

საშვილოსნოს ტანის მოპროლიფერაცია, 10მმ-მდე ლეიომიომების სტრომული კომპონენტების -ექსტრაცელულური მატრიქსის, ანგიოგენეზის და ფიბროზის მახასიათებლები კვანძების ზომების მიხედვით პერიმენოპაუზის პერიოდის პაციენტებში.

¹გურანდა ბაქრაძე, დოქტორანტი

²მარინა ფაილოძე, ასისტენტ პროფესორი

¹ნატა ფირცხალავა, ასოცირებული პროფესორი

²ქეთევან ჯანგველაძე, ასისტენტ პროფესორი

³გიორგი ჭოველიძე

¹საქართველოს დავით აღმაშენებლის სახელობის უნივერსიტეტი

²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

³ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

DOI: <https://doi.org/10.52340/spectri.2024.09.01.14>

აბსტრაქტი

როგორც ცნობილია, ლეიომიომის წარმოქმნა დაკავშირებულია სქესობრივ სტეროიდულ ჰორმონების სინთეზის დარღვევასთან, გენეტიკურ ანომალიებთან და ქრილობის შეხორცების დარღვევასთან. ლეიომიომის განვითარებაში განიხილება ზრდის ფაქტორების როლი, რომლებსაც მინშენელობა აქვთ ექსტრაცელულური

მატრიქსის წარმოქმნაში, ეს ფაქტორები ასევე ასრულებენ როლს ჭრილობის შეხორცების დარღვევაში, რამაც შემდეგ შეიძლება გამოიწვიოს სიმსივნის წარმოქმნა.

გამომდინარე იქედან, რომ ლეიომიომის განვითარების რისკები არსებობს პერიმენოპაუზაში, ჩვენი კვლევის მიზანია: ჰემატოქსილინით და ეოზინით და მასონის ტრიქრომით შეღებილ პრეპარატებში მოპროლიფერაციე, მცირე მზარდ, 10მმ-მდე ლეიომიომებში სტრომული კომპონენტების - ექსტრაცელულური მატრიქსის, ანგიოგენეზის და ფიბროზის მახასიათებლების გამოვლენა კვანძების ზომების მიხედვით.

დასკვნა: მოპროლიფერაციე, მცირე მზარდი, 10მმ-მდე კვანძებში გამოვლენილი აქტიური და გადაკეთებული (უპირატესად დეფორმული სისხლძარღვების, კაპილარების და არტერიოლების) ანგიოგენეზი გვამღვეს საფუძველს გამოვთქვათ მოსაზრება მათი სავალდებულო როლის შესახებ პერიმენოპაუზის პერიოდში ლეიომიომის ზრდა-განვითარების პროცესში. 2.პრემენოპაუზაში დამახასიათებელია კვანძების აქტიური ზრდა-განვითარების პროცესი სტრომული კომპონენტების აქტივაციით, ექსტრაცელულური მატრიქსის მოცულობაში ზრდით და ფიბროზის მახასიათებლებით, ხოლო მენოპაუზაში და პოსტმენოპაუზაში აღნიშნული პროცესი შეფერხებულია და ღებულობს პროლონგირებულ უსიმპტომო ხასიათს.

Abstract

Characteristics of stromal components of proliferative, up to 10 mm leiomyomas - extracellular matrix, angiogenesis and fibrosis according to nodule size in perimenopausal patients

¹Davit Agmashenebeli University of Georgia

²Tbilisi State Medical University

³Iv. Javakhishvili Tbilisi State University

¹Guranda Bakradze, ²Marina Failodze, ¹Nata Firtskhalava, ²Ketevan Jangveladze, ³Giorgi Chovelidze

As it is known, the formation of leiomyoma is related to the violation of the synthesis of sex steroid hormones, genetic abnormalities and wound healing disorders. In the development of leiomyoma, the role of growth factors involved in the formation of the extracellular matrix is discussed, these factors also play a role in impaired wound healing, which can then lead to tumorigenesis.

Based on the fact that the risks of leiomyoma development exist in perimenopause, the aim of our research is to identify the characteristics of stromal components - extracellular matrix, angiogenesis and fibrosis in the proliferative, small-growing, up to 10mm leiomyomas in preparations stained with hematoxylin and eosin and Masson's trichrome according to the size of the nodes.

Conclusion: 1. Proliferative, small-growing, active and remodeled (mainly deformed blood vessels, capillaries and arterioles) angiogenesis detected in nodules up to 10 mm gives us a reason to express an opinion about their mandatory role in the process of growth and development of leiomyoma during perimenopause.

2. Premenopause is characterized by the process of active growth and development of nodes with activation of stromal components, an increase in the volume of the extracellular matrix and the characteristics of fibrosis, while in menopause and postmenopause the mentioned process is delayed and takes on a prolonged asymptomatic character.

როგორც ცნობილია, ლეიომიომის წარმოქმნა დაკავშირებულია სქესობრივ სტეროიდულ ჰორმონების სინთეზის დარღვევასთან, გენეტიკურ ანომალიებთან და ჭრილობის შეხორცების დარღვევასთან (6). მეცნიერთა გარკვეული ჯგუფის ვარაუდით საწყისი მოვლენები იწვევენ ლეიომიოციტების სომატურ, გენეტიკურ ან ეპიგენეტიკურ ცვლილებებს, რაც ზრდის მგრძობელობას ზრდის ფაქტორების ან ჰორმონების მიმართ (1,2). მათი ვარაუდით, ლეიომიომა იწყება რეპროდუქციულ პერიოდში, ხოლო მიდრეკილია რეგრესიისკენ მენოპაუზაში.

ლიტერატურული მონაცემებით ლეიომიომის განვითარებაში განიხილება ზრდის ფაქტორების როლი, რომლებსაც მნიშვნელობა აქვთ ექსტრაცელულური მატრიქსის წარმოქმნაში, ეს ფაქტორები ასევე ასრულებენ როლს ჭრილობის შეხორცების

დარღვევაში, რამაც შემდეგ შეიძლება გამოიწვიოს სიმსივნის წარმოქმნა (3.4.7.). მიომეტრიუმის დაზიანება იწვევს ზრდის ფაქტორების ცვლილებებს, იწვევენ ლეიომიოციტების პროლიფერაციული აქტივობას, ამცირებენ აპოპტოზს და ზრდიან უჯრედგარე მატრიქსს(8).

ცნობილია, რომ პერიმენოპაუზის პერიოდში ლეიომიომის ზრდის ტემპები თეთრკანიან ქალებში შედარებით მცირდება, მაგრამ არა შავკანიანებში (9). მენოპაუზის და პოსტმენოპაუზის პერიოდში მართალია სიმსივნე განიცდის რეგრესს, თუმცა ნაწილი ავტორებისა მიიჩნევს, რომ ზოგჯერ არსებობს ლეიომიომის განვითარების რისკები ამ ასაკობრივ ჯგუფებში (5). საკითხი ამ მხრივ მოითხოვს შემდგომ კვლევა-ძიებას, რასაც მნიშვნელობა ექნება ლეიომიომის ზრდა-განვითარების რისკების შემცირებისთვის. ამასთან, ლეიომიომის განვითარებაში მნიშვნელოვანია ექსტრაცელულური მატრიქსის როლი.

კვლევის მიზანი:

მოპროლიფერაციე, მცირე მზარდ, 10მმ-მდე ლეიომიომებში სტრომული კომპონენტების - ექსტრაცელულური მატრიქსის, ანგიოგენეზის და ფიბროზის (თვისობრივი და რაოდენობრივი) მახასიათებლების გამოვლენა კვანძების ზომების მიხედვით პერიმენოპაუზის პერიოდის პაციენტებში

კვლევის ამოცანები

- 1.ჰისტოპათოლოგიური ცვლილებები და ანგიოგენეზის თავისებურებები
2. ექსტრაცელულური მატრიქსის წარმოქმნის, მოცულობაში მატების თავისებურებების და ფიბროზის ხარისხის გამოვლენა

კვლევის მეთოდები

1. ჰემატოქსილინი და ეოზინით და მასონის ტრიქრომით ანათლების შეღებვა
2. ჩატარდა სტრომული ელემენტების მანუალური მორფომეტრიული კვლევა - Leika 1000 Led.MC 170 HD მიკროსკოპის გამოყენებით.
3. პირობითი კრიტერიუმით (მხედველობის ველში 1/3- მცირე, 2/3-საშუალო და 3/3 დიდი რაოდენობა) შეფასდა სიმსივნურ ქსოვილებში:
 - ა) სისხლძარღვებით მდიდარ და მათ გარეშე და

ბ) ექსტრაცელულური მატრიქსით და ფიბროზით მდიდარი და მათ გარეშე ველების არსებობა

4. ჩატარდა მასალის სტატისტიკური დამუშავება - SPSS-21 სანდოობის შესამოწმებლად გამოყენებულ იქნა პირსონის χ^2 .

შედეგები:

პერიმენოპაუზის პერიოდში სისხლძარღვოვანი კოლექტორის ფარგლებში სტრომული კომპონენტების - ანგიოგენეზის, ექსტრაცელულური მატრიქსის მოცულობითი წილის, ფიბროზის ხარისხის გამოვლენის მიზნით, ჩვენ შევაფასეთ პერიმენოპაუზის სხვადასხვა პერიოდის პაციენტებში 10მმ-მდე, მცირე მზარდი კვანძების ჰისტოპათოლოგიური თავისებურებები (თვისობრივი და რაოდენობრივი მახასიათებლებით).

პათოჰისტოლოგიურად მცირე მზარდ 2მმ,3მმ,4მმ კვანძებში გამოვლინდა სტრომა-პარენქიმული თანაფარდობის მერყეობა, რაც გამოვლინდა ლეიომიოციტების აქტიური პროლიფერაციით და სტრომული კომპონენტის (ექსტრაცელულური მატრიქსის, ანგიოგენეზის, ფიბროზის) გამოვლენით. აღინიშნება გადაკეთებული სისხლძარღვების (ფოტო.5.9.), კაპილარების (ფოტო.1.2.3.8.), არტერიოლების (ფოტო.6.8.) აქტივაცია, ხოლო ზომიერი (ფოტო.7.) და დიდი კალიბრის არტერიების მინიმალური, უპირატესად ფოკალური შემცველობა; გამოვლინდა აგრეთვე ლეიომიოციტების პროლიფერაციული აქტივობა ჭარბუჯრედიანობით, უჯრედები უპირატესად ციტოპლაზმის სიმცირით ან/და ნათელციტოპლაზმიანი უჯრედებით, ოვალური ან/და სიგარის ფორმის ბირთვებით (ფოტო.4.); გამოხატულია აგრეთვე ექსტრაცელულური მატრიქსის მოცულობაში მატება კვანძების ზომაში ზრდის პარალელურად და ფიბროზის სხვადასხვა ხარისხი (ფოტო.1.-9.).

პერიმენოპაუზის პერიოდში მოპროლიფერაციე ლეიომიომების ზრდის პროცესში ანგიოგენეზის დინამიკის გამოვლენის მიზნით ჩვენ 10მმ-მდე კვანძები დავყავით ოთხ ჯგუფად: I. 2მმ-დან 4მმ-მდე, II. 5მმ-დან -6მმ-მდე III. 7მმ-დან 8მმ-მდე და IV ჯგუფი 9მმ-დან 10მმ-მდე, ხოლო ქალის ასაკის მიხედვით გამოიყო სამი ჯგუფი: I-პრემენოპაუზის პერიოდის, II-მენოპაუზის და III-პოსტმენოპაუზის პერიოდი.

კვანძების რაოდენობის მიხედვით ასაკობრივ ასპექტში გამოვლინდა: პრემენოპაუზაში მკვეთრი და თანაბარი სიხშირით 2მმ - 4მმ და 9მმ-10მმ კვანძების

(50,0%; 50.0%)რაოდენობის მატება, 5მმ-6მმ და7მმ-8მმ კვანძები აღინიშნება შედარებით მცირე რაოდენობით (40.0% და 33.3%); მენოპაუზაში ვლინდება: 2მმ-4მმ (16,7%), 5მმ-6მმ (20.0%), 7მმ-8მმ (33.3%), 9მმ-10მმ (25,0%) რაოდენობის კვანძები; ხოლო პოსტმენოპაუზაში: 2მმ-4მმ (33,3%), 5მმ-6მმ (40,0%), 7მმ-8მმ (33,3%), 9მმ-10მმ (25.0%)რაოდენობის კვანძები **დიაგრამა.1.**

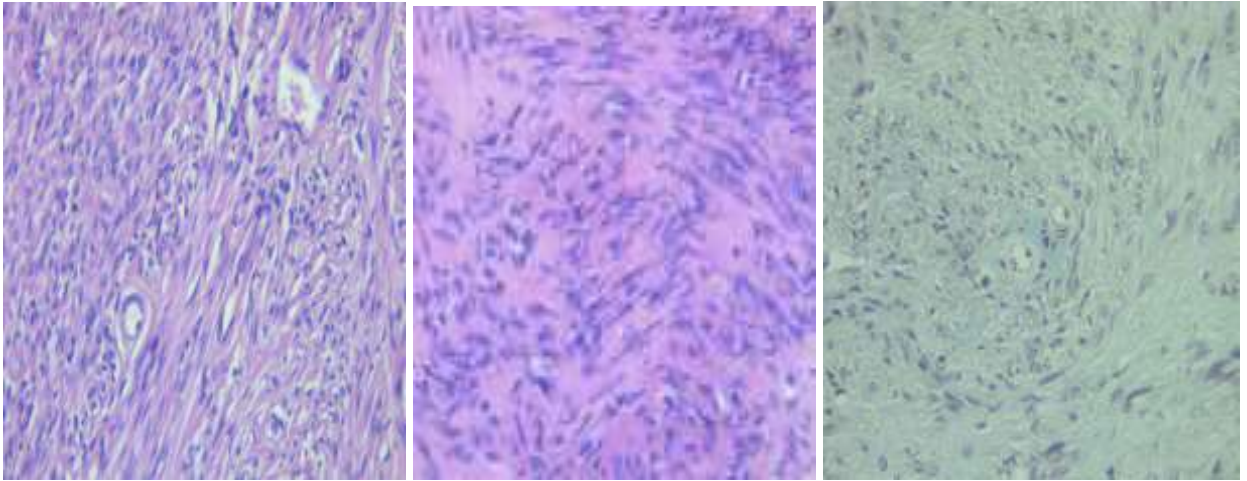
ჩვენ შევისწავლეთ ანგიოგენეზის თავისებურებები პერიმენოპაუზის პერიოდის ქალებში კვანძების ზომების მიხედვით, მათ შორის: გადაკეთებული სისხლძარღვების, კაპილარების, მცირე (არტერიოლების), საშუალო და დიდი კალიბრის არტერიების რაოდენობის შეფასებით.

კვანძების ზომების შედარებითი ანალიზით გამოვლინდა, გადაკეთებული სისხლძარღვების გარეშე უბნების არსებობა, მათ შორის: 2მმ-4მმ 2.8%-ში, 5მმ-6მმ 13,3%-ში, 7მმ-8მმ 5,6%-ში, 9მმ-10მმ 14.6%-ში; შესაბამისად მათი რაოდენობა 2მმ-4მმ შეადგენს 97%-ს, 4მმ-6მმ 87.0%-ს, 7მმ-8მმ 94%-ს, 9მმ-10მმ კი 85%-ს. **დიაგრამა.2.** ოთხივე ქვეჯგუფში გადაკეთებული სისხლძარღვების სიხშირე გვხვდება: მცირე, საშუალო და დიდი რაოდენობით. მათ შორის: 2მმ-4მმ კვანძებში დიდი რაოდენობა (72.2%), 5მმ-6მმ (43,3%), 7მმ-8მმ და 9-10 მმ კი თანაბარი სიხშირით (66,7% და 66,4%).

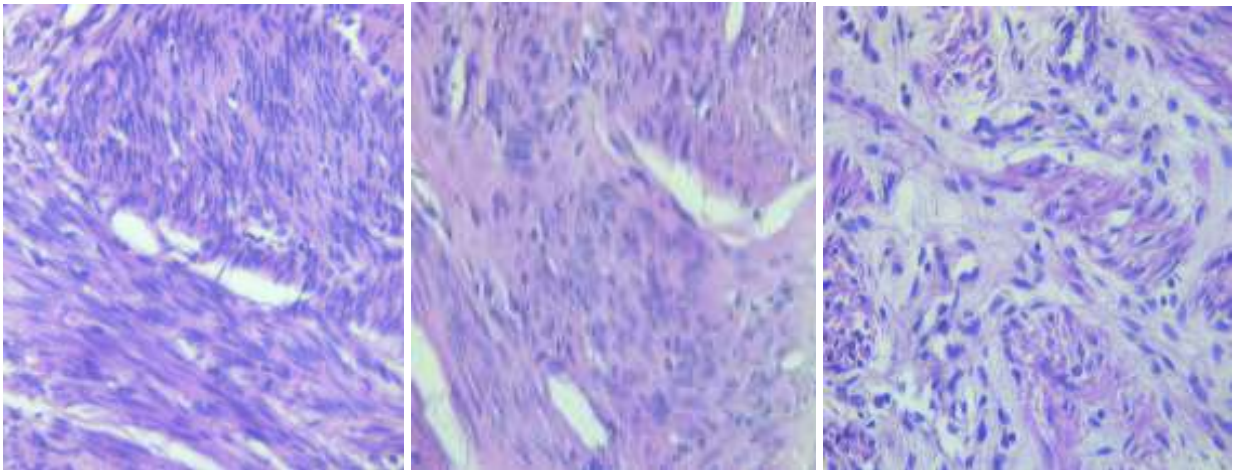
ჩვენ შევისწავლეთ კაპილარების სიხშირე პერიმენოპაუზის ქალებში კვანძების ზომების მიხედვით. გამოვლინდა კაპილარების გარეშე: 2მმ-4მმ კვანძები 2.8%-ში, 5მმ-6მმ - 6,7%-ში, 7მმ-8მმ - 5,6%-ში, 9მმ-10მმ - 27.1%-ში; შესაბამისად მათი შემცველობა აღინიშნება: 2მმ-4მმ 97%-ში, 5მმ-6მმ 93%-ში, 7მმ-8მმ 94%-ში, ხოლო 9მმ-10მმ 72%-ში. **დიაგრამა.2.**

კაპილარების სიხშირეს ვლინდება მცირე , საშუალო და დიდი რაოდენობით. მათ შორის: დიდი რაოდენობით 2მმ-4მმ (63,9%), 5მმ-6მმ (43,3%), 7მმ-8მმ (61,1%) და 9მმ-10მმ (54,2%); ზომიერი რაოდენობით 2მმ-4მმ (33,3%), 7მმ-8მმ (19,4%), 9მმ-10მმ (8.3%); ხოლო მცირე რაოდენობით კაპილარების არსებობა ვლინდება 2მმ-4მმ (5,6%), 5მმ-6მმ (6,7%), 7მმ-8მმ (19,4%), 9მმ-10მმ (10,4%) **დიაგრამა.2.**

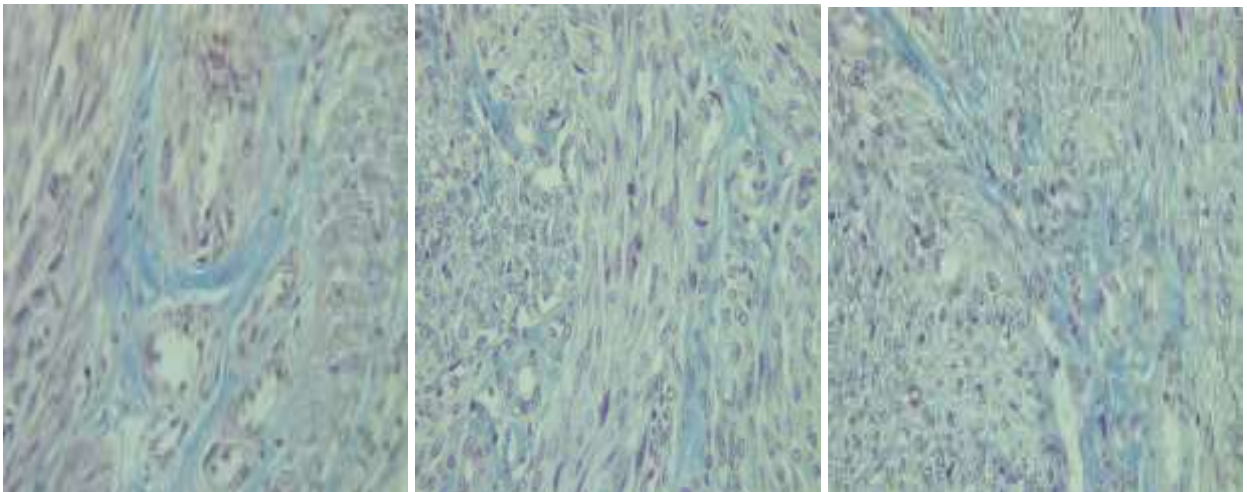
კვანძებში არტერიოლების გარეშე უბნები ვლინდება: 2მმ-4მმ (33,3%), 5მმ-6მმ (40%), 7მმ-8მმ (11.1%), 9მმ-10მმ (50,0%). შესაბამისად კვანძებში არტერიოლების შემცველი უბნები ვლინდება: 2მმ-4მმ (66%), 5მმ-6მმ (60%), 7მმ-8მმ (89%), 9მმ-10მმ (50%) რაოდენობით. **დიაგრამა.3.**



ფოტო.1.ჰემატოქსილინი და ეოზინი. პრემენოპაუზა. კვანძი 2მმ; ფოტო.2. მენოპაუზა კვანძი 2მმ; ფოტო.3.მასონის ტრიქრომი.პოსტმენოპაუზა კვანძი 2მმ; Leika 1000 Led.MC 170 HD, x0,65



ფოტო.4. ჰემატოქსილინი და ეოზინი. პრემენოპაუზა. კვანძი 3მმ; ფოტო.5. მენოპაუზა. კვანძი 3მმ; ფოტო.6. პოსტმენოპაუზა. კვანძი 3მმ; Leika 1000 Led.MC 170 HD,x0.25, x0.65

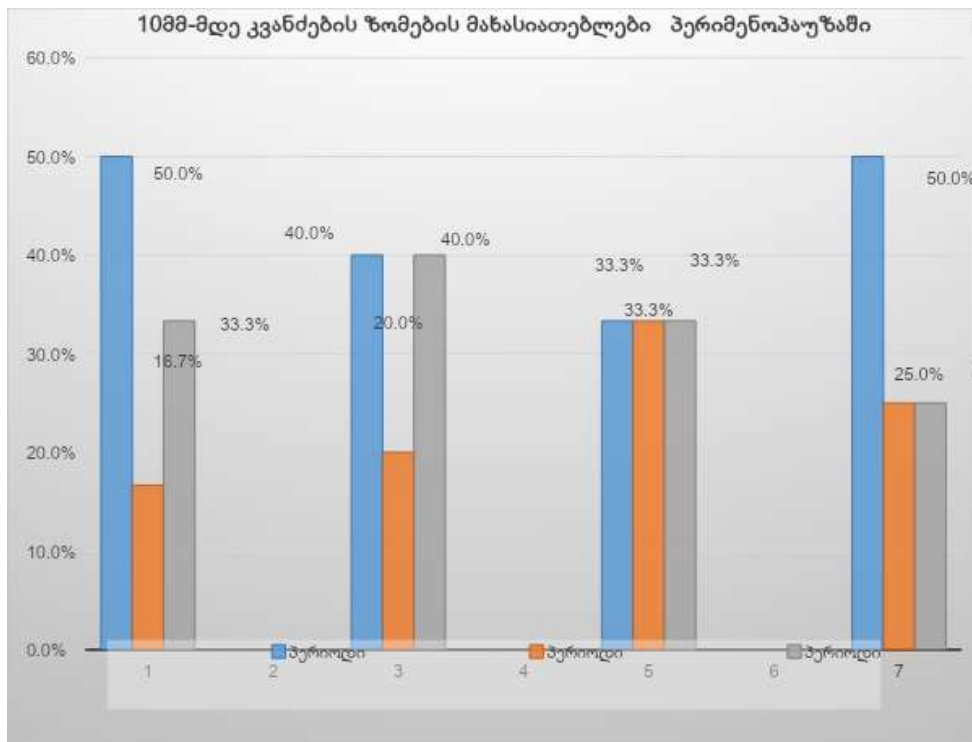


ფოტო.7. მასონის ტრიქრომი. პრემენოპაუზა. კვანძი 4მმ; ფოტო.8. პოსტმენოპაუზა. კვანძი 4მმ; ფოტო.9. პოსტმენოპაუზა.კვანძი 8მმ.Leika 1000 Led.MC 170 HD,x0,65

კვანძებში არტერიოლები ვლინდება მცირე, საშუალო და დიდი რაოდენობით ველების სახით. მათ შორის: 2მმ-4მმ დიდი (30,6%), ზომიერი - (22,2%) და მცირე (13,9%) რაოდენობით; 5მმ-6მმ დიდი და ზომიერი (23,3%;23,3%) თანაბარი სიხშირით და მცირე(13,3%-ში) რაოდენობით; 7მმ-8მმ დიდი (58.3%), ზომიერი (19,4%) და მცირე (11,1%) რაოდენობით; ხოლო 9მმ-10მმ დიდი რაოდენობით (27.1%), ზომიერი -(12,5%) და მცირე რაოდენობით არტერიოლების შემცველი ველები ვლინდება 10.4%-ში **დიაგრამა.3.** კვანძებში ზომიერი და დიდი კალიბრის არტერიების შემცველი ველები ვლინდება უმცირესი რაოდენობით, მათ შორის: 2მმ-4მმ და 5მმ-6მმ ფოკალურად, 7მმ-8მმ და 9მმ-10მმ კვანძებში კი ზომიერი კალიბრის (16,7%;14,6%) და დიდი კალიბრის (2.8%;4,2%) არტერიების მცირე რაოდენობით.

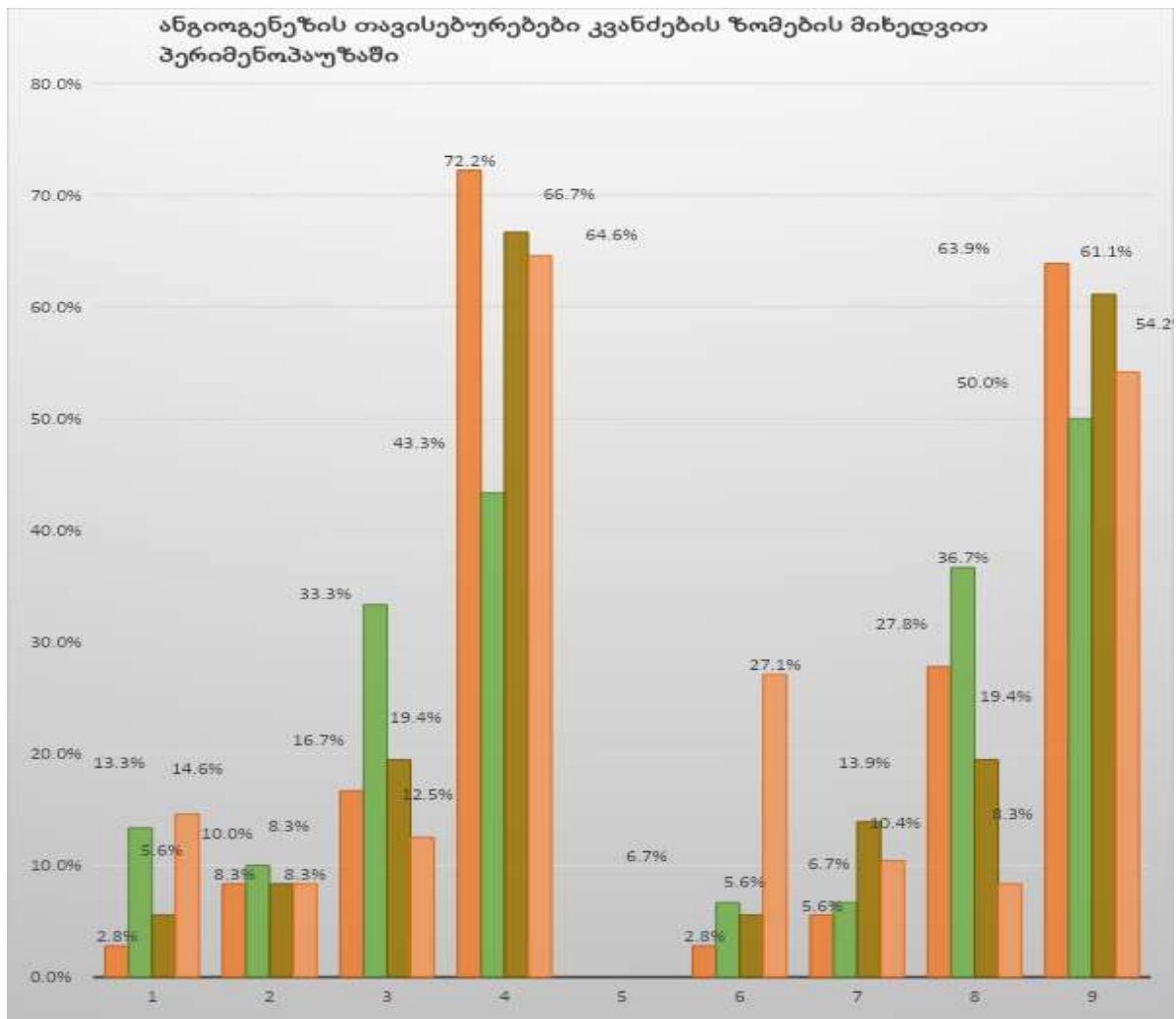
სტრომული კომპონენტების - ექსტრაცელულური მატრიქსის მოცულობითი წილი და ფიბროზის ხარისხი კვანძების ზომების მიხედვით ჩვენ გამოვყავით სამი ჯგუფი: მსუბუქი, ზომიერი და მაღალი ხარისხის. **დიაგრამა.4.** მსუბუქი ხარისხში გავაერთიანეთ მისი (10% და 25%) რაოდენობრივი მაჩვენებლები, ზომიერი ხარისხში -(50%), ხოლო მაღალ ხარისხში სტრომული კომპონენტების (75% და 100%) რაოდენობრივი მაჩვენებლები.

2მმ-4მმ კვანძებში მსუბუქი ხარისხი ვლინდება 72,2%-ში, ზომიერი - ი25.0%-ში და მაღალი ხარისხის 2,8%-ში; 5მმ-6მმ - მსუბუქი 56,6%-ში, ზომიერი-30,0%-ში, მაღალი - 13,3%-ში; 7მმ-8მმ -მსუბუქი 58,3%-ში, ზომიერი -19,4%-ში, მაღალი 22,2%-ში; ხოლო 9მმ-10მმ კვანძებში სტრომული კომპონენტების ხარისხი ვლინდება: მსუბუქი 56,2%-ში, ზომიერი - 29.2%-ში, ხოლო მაღალი ხარისხის 14,6%-ში **დიაგრამა.4.**

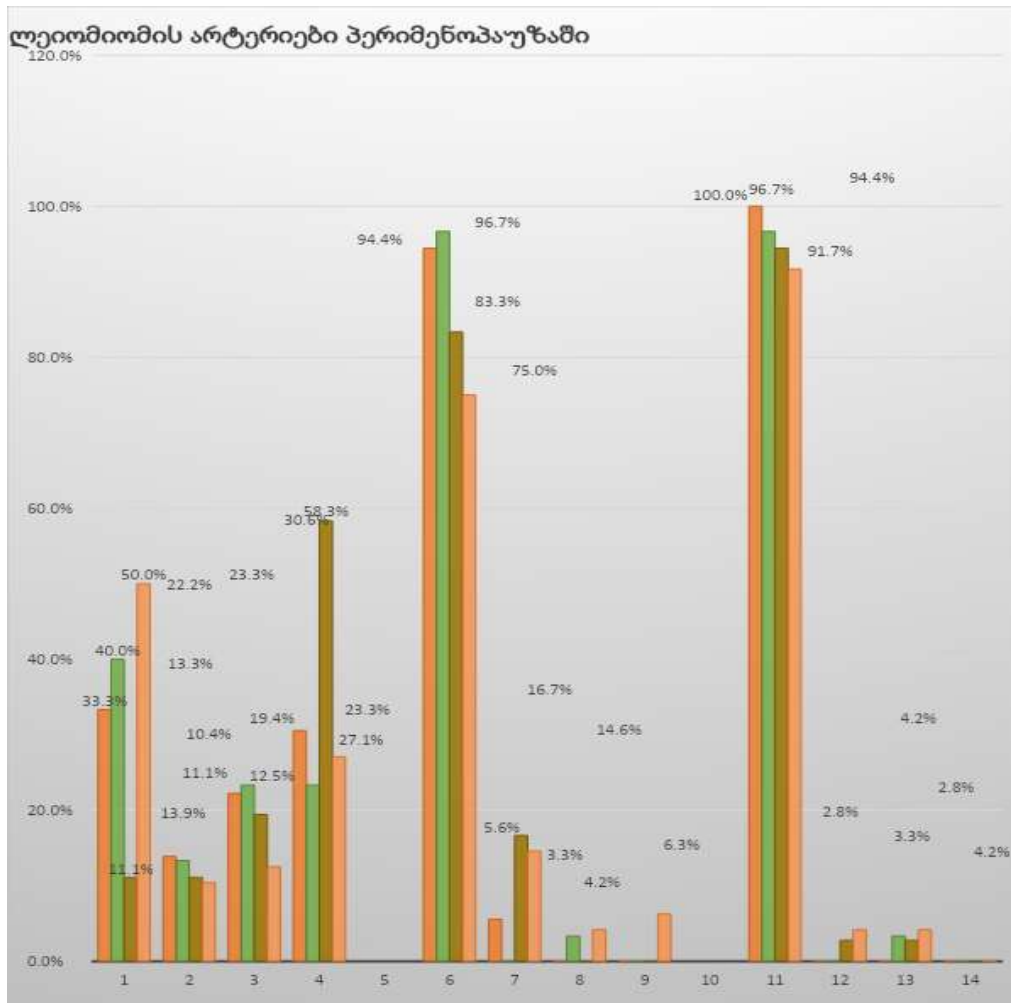


დიაგრამა.1.

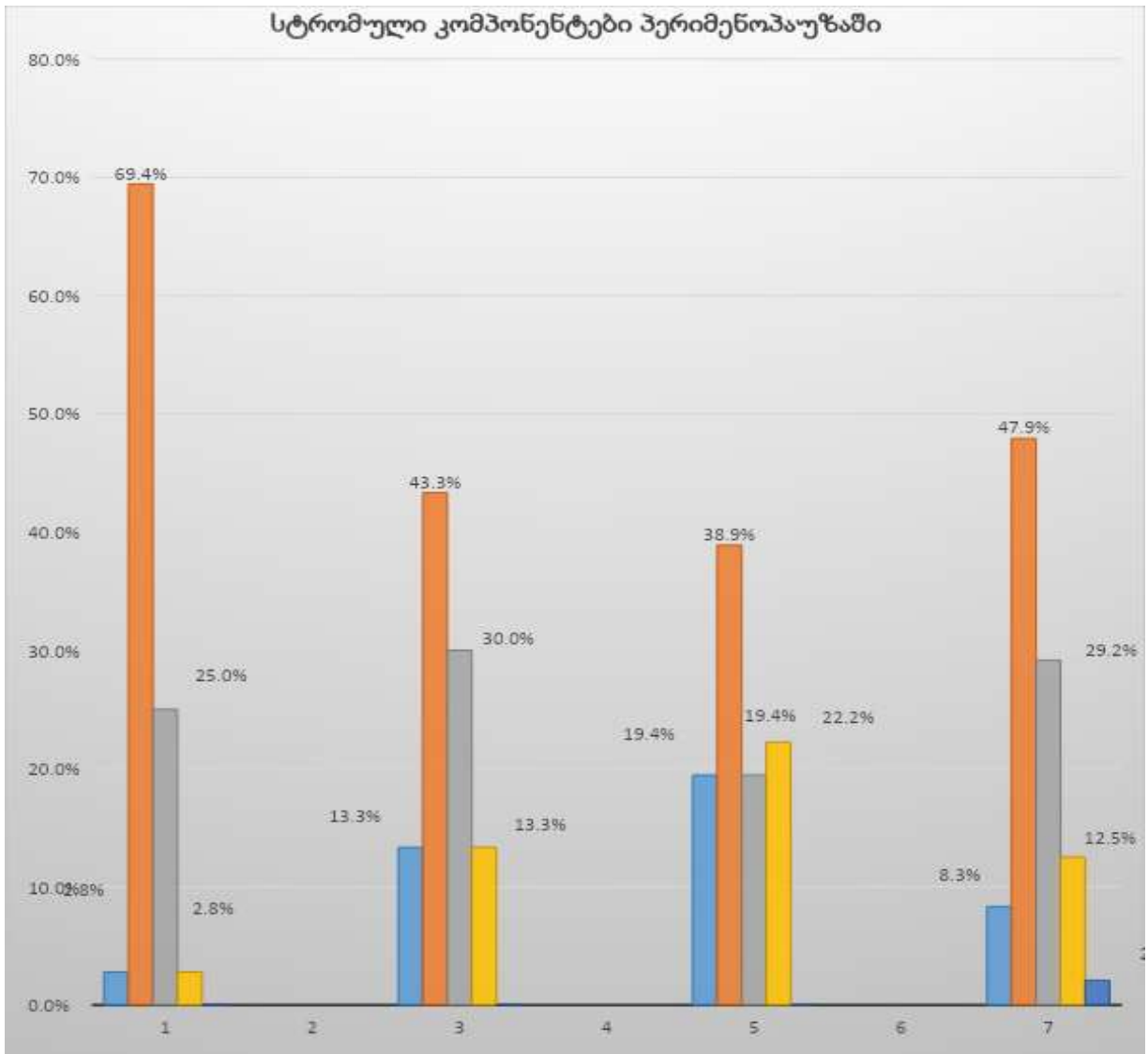
დიაგრამა.2.



დიაგრამა.3.



დიაგრამა.4.



ანალიზი.

ჩვენი კვლევების საფუძველზე სიმსივნური ზრდის პროგრესში მნიშვნელოვანია სტრომული კომპონენტების - ექსტრაცელულური მატრიქსის მოცულობითი წილის, ფიბროზის და ანგიოგენეზის როლი.

ანგიოგენეზი განიხილება, როგორც სიმსივნური ზრდის გადამწყვეტი ფაქტორი. საშვილოსნოს ლეიომიომების ჩამოყალიბების წინა პერიოდში, ჩვენი გამოკვლევების საფუძველზე შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ გაუკუღმართებული აპოპტოზის პრობებში სტეროიდული და ზრდის ფაქტორების დაპროგრამებული მოქმედების შედეგად ყალიბდება სისხლძარღვოვანი კოლექტორი, რომელიც წარმოდგენილია უჩვეულო, დამახინჯებული სისხლძარღვებით და რომლის ფარგლებშიც, მისი ნებისმიერი წერტილიდან შესაძლებელია ლეიომიოციტების ზრდა - განვითარების

დაწყება, აღნიშნულ მოსაზრებას ამყარებს სისხლძარღვოვანი კოლექტორის ფარგლებში კვანძების ცენტრალურად და პერიფერიულ ნაწილში თანაბარი სიხშირით გამოვლენილი ანგიოგენეზი და სისხლძარღვების კუნთოვანსა და ადვენტიციაში პროგენიტორული და ღეროვანი უჯრედების არსებობა.

დასკვნა

1. მოპროლიფერაციე, მცირე მზარდი, 10მმ-მდე კვანძებში გამოვლენილი აქტიური და გადაკეთებული (უპირატესად დეფორმული სისხლძარღვების, კაპილარების და არტერიოლების) ანგიოგენეზი გვამლევს საფუძველს გამოვთქვით მოსაზრება მათი სავალდებულო როლის შესახებ პერიმენოპაუზის პერიოდში ლეიომიომის ზრდა-განვითარების პროცესში.

2. პრემენოპაუზაში დამახასიათებელია კვანძების აქტიური ზრდა-განვითარების პროცესი სტრომული კომპონენტების აქტივაციით, ექსტრაცელულური მატრიქსის მოცულობაში ზრდით და ფიბროზის მახასიათებლებით, ხოლო მენოპაუზაში და პოსტმენოპაუზაში აღნიშნული პროცესი შეფერხებულია და ღებულობს პროლონგირებულ უსიმპტომო ხასიათს.

ბიბლიოგრაფია

1. Asada H, et al. Potential link between estrogen receptor-alpha gene hypomethylation and uterine fibroid formation. *Mol Hum Reprod.* 2008;14(9):539–545
2. Andersen A, Barbieri RL. Abnormal gene expression in uterine leiomyomas. *J Soc Gynecol Invest.* 1995;2(5):663–672.
3. Arslan AA, et al. Gene expression studies provide clues to the pathogenesis of uterine leiomyoma: new evidence and a systematic review. *Hum Reprod.* 2005;20(4):852–863.
4. Chegini N. Proinflammatory and profibrotic mediators: principal effectors of leiomyoma development as a fibrotic disorder. *Semin Reprod Med.* 2010;28(3):180–203.
5. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyoma. *Am J Clin Pathol.* 1990;94:435–438.
6. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect.* 2003;111(8):1037–1054.

7. Leppert PC, Catherino WH, Segars JH. A new hypothesis about the origin of uterine fibroids based on gene expression profiling with microarrays. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(2):415–420.
8. Malik M, et al. Why leiomyomas are called fibroids: the central role of extracellular matrix in symptomatic women. *Semin Reprod Med.* 2010;28(3):169–179.
9. Peddada SD, et al. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(50):19887–19892.