

ბექა მეტრეველი, დავით გაგუა, გიორგი ბურკაძე
პრობლემური საკითხები ადენომიოზის ეტიოლოგიასა და პათოგენეზში
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

BEKA METREVELI, DAVID GAGUA, GEORGE BURKADZE
**PROBLEMATIC ISSUES IN THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS
OF ADENOMYOSIS**

Tbilisi State Medical University

SUMMARY

Nowadays, adenomyosis represents one of the most common pathology of female genital system. It occurs at different ages, including nulliparous, infertile and multiparous women. The etiology of adenomyosis is still under investigation. Despite the fact that there are many different theories, none of them fully explain the mechanisms of adenomyosis development. The pathogenesis of adenomyosis is also less studied. Many studies indicate the involvement of female sex hormone receptors, cell proliferation and apoptosis, as well as the involvement of inflammation. Some investigators describe the malignant transformation of adenomyosis, which makes the study of the disease etiology and pathogenesis more important. In current review, we discuss the different theories of adenomyosis development, as well as the risk of malignant transformation.

Keywords: adenomyosis, malignant transformation, female genital system

ჰისტოლოგიურად ადენომიოზი განისაზღვრება, როგორც ენდომეტრიული ჯირკვლების და სტრომის არსებობა მიომეტრიუმის ღრმა ქსოვილებში, რომელიც ასოცირდება გლუვკუნთოვან ჰიპერპლაზიასთან [1]. ამ დროს აღინიშნება ბაზალური ენდომეტრიული ჯირკვლების და სტრომის მიომეტრიუმში ინვაზია და მიომეტრიუმის ნორმალური არქიტექტურის დარღვევა [2]. იგი წარმოადგენს კეთილთვისებიან დაზიანებას, თუმცა შესაძლებელია ადენომიოზის დროს აღინიშნებოდეს პათოლოგიური სისხლდენა საშვილონოდან, დისმენორეა, დისპარეუნია და უნაყოფობაც კი [3]. დიაგნოსტიკური მეთოდების გაუმჯობესებასთან ერთად გაიზარდა ადენომიოზის ადრეულ ასაკში გამოვლენის სიხშირე, თუმცა აღნიშნული დაზიანების საერთო განმარტება და კლასიფიკაცია ჯერ-ჯერობით არ არსებობს, ისევე როგორც ნაკლებადაა ცნობილი მისი განვითარების მექანიზმები [4]. მოწოდებულია რამოდენიმე თეორია რომელიც ხსნის ადენომიოზის წარმოშობისა და განვითარების შესაძლო მექანიზმს. ყველაზე გავრცელებული თეორიის მიხედვით ადენომიოზი ვითარდება ენდომეტრიუმის ბაზალური შრის ინვაგინაციის შედეგად მიომეტრიუმში, შეცვლილი ან დარღვეული შემაერთებელი ზონის გამო [5]. ეს უკანასკნელი წარმოადგენს ძლიერ ჰორმონ-დამოკიდებულ სტრუქტურას, რომელიც მდებარეობს მიომეტრიუმის შიდა მესამედში [6]. როგორც კვლევებიდან ჩანს, ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში (საშვილოსნოში არსებული ნორმალური ენდომეტრიუმის ქსოვილი) მიმდინარე მოლეკულური ცვლილებები ხელს უწყობს ექტოპიური ენდომეტრიული (ადენომიოზის დროს განვითარებული ენდომეტრიული ქსოვილი) იმპლანტაციის მიგრაციას და განსახლებას მიომეტრიუმში [7]. მიუხედავად იმისა, რომ აპოპტოზის, სტეროიდული ჰორმონების რეცეპტორებზე პასუხის და ექსტრაცელულური მატრიქსის ცვლილებები აღმოჩენილია როგორც ადენომიოზურ დაზიანებებში ისე ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში, საჭიროა ამ მექანიზმების და ფაქტორების დამატებითი შესწავლა. ექტოპიური ენდომეტრიუმის მიგრაციას და იმპლანტაციას შესაძლოა ხელი შეუწყოს ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში სხვადასხვა გენების და სასიგნალო გზების ფუნქციონირების დარღვევამ [7].

ეუტოპიური ენდომეტრიული ქსოვილის გლობალური ტრანსკრიპტომული ანალიზით ნაჩვენებია, 140 გენის გააქტიურება და 884 გენის რეგულაციის მოშლა ადენომიოზის მქონე ქალებში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით [8]. ეს გენებია აპოპტოზში მონაწილე, სტეროიდულ ჰორმონებზე მოპასუხე, ექსტრაცელულური მატრიქსის რემოდელირებაში მონაწილე და ასევე უცნობი მნიშვნელობის მიკრო-რნმ-ები [8]. შეცვლილი კანონიკური სასიგნალო გზები მოიცავს ეუკარიოტულ ინიციაციის ფაქტორ 2-ის (EIF2) სასიგნალო გზას, ჟანგვით ფოსფორილირებაში მონაწილე გენებს, მიტოქონდრიების დისფუნქციას, ესტროგენის რეცეპტორების სასიგნალო გზებს და MTOR სასიგნალო გზას [8]. ამ შეცვლილმა სასიგნალო გზებმა შესაძლებელია განაპირობონ ენდომეტრიუმის იმპლანტების განვითარება, მიგრაცია და გადარჩენა მიომეტრიუმში. თუმცა აუცილებელია შემდგომი კვლევების ჩატარება ამ შეცვლილი სასიგნალო გზების ბიოლოგიური მნიშვნელობის გამოსავლენად.

ჰიპოთეზის დონეზე ასევე მოწოდებულია მოსაზრება, რომ ქსოვილის დაზიანებისა და რეპარაციის მექანიზმები წარმოადგენენ მიომეტრიული ინვაზიის ძირითად მექანიზმს [9]. მიომეტრიუმის ქრონიკულმა პერისტალტიკურმა შეკუმშვებმა შესაძლებელია ხელი შეუწყოს მიკროტრამების განვითარებას შემაერთებელ ზონაში, რაც იწვევს ანთების განვითარებას და ესტროგენის გაზრდილ ლოკალურ პროდუქციას. ასე ყალიბდება მანკიერი წრე, ვითარდება პოზიტიური უკუკავშირის მექანიზმი და შემაერთებელი ზონის ქრონიკული ჰიპერპერისტალტიკა ხელს უწყობს დამატებით აუტოტრამვატიზაციას [10]. ამგვარად ქსოვილის დაზიანებისა და რეპარაციის თეორია ხაზს უსვამს ქსოვილის დაზიანების მნიშვნელობას ენდომეტრიულ-მიომეტრიულ საზღვარზე. ამ მოსაზრებას მხარს უჭერს ის ფაქტი, რომ ხშირ შემთხვევაში ადენომიოზი ასოცირდება მრავალჯერად მშობიარობასთან, საკეისრო კვეთასთან და საშვილოსნოზე ქირურგიულ ჩარევასთან [11].

მცირე დიამეტრის ნერვული ფიბრილების პროლიფერაციის საფუძველზე, რომელიც აღინიშნება მიომეტრიუმში, ასევე ნავარაუდევია, რომ საშვილოსნოს და/ან უტეროსაკრალური მყესების ნერვების დაზიანება (დენერვაცია) იწვევს ენდომეტრიოზის და ასევე ადენომიოზის განვითარებას. ნერვების დაზიანება შესაძლებელია გამოწვეული იყოს გართულებული მშობიარობის ეპიზოდებით ან გართულებული დეფეკაციით. შედეგად განვითარებული საშვილოსნოს პირის რეინერვაცია შესაძლებელია წარმოადგენდეს ადენომიოზის დროს ტკივილის ძირითად მიზეზს [12].

არსებობს ადენომიოზის ალტერნატიული პათოგენეზიური თეორია, რომლის მიხედვითაც დაზიანება ვითარდება დე ნოვო მიომეტრიუმის ემბრიონული ან მოზრდილთა ღეროვანი უჯრედების მეტაპლაზიის შედეგად. ინტრამიომეტრიული ემბრიონული პლურიპოტენტული მიულერის ნარჩენები შესაძლოა დაექვემდებარონ მეტაპლაზიურ ცვლილებებს მოზრდილთა მიომეტრიუმში, რაც საბოლოოდ განაპირობებს დე ნოვო ექტოპიური ენდომეტრიული ქსოვილის, იგივე ადენომიოზური უბნების ჩამოყალიბებას მიომეტრიუმის კედელში [13]. თუმცა ასევე მხედველობაში უნდა იქნას მიღებული მოზრდილთა ენდომეტრიული და სტრომული ღეროვანი უჯრედების დიფერენციაცია, როდესაც ხდება მათი დეპოზიცია მიომეტრიუმში რეტროგრადული მენსტრუაციის დროს [14]. Chapron და კოლეგების მიერ აღწერილია „გარედან შიგნით ინვაზიის თეორია“, რომლის მიხედვითაც ხდება ექტოპიური ენდომეტრიული უჯრედების მიგრაცია მიომეტრიუმში პოსტერიორული ენდომეტრიოზიდან. ამ თეორიას მხარს უჭერს ის ფაქტი, რომ პოსტერიორული ფოკალური ადენომიოზი ხშირად აღინიშნება იმ ქალებში რომელთაც ასევე აქვთ ღრმა მაინფილტრირებელი ენდომეტრიოზი [2]. რეტროგრადული მენსტრუაციის შემდეგ ენდომეტრიულ უჯრედებს შესაძლებელია

გააჩნდეთ უნარი, რომ მოახდინონ არა მარტო მენჯის ღრუს ორგანოების, არამედ ასევე საშვილონოს კედლის ინფილტრირებაც.

არსებობს ასევე ადენომიოზის ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანზიციის თეორია.

ადენომიოზი წარმოადგენს ესტროგენ-დამოკიდებულ დაზიანებას. ექტოპიურ ენდომეტრიუმში ესტროგენის ჭარბი შემცველობა შესაძლებელია ხელს უწყობდეს ადენომიოზის შენარჩუნებას. ესტროგენ-დამოკიდებულებას ხშირ შემთხვევაში თან ახლავს ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანზიციის მახასიათებლების გამოჩენა, რომელიც წარმოადგენს კრიტიკულ ეტაპს ენდომეტრიული უჯრედების მიერ ინვაზიური მახასიათებლების შექმნისათვის, ადენომიოზის პროგრესიის დროს [15]. ესტროგენიც აძლიერებს ენდომეტრიული ქსოვილის ზრდას, მეტასტაზირებას და ანგიოგენეზს ადენომიოზის მოდელს ანექსინ 2-ით ინდუცირებული ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანზიციის საშუალებით. ეს მონაცემები მიუთითებს ესტროგენით ინდუცირებული ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანზიციის მნიშვნელოვან როლზე ადენომიოზის პათოგენეზში [15].

მულტიპოტენტური პერივასკულური თეორიის მიხედვით ანგიოგენეზი წარმოადგენს მნიშვნელოვან ფაქტორს ადენომიოზის განვითარებისათვის [16]. ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი (VEGF), ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი (FGF), თრომბოსპონდინი და თრომბოციტებიდან წარმოქმნილი ზრდის ფაქტორი (PDGF) წარმოადგენენ ძლიერ ანგიოგენურ ფაქტორებს. მიჩნეულია, რომ FGF2 754C/G პოლიმორფიზმი ასოცირდება ადენომიოზის განვითარების რისკთან ჩინელ ქალებში [17]. პათოფიზიოლოგიური ვასკულური რემოდელირება განაპირობებს ვასკულური გლუვი კუნთების ჰიპერტროფიას, პროლიფერაციას ან მიგრაციას [17]. ანგიოტენზინ II წარმოადგენს კარგად ცნობილ ვასკულური რემოდელირების ფაქტორს, რომელიც ააქტიურებს PAK1-ს [18]. ნაჩვენებია PAK1-ის მომატებული ექსპრესია ადენომიოზში, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ PAK1 მონაწილეობს ადენომიოზთან ასოცირებულ ვასკულურ რემოდელირებაში [19]. Meenakshi და კოლეგების მიხედვით არსებობს მოსაზრება, რომ მეზენქიმური ღეროვანის მსგავსი უჯრედები გადაადგილდებიან პერივასკულური ნიშაში და ადენომიოზი შესაძლოა განვითარდეს მიომეტრიული სისხლძარღვებისგან, ასევე შესაძლოა ადენომიოზის განვითარება მულტიპოტენტური პერივასკულური უჯრედებისგან [20]. ასევე ნაჩვენებია, რომ ადენომიოზის სტრომის პროლიფერაცია ხდება პერივასკულური სტრომის პროლიფერაციის შედეგად, რაც მიუთითებს იმაზე რომ მულტიპოტენტური ღეროვანი უჯრედები ადენომიოზში ასოცირდებიან სისხლძარღვების გარშემო არსებულ პერივასკულური უჯრედების პოპულაციასთან [5]. ეს კვლევები მიუთითებს, რომ მულტიპოტენტური პერივასკულური სტრომული უჯრედები და მიომეტრიული უჯრედები წარმოადგენენ მნიშვნელოვან ფაქტორს ადენომიოზის განვითარებაში.

მიუხედავად არსებული სხვადასხვა თეორიებისა, ადენომიოზის პათოგენეზი ჯერ კიდევ არაა ცნობილი და შეუძლებელია მისი ახსნა ერთი უნიკალური თეორიით, რადგან ამ დაზიანების ფენოტიპი არის ძალიან ჰეტეროგენული და ასევე იგი არ არის ბოლომდე შესწავლილი.

ადენომიოზი ითვლება ტიპურ დაზიანებად მრავალნაშობიარებ ქალებში, თუმცა ბოლოდროინდელი ლიტერატურული მონაცემები უჩვენებს მის ასოციაციას ასევე უნაყოფობასთან. ერთ-ერთი კვლევის მონაცემების მიხედვით, რომელიც ჩატარებული იყო უნაყოფო ქალებში, ადენომიოზის პრევალენტობა შეადგენდა 24.4%-ს სულ მცირე 40 წლის ქალებში და 22%-ს 40 წელზე ნაკლები ასაკის მქონე ქალებში [21]. სადღეისოდ უნაყოფობა ითვლება ადენომიოზის ერთ-ერთ შესაძლო კლინიკურ გამოვლინებად. მოწოდებულია რამოდენიმე თეორია ამ მოვლენის

ასახსნელად. პათოლოგიური უტერო-ტუბალური ტრანსპორტი წარმოადგენს ერთ-ერთ შესაძლო მექანიზმს, რის საფუძველზეც ვითარდება უნაყოფობა, კერძოდ ეს უკანასკნელი განპირობებულია საშვილონოს ფორმის შეცვლით და სპერმის ტრანსპორტის დარღვევით [22]. მიომეტრიუმის შიდა შრე და შემაერთებული ზონა ხასიათდება დისფუნქციური ჰიპერპერისტალტიკით, რის გამოც იმატებს საშვილონოსშიდა წნევა. ამას გარდა ადენომიოზის დროს ულტრასტრუქტურული მიომეტრიული ცვლილებები იწვევენ მიოციტების ნორმალური კონტრაქტილობის დარღვევას და შესაბამისად საშვილონოს ნორმალური რითმული შეკუმშვების დარღვევას [23]. უნაყოფო, ადენომიოზის მქონე ქალებში, ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში აღინიშნება მთელი რიგი მოლეკულური ცვლილებები, რომელიც მოიცავს შეცვლილ სასქესო სტეროიდული ჰორმონების სასიგნალო გზის დარღვევას, ანთებითი მარკერების მომატებულ ექსპრესიას და ოქსიდაციურ სტრესს, იმპლანტაციური მარკერების შემცირებულ ექსპრესიას, ადჰეზიური მოლეკულების არარსებობას, ემბრიონულ განვითარებაში მონაწილე გენების შეცვლილ ექსპრესიას, რაც საბოლოო ჯამში ადენომიოზის მქონე ქალებში ართულებს იმპლანტაციის პროცესს [24].

ადენომიოზი ითვლება რეპროდუქციულ პათოლოგიად და მზარდი ლიტერატურული მონაცემები აჩვენებს, რომ ადენომიოზის დროს იცვლება არამარტო ფერტილობა, არამედ ორსულობის გამოსავალიც. ადენომიოზის მქონე პაციენტებში ნაჩვენებია ნაადრევი მშობიარობა და მემბრანების ნაადრევი გახლეჩვა [25]. რაც შეეხება მშობიარობის გართულების მექანიზმებს ადენომიოზის დროს, ნაჩვენებია, რომ ამ პროცესში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ანთება, მიომეტრიუმში პროსტაგლანდინების მომატებული სეკრეცია, საშვილონოს შეცვლილი კუმშვა და შეცვლილი საშვილონოსშიდა წნევა. ადენომიოზის დროს ნაჩვენებია ლოკალური და სისტემური ანთებითი გზების აქტივაცია, რაც გავლენას ახდენს დეციდუა-ტროფობლასტის ურთიერთქმედებაზე, ისევე როგორც ადრეულ გესტაციაზე ქორიონის და დეციდუის ურთიერთქმედებაზე [25].

ადენომიოზის განვითარებაში მონაწილე ძირითადი მექანიზმები მოიცავს სასქესო სტეროიდული ჰორმონების ცვლილებებს, პროლიფერაციას და ფიბროზს, ანთებას და ნეიროანგიოგენეზს, რომელიც ნაწილობრივ ხსნის ტკივილის, საშვილონოსდან ძლიერი სისხლდენის და უნაყოფობის კლინიკურ სიმპტომატიკას [2]. სასქესო სტეროიდული ჰორმონების აბერაციები მონაწილეობს ადენომიოზის პათოგენეზში. საშვილონოს დისფუნქცია შესაძლებელია განპირობებული იყოს ლოკალური ჰიპერესტროგენიზმით და ნორმალური ესტრადიოლის დონით. ეს ჰორმონული სტატუსი წარმოადგენს ძირითად რგოლს ადენომიოზის დროს მიმდინარე ჯაჭვურ მოვლენებში [9]. ნაჩვენებია, რომ ER- α გენის პოლიმორფიზმი, რომელიც იწვევს მომატებულ რეცეპტორულ აქტივობას ასოცირდება ადენომიოზის რისკთან [26]. ადენომიოზის ინვაზიანციის და ზოგადად გავრცელების პროცესი მიომეტრიუმში სავარაუდოდ განპირობებულია ბაზალური შრის არა-ციკლური და ანტი-აპოპტოზური აქტივობით, რომელიც ასოცირდება ესტროგენის რეცეპტორების და Bcl2 გენის გაზრდილ ექსპრესიასთან ადენომიოზურ უბნებში, მთელი მენსტრუალური ციკლის განმავლობაში [27]. ლოკალური ჰიპერესტროგენიზმი განაპირობებს სუბენდომეტრიული მიომეტრიუმის მომატებულ პერისტალტიკას, რაც იწვევს უჯრედების მექანიკურ დაძაბულობას. ეს ააქტიურებს ქსოვილის დაზიანებისა და რეპარაციის სისტემას და ესტრადიოლის ლოკალურ პროდუქციას. უწყვეტი ჰიპერპერისტალტიკური აქტივობა და ქრონიკული დაზიანება, პროლიფერაცია და ანთება აყოვნებს რეპარაციის პროცესს, რაც იწვევს ადენომიოზური უბნების რაოდენობის მატებას. ამგვარად, ბაზალური ენდომეტრიუმის ლოკალური უბნები, იწყებენ ფუნქციონირებას როგორც ენდოკრინული ჯირკვალი, რომელიც გამოყოფს

ესტრადიოლს [28]. ჰიპერესტროგენიზმი, სავარაუდოდ განპირობებულია არომატაზის და სულფატაზის აქტივაციით. ამ დროს აღინიშნება ესტრადიოლის გაზრდილი რაოდენობა სისხლში, მაგრამ არა პერიფერიულ სისხლში, ადენომიოზის მქონე ქალებში [28]. მანკიერი წრე ყალიბდება ფოკალური ესტროგენის პროდუქციით, რომელიც სავარაუდოდ გაშუალებულია ენდომეტრიული ოქსიტოცინით და მისი რეცეპტორებით, რომელიც დამატებით ზრდის საშვილონოს პერისტალტიკას. ამას გარდა, ადენომიოზის მქონე ქალებში აღინიშნება მე-2 ტიპის 17β ჰიდროქსისტეროიდ დეჰიდროგენაზის რეგულაციის შეცვლა, რაც განაპირობებს ესტროგენის მეტაბოლიზმის ლოკალურ შემცირებას. ის, რომ ადენომიოზის განვითარება წარმოადგენს ესტროგენ დამოკიდებულ პროცესს, ასევე დასტურდება იმ ფაქტით, რომ იგი ხშირად ვითარდება ძუძუს კიბოს მქონე პოსტმენოპაუზურ ქალებში, რომლებიც იმყოფებიან ტამოქსიფენით მკურნალობის ქვეშ [29].

არსებობს შემთხვევები როდესაც ხდება ადენომიოზის ავთვისებიანი ტრანსფორმაცია. პათოლოგიური კრიტერიუმები, რომლებიც გამოიყენება კარცინომამდე არსებული ადენომიოზის შესაფასებლად შემდეგია: ადენომიოზის არსებობა ავთვისებიანი დაზიანების უბანში; ჯირკვლოვანი და/ან ენდომეტრიული სტრომული უჯრედების არსებობა, რომლებიც მიუთითებს ადენომიოზის დიაგნოზზე; მტკიცებულება კეთილთვისებიან და ავთვისებიან ჯირკვლოვან სტრუქტურების არსებობის შესახებ; კარცინომის არარსებობა ეუტოპიურ ენდომეტრიუმში [30]. ლიტერატურაში აღწერილია ადენომიოზის ხშირი ასოციაცია საშვილონოს სხვა ჰორმონდამოკიდებულ პათოლოგიებთან, როგორებიცაა ლეიომიომა, ენდომეტრიული ჰიპერპლაზია და ენდომეტრიული ადენოკარცინომა [31]. ავთვისებიანი ცვლილებები ადენომიოზში გამოვლენილია ენდომეტრიული კარცინომის მქონე პაციენტების 6.8%-ში. ადენომიოზიდან განვითარებული ადენოკარცინომების უმეტესობა ასოცირდება ენდომეტრიული ადენოკარცინომების არსებობასთან. ხშირ შემთხვევაში ადენომიოზში არსებული ადენოკარცინომის განვითარება ხდება ეუტოპიური ენდომეტრიუმიდან ჩაზრდის შედეგად [32]. მიუხედავად იმისა, რომ საკუთრივ ადენომიოზის ავთვისებიანი ტრანსფორმაცია იშვიათია, ლიტერატურაში არსებობს რამოდენიმე შემთხვევის აღწერა. Rolly და კოლეგების მიერ პირველად იქნა გამოქვეყნებული ადენომიოზისგან განვითარებული ავთვისებიანი სიმსივნის 44 შემთხვევის აღწერა. პაციენტთა უმეტესობა იყო პოსტმენოპაუზურ ასაკში [33]. ადენომიოზის ავთვისებიანი ტრანსფორმაცია პრემენოპაუზურ ქალებში ძალიან იშვიათია [34]. ადენომიოზის ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის შემთხვევები პოზიტიური იყო ER, PR, COX-2, CA125 და ფოკალურად არომატაზაზე. ჰორმონული რეცეპტორების ექსპრესია ასოცირდებოდა დაბალი ავთვისებიანობის ხარისხთან და ადრეულ სტადიასთან [35]. ამის საპირისპიროდ აღწერილია ადენომიოზისგან განვითარებული შორსწასული კარცინომების შემთხვევები, რომლებიც ნეგატიური იყო ER და PR-ზე. Ohta და კოლეგებმა აღწერეს ნათელუჯრედოვანი ადენოკარცინომის შემთხვევა, რომელიც განვითარდა ადენომიოზისგან. დაბალდიფერენცირებული ადენოკარცინომის უჯრედები ხასიათდებოდნენ პოზიტიურობით p53-ზე, მაგრამ არ ექსპრესირებდნენ ER და PR-ს, რაც იმაზე მეტყველებს, რომ იგი წარმოადგენდა II ტიპის ადენოკარცინომას აგრესიული ქცევით [36]. მსგავსი შემთხვევები მიუთითებს იმაზე, რომ შესაძლებელია ადენომიოზის დე ნოვო ავთვისებიანი ტრანსფორმაცია.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Vannuccini and F. Petraglia, "Recent advances in understanding and managing adenomyosis [version 1; peer review: 2 approved]," *F1000Research*, vol. 8, pp. 1–10, 2019.

2. S. Vannuccini *et al.*, "Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms.," *Reprod. Biomed. Online*, vol. 35, no. 5, pp. 592–601, Nov. 2017.
3. Q. Chen *et al.*, "Clinical Manifestations Of Adenomyosis Patients With Or Without Pain Symptoms," *J. Pain Res.*, vol. 12, pp. 3127–3133, Nov. 2019.
4. C. Chapron *et al.*, "Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach.," *Hum. Reprod. Update*, vol. 26, no. 3, pp. 392–411, Apr. 2020.
5. M. F. Antero, A. Ayhan, J. Segars, and I.-M. Shih, "Pathology and Pathogenesis of Adenomyosis," *Semin. Reprod. Med.*, vol. 38, no. 2–03, pp. 108–118, May 2020.
6. V. Tanos, L. Lingwood, and S. Balami, "Junctional Zone Endometrium Morphological Characteristics and Functionality: Review of the Literature," *Gynecol. Obstet. Invest.*, vol. 85, no. 2, pp. 107–117, 2020.
7. E. Prašnikar, J. Knez, B. Kovačič, and T. Kunej, "Molecular signature of eutopic endometrium in endometriosis based on the multi-omics integrative synthesis," *J. Assist. Reprod. Genet.*, vol. 37, no. 7, pp. 1593–1611, 2020.
8. C. N. Herndon *et al.*, "Global Transcriptome Abnormalities of the Eutopic Endometrium From Women With Adenomyosis.," *Reprod. Sci.*, vol. 23, no. 10, pp. 1289–1303, Oct. 2016.
9. S.-W. Guo, "The Pathogenesis of Adenomyosis vis-à-vis Endometriosis," *Journal of Clinical Medicine*, vol. 9, no. 2. 2020.
10. M. G. Ibrahim, M. Sillem, J. Plendl, V. Chiantera, J. Sehouli, and S. Mechsner, "Myofibroblasts Are Evidence of Chronic Tissue Microtrauma at the Endometrial-Myometrial Junctional Zone in Uteri With Adenomyosis.," *Reprod. Sci.*, vol. 24, no. 10, pp. 1410–1418, Oct. 2017.
11. F. A. Taran, E. A. Stewart, and S. Brucker, "Adenomyosis: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Phenotype and Surgical and Interventional Alternatives to Hysterectomy," *Geburtshilfe Frauenheilkd.*, vol. 73, no. 9, pp. 924–931, Sep. 2013.
12. M. Quinn, "Uterine innervation in adenomyosis.," *J. Obstet. Gynaecol. J. Inst. Obstet. Gynaecol.*, vol. 27, no. 3, pp. 287–291, Apr. 2007.
13. A. Bayramova, "The Role of Stem Cells of the Basal Layer of Endometrium in Gynaecological Diseases Keywords : Commentary," *Crit. Care Obstet. Gynecol.*, pp. 3–5, 2017.
14. A. P. and I. C. Lucía de Miguel-Gómez, Sara López-Martínez,, Emilio Francés-Herrero, Adolfo Rodríguez-Eguren, "Stem Cells and the Endometrium : From the Discovery of Adult," pp. 1–16, 2021.
15. Y.-J. Chen *et al.*, "Oestrogen-induced epithelial-mesenchymal transition of endometrial epithelial cells contributes to the development of adenomyosis.," *J. Pathol.*, vol. 222, no. 3, pp. 261–270, Nov. 2010.
16. T.-S. Huang *et al.*, "Oestrogen-induced angiogenesis promotes adenomyosis by activating the Slug-VEGF axis in endometrial epithelial cells.," *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 18, no. 7, pp. 1358–1371, Jul. 2014.
17. C.-F. Yen, S. J. Huang, C.-L. Lee, H.-S. Wang, and S.-K. Liao, "Molecular Characteristics of the Endometrium in Uterine Adenomyosis and Its Biochemical Microenvironment," *Reprod. Sci.*, vol. 24, no. 10, pp. 1346–1361, Feb. 2017.
18. K. C. Morris DL, Sanghavi D, *Angiotensin II*. StatPearls Publishing, 2021.
19. W. Zuo, X. Wu, H. Liu, and C. Xu, "P21-Activated Kinase 1 Overactivates in Eutopic Endometrium of Adenomyosis.," *Reprod. Sci.*, vol. 26, no. 9, pp. 1235–1242, Sep. 2019.
20. M. Meenakshi and W. G. McCluggage, "Vascular involvement in adenomyosis: report of a large series of a common phenomenon with observations on the pathogenesis of adenomyosis.," *Int. J. Gynecol. Pathol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Pathol.*, vol. 29, no. 2, pp. 117–121, Mar. 2010.
21. J. M. Puente *et al.*, "Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease," *Reprod. Biol. Endocrinol.*, vol. 14, no. 1, p. 60, 2016.
22. T. Harada, Y. M. Khine, A. Kaponis, T. Nikellis, G. Decavalas, and F. Taniguchi, "The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility," *Obstet. Gynecol. Surv.*, vol. 71, no. 9, pp. 557–568, Sep. 2016.
23. M. Dueholm, "Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery.," *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 96, no. 6, pp. 715–726, Jun. 2017.
24. M. Szubert, E. Koziróg, O. Olszak, K. Krygier-Kurz, J. Kazmierczak, and J. Wilczynski, "Adenomyosis and Infertility-Review of Medical and Surgical Approaches," *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 18, no. 3, p. 1235, Jan. 2021.
25. A. Hashimoto *et al.*, "Impact of endometriosis and adenomyosis on pregnancy outcomes," *Hypertens. Res. Pregnancy*, vol. 7, no. 2, pp. 50–55, 2019.

26. E. Eldafira, V. D. Prasasty, A. Abinawanto, L. Syahfirdi, and D. A. Pujiyanto, "Polymorphisms of Estrogen Receptor- α and Estrogen Receptor- β Genes and its Expression in Endometriosis," *Turkish J. Pharm. Sci.*, vol. 18, no. 1, pp. 91–95, Feb. 2021.
27. J. Li, M. Yanyan, L. Mu, X. Chen, and W. Zheng, "The expression of Bcl-2 in adenomyosis and its effect on proliferation, migration, and apoptosis of endometrial stromal cells," *Pathol. Res. Pract.*, vol. 215, no. 8, p. 152477, Aug. 2019.
28. N. Artymuk, O. Zotova, and L. Gulyaeva, "Adenomyosis: genetics of estrogen metabolism," *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.*, vol. 37, no. 2, 2019.
29. S. Lee *et al.*, "The effect of tamoxifen therapy on the endometrium and ovarian cyst formation in patients with breast cancer," *Obstet. Gynecol. Sci.*, vol. 61, no. 5, pp. 615–620, Sep. 2018.
30. H. Yuan and S. Zhang, "Malignant transformation of adenomyosis: literature review and meta-analysis," *Arch. Gynecol. Obstet.*, vol. 299, no. 1, pp. 47–53, Jan. 2019.
31. S. E. Johnatty *et al.*, "Co-existence of leiomyomas, adenomyosis and endometriosis in women with endometrial cancer," pp. 1–10, 2020.
32. E. Kucera, V. Hejda, R. Dankovcik, P. Valha, M. Dudas, and J. Feyereisl, "Malignant changes in adenomyosis in patients with endometrioid adenocarcinoma," *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, vol. 32, no. 2, pp. 182–184, 2011.
33. M. Habiba, N. Pluchino, P. Petignat, P. Bianchi, I. A. Brosens, and G. Benagiano, "Adenomyosis and Endometrial Cancer: Literature Review," *Gynecol. Obstet. Invest.*, pp. 313–328, 2018.
34. O. D. Zouzoulas, D. Tsolakidis, I. Efstratiou, S. Pervana, E. Pazarli, and G. Grimbizis, "Correlation between Adenomyosis and Endometrial cancer: 6-year experience of a single center," *Facts, views Vis. ObGyn*, vol. 10, no. 3, pp. 147–152, Sep. 2018.
35. N. Nishida, F. Murakami, and K. Higaki, "Endometrioid Adenocarcinoma Arising From Adenomyosis in a Premenopausal Woman: A Case Report," *J. Med. Cases; Vol. 6, No. 12, Dec 2015*, 2015.
36. Y. Ohta *et al.*, "Clear cell adenocarcinoma arising from a giant cystic adenomyosis: a case report with immunohistochemical analysis of laminin-5 gamma2 chain and p53 overexpression," *Pathol. Res. Pract.*, vol. 204, no. 9, pp. 677–682, 2008.

ბეკა მეტრეველი, დავიდ გაგუა, გიორგი ბურკაძე

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА АДЕНОМИОЗА

Тбилисский Государственный Медицинский Университет

РЕЗЮМЕ

Аденомиоз является распространённой патологией женщин разного возраста - как нерожавших и бесплодных, так и многократно рожавших. Этиология аденомиоза по сей день изучается. Несмотря на то, что представлены множество разных теорий возникновения аденомиоза, не одна из них не может полностью объяснить причины возникновения данной патологии. Также, не особо хорошо изучен и патогенез аденомиоза. Разные исследования указывают на роль рецепторов женских половых гормонов, пролиферативных и апоптотических систем и разных факторов воспаления в процессе развития аденомиоза. В литературе также описаны случаи злокачественной трансформации аденомиоза, что делает ещё более важным изучение этиопатогенеза данного заболевания. В данном критическом обзоре обсуждаются разные теории возникновения аденомиоза, возможные патогенетические механизмы и риск его злокачественной трансформации.

ბეკა მეტრეველი, დავით გაგუა, გიორგი ბურკაძე

პრობლემური საკითხები ადენომიოზის ეტიოლოგიასა და პათოგენეზში

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

რეზიუმე

ადენომიოზი წარმოადგენს საკმაოდ გავრცელებულ პათოლოგიას, სხვადასხვა ასაკის როგორც არანამშობიარებ და უნაყოფო, ისე მრავალნამშობიარებ ქალებში.

სადღეისოდ ადენომიოზის ეტიოლოგია ჯერ კიდევ წარმოადგენს შესწავლის საგანს. მიუხედავად იმისა, რომ ადენომიოზის წარმოშობის ასახსენელად მოწოდებულია მრავალი სხვადასხვა თეორია, ვერც ერთი მათგანი სრულყოფილად ვერ ხსნის აღნიშნული დაზიანების განვითარების შესაძლო მიზეზებს. ასევე კარგად არ არის შესწავლილი ადენომიოზის პათოგენეზი. სხვადასხვა კვლევები მიუთითებს ადენომიოზის განვითარების პროცესში ქალის სასქესო ჰორმონული რეცეპტორების, უჯრედის პროლიფერაციული და აპოპტოზური სისტემის და სხვადასხვა ანთებითი ფაქტორების ჩართულობაზე. ლიტერატურაში ასევე აღწერილია ადენომიოზის ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის შემთხვევებიც. რაც კიდევ უფრო დიდ მნიშვნელობას ანიჭებს აღნიშნული დაზიანების ეტიო-პათოგენეზის შესწავლას. წარმოდგენილ კრიტიკულ მიმოხილვაში განხილულია ადენომიოზის წარმოშობის შესაძლო თეორიები, სხვადასხვა სავარაუდო პათოგენეზური მექანიზმები და ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის რისკი.

