2სმ-მდე, 3სმ-მდე და 4სმ-მდე კვანძებში: 1.ექსტრაცელულური მატრიქსის და ფიბროზის ხარისხის; 2. ანგიოგენეზის შეფასება.

კვლევის მეთოდები: ჰიმატოქსილინით და ეოზინით და მასონის ტრიქრომით შეღებილ პრეპარატებზე ექსტრაცელულური მატრიქსის და ანგიოგენეზის თვისობრივი და რაოდენობრივი ცვლილებების გამოვლენა.

დასკვნები: 1. მოპროლიფერაციული, 1სმ და 2სმ, კვანძებში გამოვლინდა ექსტრაცელულური მატრიქსის და ანგიოგენეზის აქტივაცია, 3სმ და 4სმ ლეიომიომებში კი უპირატესად ლეიომიოციტების პროლიფერაციული აქტივობა ანგიოგენეზის პოტენციალის ამონურვით; ამასთან კვანძების პერიფერიაზე და ცენტრალურ ნაწილში დამახასიათებელია ფიბროზის და ანგიოგენეზის თანაბარი სიხშირე, ერთეული გამონაკლისის გარდა. 2. გამოვლინდა ექსტრაცელულური მატრიქსის და ფიბროზის როლი ლეიომიოციტების პროლიფერაციაში და ანგიოგენეზში; ამასთან იგი არის იმ ფაქტორთა შორის, რომელიც აფერხებს სიმსივნური პროლიფერაციის უკონტროლო გავრცელებას საშვილოსნოს ტანის კუნთოვანში და აბრკოლებს მალიგნიზაციის რისკებს. 3. ლეიომიომის ზრდა-განვითარების მექანიზმი მრავალკომპონენტური პროცესია, რაც წარმოადგენს სირთულეს ამ პათოლოგიის პრევენციის და მკურნალობის საქმეში.

