

ВОПРОСЫ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Айдагулова С.В., Ракитин Ф.А., Маринкин И.О.
**СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ ЛОБКОВО-ШЕЕЧНОЙ ФАСЦИИ У
ЖЕНЩИН МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА
С ПЕРЕДНИМ ПРОЛАПСОМ ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ**

*Новосибирский государственный медицинский университет,
г. Новосибирск, Россия*

Проведено ретроспективное описательное исследование 20 пациенток в менопаузе в возрасте от 55 до 71 лет с передним пролапсом тазовых органов (ПТО), которым впервые выполнена оперативная коррекция тазового дна. Пациентки разделены на две группы по степени выраженности фенотипических проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ). С помощью иммуногистохимического исследования парафиновых срезов и автоматического анализа изображений изучено содержание фермента эндогликозидазы (HPSE) в плотной волокнистой соединительной ткани образцов лобково-шеечной связки. Содержание HPSE было статистически значимо ($p < 0,01$) выше у пациенток 2-й группы с выраженной степенью НДСТ по сравнению с 1-й группой и легкими проявлениями НДСТ. Эндогликозидаза HPSE может влиять на свойства внеклеточного матрикса связочного аппарата тазового дна и поэтому может рассматриваться как новый молекулярный маркер НДСТ и ПТО.

Ключевые слова: плотная волокнистая соединительная ткань, передний пролапс тазовых органов, гепараназы, иммуногистохимическое исследование

Aidagulova S.V., Rakitin F.A., Marinkin I.O.
**CONNECTIVE TISSUE OF THE PUBOCERVICAL FASCIA
IN MENOPAUSAL WOMEN WITH ANTERIOR PELVIC PROLAPSE**

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

A retrospective descriptive study was conducted in 20 menopausal patients aged 55 to 71 years with anterior pelvic organ prolapse (POP) who underwent pelvic floor surgery for the first time. The patients were divided into two groups according to the severity of phenotypic manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD). Using immunohistochemical examination of paraffin sections and automatic image analysis, the content of the endoglycosidase enzyme (HPSE) in the dense fibrous connective tissue of the pubocervical ligament samples was studied. The content of HPSE was statistically significantly ($p < 0.01$) higher in patients of the 2nd group with a pronounced degree of UCTD compared with the 1st group with mild manifestations of UCTD. Endoglycosidase HPSE is likely can affect the properties of the extracellular matrix of the ligamentous apparatus of the pelvic floor and therefore can be considered as a new molecular marker for UCTD and PTO.

Keywords: dense fibrous connective tissue, anterior pelvic organ prolapse, heparanase, immunohistochemical study

Введение. Плотная волокнистая соединительная ткань составляет основу поддерживающего аппарата тазового дна (в т.ч. лобково-шеечная фасция). Ее характерной особенностью является наличие большого количества гладких

миоцитов, сократительный аппарат которых позволяет внутритазовой фасции сокращаться в довольно значительных пределах, обеспечивая тонус тазового дна [1]. Ослабление его тонуса является одной из причин пролапса тазовых органов (ПТО) у женщин, развивающегося в два раза чаще в переднем компартменте тазового дна по сравнению с его задним отделом [2].

Среди этиологических факторов ПТО, имеющего показатели эпидемии, рассматривают не только пожилой возраст и менопаузу, но и паритет, высокий индекс массы тела, операции на органах малого таза и нарушения, приводящие к повышению внутрибрюшного давления, а также генетически детерминированные особенности соединительной ткани – так называемую недифференцированную дисплазию (НДСТ). ПТО у женщин – это глобальная проблема здравоохранения, неразрывно связанная с увеличением продолжительности жизни населения в экономически развитых странах; при этом ПТО страдают и молодые женщины во всем мире, что сопровождается не только снижением качества жизни, но и тяжелыми психосоматическими проблемами [3]. Для лечения клинически тяжелых случаев ПТО применяют хирургические методы [3, 4].

В основном веществе и клеточных элементах соединительной ткани при ПТО выявлены количественно-качественные изменения ряда белков, в частности, эластина, десмина и других, а также продемонстрировано участие матриксных металлопротеиназ (ММП) [5, 6]. Внеклеточный матрикс (или основное вещество) соединительной ткани содержит в том числе свободные или локализующиеся в базальных мембранах и на плазмолеммах гепарансульфат протеогликаны - крупные белково-углеводные молекулы, которые играют значительные роли во всем многообразии биологических процессов и в патологии [7]. Единственным у млекопитающих ферментом, деградирующим гепарансульфаты (HS), является гепараназа (HPSE) (впервые выявленная в плаценте), которая при «разрезании» углеводных цепей HS индуцирует высвобождение биологически активных

фрагментов HS и связанных с ними лигандов, таких как факторы роста, хемокины и морфогены, что и приводит к изменению архитектуры и свойств основного вещества соединительной ткани. В силу своей активности, HPSE ассоциирована с широким спектром физиологических и патологических процессов, включая ангиогенез, метастазирование опухолей, воспаление, коагуляцию и тромбоз, а также патогенез вирусных инфекций [8].

Цель исследования – изучить содержание HPSE и ММП-7 в образцах лобково-шеечной связки у женщин менопаузального возраста с ПТО.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное описательное исследование 20 пациенток в возрасте от 55 до 71 года с передним ПТО, которым впервые выполнена оперативная коррекция тазового дна. Критерии включения в исследование: постменопауза, наличие ПТО с дефектом передних отделов тазового дна 3-4 степени, требующее хирургического вмешательства, а также информированное согласие пациента. Критерии исключения: инфекции мочеполовой системы, тяжелые соматические заболевания и неопластические процессы. Фенотипические проявления НДСТ оценивали на основании физикального и ультразвукового исследования сердца и органов малого таза с акцентом на патологическую подвижность почек. В зависимости от степени выраженности НДСТ пациентки были разделены на 2 репрезентативные по возрасту и по тяжести ПТО группы. В 1-ю группу вошли 10 женщин с НДСТ легкой степени (гипермобильность суставов, дискинезия желчевыводящих путей, легкие стрии на коже и / или миопия). Во 2-ю группу вошли 10 женщин с НДСТ тяжелой степени (сочетание вышеперечисленных характеристик с признаками «МАСС-фенотипа» – пролапсом митрального клапана, дополнительными сердечными хордами, сколиозом, нефроптозом и т.д.).

Образцы лобково-шеечной фасции и стенки влагалища 20 женщин 1-й и 2-й групп были забраны в ходе хирургического лечения, зафиксированы в

забуференном формалине. На парафиновых срезах с помощью непрямого двухшагового иммуногистохимического исследования изучали экспрессию HPSE и ММП-7; продукты реакции визуализировали диаминобензидином (DAB), ядра клеток докрасивали гематоксилином Майера. Экспрессию анализировали с помощью микроскопа AxioScore.A1 с фотокамерой AxioCam MRc5 и программой анализа изображения ZenBlue (C. Zeiss). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ STATISTICA v.6.0. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У пациенток с ПТО, включенных в исследование, продолжительность менопаузы составила 10 ± 5 лет. Наряду с ПТО, пациентки страдали от различных проявлений НДСТ: варикозного расширения вен нижних конечностей.

В препаратах лобково-шеечной фасции обеих групп пациенток доминировали фиброзные массы с включениями пучков гладких миоцитов, очагами белой жировой ткани и многочисленными кровеносными сосудами, иногда с кистозным расширением просвета и периваскулярной клеточной инфильтрацией. В препаратах стенки влагалища рыхлая волокнистая соединительная ткань локализовалась в собственной пластинке слизистой оболочки, содержала эластические волокна и одиночные лимфоциты; в адвентиции визуализировалось множество кровеносных сосудов. В мышечной оболочке имелись два слоя преимущественно продольных пучков гладких миоцитов.

По данным иммуногистохимического исследования, экспрессия ММП-7 была крайне слабо выраженной, в виде DAB-позитивного окрашивания одиночных фиброцитов, редких эндотелиоцитов сосудов и мелких диффузных очагов внеклеточного матрикса; при этом заметных отличий между пациентками двух групп по данному маркеру не выявлено. По-видимому, в патогенезе ПТО и НДСТ

участвуют другие ферменты данного многочисленного семейства ММП и их тканевых ингибиторов [5].

В плотной волокнистой соединительной ткани лобково-шеечных связок белок HPSE экспрессировался преимущественно в цитоплазме клеточных элементов – резидентных матрикс-продуцирующих клетках, и лишь очаговое слабое окрашивание отмечено внеклеточно. Содержание HPSE было статистически значимо выше у пациенток 2-й группы с выраженной степенью НДСТ по сравнению с 1-й группой: средняя площадь суммарных DAB-положительных продуктов иммуноокрашивания составила $2,4 \pm 0,6 \text{ мм}^2$ против $1,3 \pm 0,5 \text{ мм}^2$ ($p < 0,01$).

Как известно, в развитии ПТО ведущую роль играет несостоятельность компонентов эндопельвикального каркаса, в частности, лобково-шеечной (Гальбана) и прямокишечно-влагалищной (Денонвиллье) фасций, которые представляют собой плотную соединительную ткань с большим количеством сосудистых элементов и сосудисто-нервных пучков. Основу соединительной ткани фасций составляют коллагеновые и эластические волокна, белковые компоненты которых продуцированы фибробластами, миофибробластами и гладкими миоцитами. По-видимому, увеличение экспрессии HPSE у пациенток с ПТО и более выраженными проявлениями НДСТ отражает уменьшение стабильности клеточного и волокнистого каркаса связочного аппарата с изменением свойств внеклеточного матрикса соединительной ткани, что сопровождается или может быть обусловлено изменениями цитокинового спектра, что свойственно пациенткам с различными воспалительными процессами в малом тазу [9].

Выводы. В ходе исследования была изучена гипотеза о возможной роли биодegradации HS внеклеточного матрикса у пациенток с ПТО менопаузального возраста. Эндогликозидаза HPSE может влиять на свойства внеклеточного матрикса связочного аппарата тазового дна и поэтому может рассматриваться как

новый молекулярный маркер НДСТ и ПТО. Это является новым аспектом в исследовании роли данного фермента в морфогенезе соединительной ткани и патогистологических особенностей ПТО, что требует дальнейших исследований.

Литература

1. Шкарупа Д.Д., Кубин Н.Д. (ред.) Женская тазовая медицина и реконструктивная хирургия – М.: МЕДпресс-информ, 2022. – 360 с.
2. Barber M.D., Maher C. Epidemiology and outcome assessment of pelvic organ prolapse // *Int. Urogynecol. J.* - 2013. – Т. 24(11). – С. 1783-1790.
3. Краснопольская И.В. Дисфункция тазового дна у женщин: Клиника, диагностика, принципы лечения // *Акушерство и гинекология.* – 2018. - №2. – С. 82-86.
4. Coolen A.W.M., Bui B.N., Dietz V., Wang R., van Montfoort A.P.A., Mol B.W.J. et al. The treatment of post-hysterectomy vaginal vault prolapse: A systematic review and meta-analysis // *Int. Urogynecol. J.* – 2017. – Т. 28(12). – С. 1767-1783.
5. Радзинский В.Е., Ханзадян М.Л., Демура Т.А. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы в патогенезе пролапса тазовых органов // *Доктор.Ру.* – 2014. - №1. – С. 7 – 10.
6. Manodoro S., Spelzini F., Cesana M.C., Frigerio M., Maggioni D., Ceresa C. et al. Histologic and metabolic assessment in a cohort of patients with genital prolapse: preoperative stage and recurrence investigations // *Minerva Ginecol.* – 2017. – Т. 69(3). – С. 233-238.
7. Iozzo R.V., Schaefer L. Proteoglycan form and function: a comprehensive nomenclature of proteoglycans // *Matrix Biol.* - 2015. - Vol. 42. - P. 11-55.
8. Masola V., Bellin G., Gambaro G., Onisto M. Heparanase: A multitasking protein involved in extracellular matrix (ECM) remodeling and intracellular events // *Cells.* – 2018. – Т. 7(12). - С. 236. doi: 10.3390/cells7120236.
9. Трунова Л.А., Трунов А.Н., Маринкин И.О., Кулешов В.М., Обухова О.О., Горбенко О.М. и др. Дисбаланс цитокинов и активность иммуновоспалительного процесса у женщин // *Аллергология и иммунология.* - 2014. - Т. 15(1). - С. 22-26.