

ЛЕЙОМИОМА И АДЕНОМИОЗ: СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ЕДИНАЯ СТВОЛОВАЯ КЛЕТКА-ПРЕДШЕСТВЕННИЦА?

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Изучение сочетанного поражения матки лейомиомой и аденомиозом актуально в виду широкой распространенности и значительных диагностических трудностей. Накопление знаний о стволовых клетках эндо- и миометрия позволяет по-новому взглянуть на гистогенез лейомиом и аденомиоза. Представляется весьма вероятным существование единой стволовой клетки-предшественницы для двух вышеупомянутых патологических процессов.

Ключевые слова: лейомиома, аденомиоз, стволовые клетки, эндометрий, миометрий.

D.A. Davydov

LEIOMYOMA AND ADENOMYOSIS: DOES THE UNIFIED STEM CELL EXIST?

Согласно гистологической классификации опухолей тела матки, лейомиома – доброкачественное новообразование, состоящее из гладкомышечных клеток с вариабельным количеством фиброзной стромы [10]. Частота встречаемости лейомиомы матки достигает 60%, варьируя в зависимости от метода диагностики и возрастной структуры исследуемой группы женщин. По данным различных авторов, от 15% до 85% лейомиом сочетаются с аденомиозом [1,2,5]. Аденомиоз представляет собой гетеротопию желез и стромы эндометриоидного типа в миометрий с перифокальной гиперплазией гладких миоцитов.

Необходимость изучения морфологических особенностей сочетанного поражения матки аденомиозом и лейомиомой обусловлена: высокой частотой встречаемости сочетанной патологии, в т.ч. среди женщин репродуктивного возраста; более тяжелой клинической симптоматикой сочетанной патологии, значительно снижающей качество жизни пациенток (боль, дисменорея, диспареуния, полименорея), а также угрозой развития ряда осложнений

(анемия, бесплодие, психоэмоциональные нарушения); трудностями дифференциальной клинической диагностики аденомиоза, лейомиом, сочетанного поражения и проблемами выбора дальнейшей лечебной тактики.

Вопросы гистогенеза лейомиом и аденомиоза дискутируются на протяжении всей истории их изучения. По данным литературы, в качестве клеток-предшественниц лейомиом с разной вероятностью могут выступать: периваскулярные клетки: перициты, гладкомышечные клетки сосудов; гладкомышечные клетки миометрия; относительно низкокодифференцированные (стволовые) клетки стромы (uterine stem cell).

Г.А. Савицкий выделяет две принципиально различные популяции гладкомышечных клеток матки: периваскулярные миоциты и миоциты «силового» миометрия [2]. Пролиферация миогенных элементов сосудистой популяции связана с их способностью к дедифференцировке. Силовой миометрий состоит из узкоспециализированных высококодифференцированных миоцитов, плотно

упакованных в пучки, которые полностью теряют способность к размножению. Эта популяция миоцитов *in situ* обладает только способностью к адаптивной гипертрофии под контролем совместного воздействия на ткань эстрадиола и прогестерона. Важной морфологической особенностью микроциркуляторного русла миометрия при миоме, является появление так называемых «зон роста», «клеточных муфт» – скоплений недифференцированных гладкомышечных клеток вокруг мелких сосудов. Зоны пролиферации миогенных элементов сосудистой популяции дают начало образованию миоматозных узлов, если этот пролиферат миогенных элементов по каким-то причинам не используется в целях ангиогенеза. В физиологических условиях, т.е. при беременности, процесс ангиогенеза синхронизирован с темпом клеточной гипертрофии миоцитов силового миометрия и с процессом его растяжения [1,2].

Cesen-Cummings K et al. (2000) считают, что опухолевые миоциты подобны дифференцированным гладкомышечным клеткам миометрия во время беременности и проявляют повышенную чувствительность к половым стероидам [13]. Сходство опухолевого миоцита с гравидарным заключается в более высоких уровнях экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона, факторов роста, внеклеточных белков (коллагены 1 и 2 типов). Во время беременности в гладких миоцитах миометрия усиливается экспрессия генов, кодирующих белок межклеточных контактов коннексин 43 и рецептор окситоцина. Коннексин 43 принимает участие в образовании межклеточных контактов, обеспечивающих координированное распространение волны сокращения во время схваток. В лейомиомах определяется высокий уровень экспрессии коннексина 43. Экспрессия последнего незначительна в миоцитах небеременной матки на малых сроках гестации. В отличие от скелетных мышц, особенностью гладкомышечной клетки является способность повторно входить в клеточный цикл, что отражает незавершенность их дифференцировки. Окончательно дифференцированной следует считать гладкомышечную клетку миометрия беременной матки, которой и уподобляются опухолевые миоциты. Отличительной их особенностью является отсутствие реакции на простагландины. Простагландины способны индуцировать апоптоз и способствовать возвращению миометрия к его прегравидарному состоянию. Предполагается, что в лейомиомах имеется дефект данного сигнального пути [13].

Акцентируя внимание на сочетанной патологии, представляются интересными и небезосновательными гипотезы о единой клетке-предшественнице. Еще в 1948 г. N. Foot, писал: «вопрос о том, является ли аденомиома лейомиомой с эндометриозом, или же смешанной опухолью, окончательно не решен» [3]. Ряд зарубежных исследований последних лет посвящен изучению роли стволовых клеток в патогенезе аденомиоза и лейомиом. Наличие в строме эндометрия низкодифференцированных стволовых клеток, обеспечивающих его физиологическую регенерацию, на сегодняшний день является убедительно доказанным фактом. Небольшая часть клеток, вы-

деленных из стромы эндометрия (около 1%), способна образовывать на питательных средах колонии двух типов: большие и малые. Считается, что большие колонии сформированы стволовой клеткой, малые – более дифференцированными клетками, но с меньшим пролиферативным потенциалом (transit amplifying cells) [7]. При помещении суспензии клеток стромы эндометрия на соответствующие среды, часть клеток приобретает признаки миоцитов, хондроцитов, адипоцитов [6,8,12]. Продемонстрировано также участие костномозговых стволовых клеток в функционировании эндометрия. Установлено, что в эндометрии реципиентов костного мозга наблюдается химеризм (т.е. часть клеток эндометрия реципиента являются потомками стволовой клетки костного мозга донора). Доля клеток, происходящих из костного мозга донора, варьировала (0,2-48%) в зависимости от времени прошедшего с момента трансплантации [4,18].

Стволовые клетки обнаружены также в миометрии. Считается, что в физиологических условиях они обеспечивают увеличение массы миометрия при беременности, за счет увеличения числа миоцитов [15,17,19]. Как в миометрии, так и в эндометрии стволовые клетки идентифицируются среди т.н. SP-клеток (Side population cells, дословно «сторонняя популяция»). SP-клетки выделяются из клеточной суспензии исследуемой ткани методом проточной цитометрии по критерию отрицательного окрашивания ДНК-связывающим красителем Hoechst 33342. Выделенные клетки обладают полипотентностью. Разными группами исследователей выявлены иммуногистохимические маркеры, экспрессируемые SP-клетками. К ним относят маркеры мезенхимальной стволовой клетки CD29, CD44, CD73, CD90, CD105 [6,8,9,14,18]. Стволовая клетка мио- и эндометрия не должна экспрессировать специфичные маркеры гемопоэтических клеток, эндотелия. По мнению самих авторов, требуются дальнейшие исследования для подтверждения соответствия потенциальных маркеров стволовой клетки её функции. Значение таких потенциальных маркеров стволовой клетки эндометрия как bcl-2, c-kit (CD117), CD34 сомнительно [18]. Количество клеток, экспрессирующих вышеперечисленные маркеры больше количества клеток, обладающих клоногенностью. Schwab K E, Gargett C E (2007) впервые использовали для идентификации стволовой клетки эндометрия одновременно два маркера периваскулярных клеток: CD146 и PDGF-receptor- β [16]. Положительные к этим двум маркерам клетки локализовались периваскулярно в базальном и функциональном слоях эндометрия, экспрессировали маркеры мезенхимальной стволовой клетки, не имели гемопоэтических и эндотелиальных маркеров и были способны давать начало различным клеточным линиям при культивации на соответствующих индуцирующих средах [16]. На данный момент не обнаружено специфического маркера стволовых клеток эндо- и миометрия. Поэтому для идентификации потенциальной стволовой клетки используют комбинации маркеров, с последующим обязательным подтверждением полипотентности и клоногенности в условиях культивации *in vitro*.

Реализация функций стволовой клетки любой локализации находится под контролем её микроокружения. Микроокружение, как правило, представлено клетками и внеклеточным матриксом. Кадгерин опосредуют взаимодействия стволовой клетки с клетками микроокружения, интегрин – с межклеточным матриксом. Основной функцией микроокружения является определение направления дифференцировки стволовой клетки в ответ на полученные им сигналы. При отсутствии потребности в регенерации, а, следовательно, и соответствующих сигналов, микроокружение поддерживает стволовую клетку в покое состоянии [18]. Повлиять на микроокружение и опосредованно на стволовую клетку могут различные факторы: механическое повреждение, гипоксия, гормональная гиперстимуляция, цитокины, факторы роста, инфекционные агенты и др. Теряя фактор сдерживания, в результате повреждения или модификации микроокружения, стволовая клетка и её потомки (transit amplifying cells) начинают пролиферировать и дифференцироваться.

Стволовые клетки эндометрия находятся в базальном слое, вблизи слизисто-мышечного перехода. Предполагается их периваскулярная локализация [11]. Общепринятая теория происхождения аденомиоза из базального слоя эндометрия согласуется с представлениями о стволовой клетке эндометрия. Любое повреждающее воздействие на зону эндо-миометриального соединения, вблизи которой расположены стволовые клетки, потенциально может модифицировать микроокружение, что приведет к активации стволовой клетки. Предполагается, что аденомиоз с перифокальной лейомиоматозной гиперплазией может быть результатом неверного направления движения дифференцирующихся клеток: в сторону миометрия, а не функционального слоя эндометрия [7].

Три рассмотренных теории не являются взаимоисключающими, а скорее отражают эволюцию взглядов на гистогенез лейомиом. Стволовые клетки, как в эндометрии, так и в миометрии с большой вероятностью имеют периваскулярную локализацию, что перекликается с представлениями о периваскулярных «зонах роста» описанных несколько десятилетий назад. Из лейомиом выделено меньшее количество клеток, обладающих свойствами стволовых, чем из окружающего миометрия. Это позволило исследователям предположить, что лейомиома представляет собой более зрелую структуру, чем окружающий миометрий [19]. В более ранних работах уже высказывалось предположение о некотором сходстве лейомиом и гравидарного миометрия.

Т. о., в эндометрии и миометрии существует популяция клеток с доказанными в эксперименте полипотентностью и клоногенностью. Клетки, обладающие свойствами стволовых, не экспрессируют специфических маркеров и, наиболее вероятно, имеют периваскулярную локализацию. Дальнейшее исследование роли стволовых клеток в патогенезе сочетанных поражений матки лейомиомой и аденомиозом перспективно в связи с возможностью

обоснования новых диагностических и лечебных подходов.

Литература

- Гуриев, Т.Д. Сочетание миомы матки и аденомиоза / Т.Д. Гуриев, И.С. Сидорова, А.Л. Унанян. – М.: МИАБ, 2012. – 256 с.
- Савицкий, Г.А. Миома матки (проблема патогенеза и патогенетической терапии) / Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий. – 3-е изд. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2003. – 236 с.
- Фут, Н. Распознавание опухолей / Н. Фут, пер. с англ. В.Б. Фреймана. – М.: Издательство иностранной литературы, 1951. – 227 с.
- Bone marrow-derived cells from male donors do not contribute to the endometrial side population of the recipient / I. Cervello [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 1. – e30260.
- Characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: a case-control study / F.A. Taran [et al.] // Hum Reprod. – 2010. – Vol. 25, № 5. – P. 1177-1182.
- Characterization of clonogenic stromal cells isolated from human endometrium / R. Dimitrov [et al.] // Reproduction. – 2008. – Vol. 135. – P. 551-558.
- Gargett, C.E. Uterine stem cells: What is the evidence? / C.E. Gargett // Hum Reprod Update. – 2007. – Vol. 13, № 1. – P. 87-101.
- Human endometrial stromal stem cells differentiate into megakaryocytes with the ability to produce functional platelets / J. Wang [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 8. – e44300.
- Miernik, K. Porcine uterus contains a population of mesenchymal stem cells / K. Miernik, J. Karasinski // Reproduction. – 2012. – Vol. 143. – P. 203-209.
- Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs / WHO/IARC Classification of Tumours; eds F.A. Tavassoli, P. Devilee. – Lyon, 2003. – P. 217-259.
- Perivascular human endometrial mesenchymal stem cells express pathways relevant to self-renewal, lineage specification, and functional phenotype / T. Spitzer // Biol Reprod. – 2012. – Vol. 86, № 2. – P. 58.
- Plasticity of human menstrual blood stem cells derived from the endometrium / J. Lin [et al.] // J Zhejiang Univ Sci B. – 2011. – Vol. 12, № 5. – P. 372-380.
- Pregnancy, parturition, and prostaglandins: defining uterine leiomyomas / K. Cesen-Cummings [et al.] // Environ Health Perspect. – 2000. – Vol. 108, Suppl. 5. – P. 817-820.
- Reconstruction of endometrium from human endometrial side population cell lines / I. Cervello [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, № 6. – e21221.
- Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth / M. Ono [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 5. – e36935.
- Schwab, K.E. Identification of surface markers for prospective isolation of human endometrial stromal colony-forming cells / K.E. Schwab, P. Hutchinson, C.E. Gargett // Hum Reprod. – 2008. – Vol. 23, № 4. – P. 934-943.
- Side population in human uterine myometrium displays phenotypic and functional characteristics of myometrial stem cells / M. Ono [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 2007. – Vol. 104, № 47. – P. 18700-18705.
- Stem cells in endometrium and their role in the pathogenesis of endometriosis / P. Figueira [et al.] // Ann N Y Acad Sci. – 2011. – Vol. 1221, № 1. – P. 10-17.
- Uterine leiomyomas exhibit fewer stem/progenitor cell characteristics when compared with corresponding normal myometrium / H. Chang [et al.] // Reprod Sci. – 2010. – Vol. 17, № 2. – P. 158-172.

Поступила 26.03.2013 г.