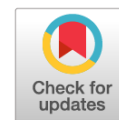


УДК 618.145-007.415-07

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD58194>

Роль системы инсулин/инсулиноподобный фактор роста в патогенезе генитального эндометриоза

© М.С. Флорова¹, М.И. Ярмолинская^{1, 2}, Н.Н. Ткаченко¹, Г.Х. Толибова^{1, 2}, Т.Г. Траль¹¹ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. В патогенезе наружного генитального эндометриоза значительную роль играют ростовые факторы. Инсулин и инсулиноподобные факторы роста участвуют в пролиферации и децидуализации эндометрия во время менструального цикла и на ранних сроках беременности, вероятно, опосредованно влияют на инвазию эндометрия при ретроградной менструации и формирование болевого синдрома при эндометриозе. Однако литературные данные об инсулиноподобном факторе роста и инсулине в эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях у пациенток с наружным генитальным эндометриозом немногочисленны и противоречивы.

Цель — изучить роль системы инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 в патогенезе наружного генитального эндометриоза.

Материалы и методы. Проведено поперечное исследование, включавшее изучение углеводного обмена (глюкозотолерантный тест), определение уровней инсулиноподобного фактора роста 1, инсулина и половых гормонов в сыворотке крови и иммуногистохимический анализ операционного материала, полученного от женщин в пролиферативную фазу менструального цикла: пациенток с эндометриозом (эндометрий и эндометриоидные гетеротопии) и без эндометриоза (эндометрий). Материал окрашивали для выявления экспрессии рецепторов инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1. Затем вычисляли относительную площадь и оптическую плотность экспрессии рецепторов и с помощью статистического анализа изучали различия данных показателей между группами.

Результаты. Были проанализированы результаты обследования 131 пациентки. Женщины были сопоставимы по возрасту и весо-ростовым характеристикам: 101 больная с наружным генитальным эндометриозом и 30 женщин контрольной группы. Углеводный обмен характеризовался повышением уровня стимулированного инсулина в 2,1 раза у пациенток с наружным генитальным эндометриозом по сравнению с женщинами контрольной группы. Уровень инсулиноподобного фактора роста 1 в крови в исследуемых группах не отличался. Получены статистически значимые отличия в экспрессии рецепторов между группами. В эндометрии пациенток с наружным генитальным эндометриозом оптическая плотность рецепторов инсулина была снижена ($p = 0,007$), а уровень экспрессии рецепторов инсулиноподобного фактора роста 1 был повышен по сравнению с эндометрием пациенток контрольной группы ($p = 0,002$). При оценке экспрессии рецепторов инсулина медианные значения в эндометриоидных гетеротопиях были снижены по сравнению с эндометрием контрольной группы ($p < 0,001$). Экспрессия рецепторов инсулиноподобного фактора роста 1 в очагах эндометриоза была снижена по сравнению с эндометрием этих же пациенток ($p < 0,001$).

Заключение. Результаты исследования указывают на наличие значимых особенностей в функционировании системы инсулин/инсулиноподобный фактор роста 1 у больных наружным генитальным эндометриозом, в том числе на повышение уровня стимулированного инсулина, относительную инсулинорезистентность эндометрия за счет снижения экспрессии рецепторов к инсулину и увеличение в эндометрии рецепторов к инсулиноподобному фактору роста 1 — мощному ростовому фактору.

Ключевые слова: эндометриоз; инсулин; рецепторы инсулина; рецепторы инсулиноподобного фактора роста 1; иммуногистохимия.

Как цитировать:

Флорова М.С., Ярмолинская М.И., Ткаченко Н.Н., Толибова Г.Х., Траль Т.Г. Роль системы инсулин/инсулиноподобный фактор роста в патогенезе генитального эндометриоза // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 3. С. 65–74. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD58194>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD58194>

Role of insulin and insulin-like growth factor I receptor expression in the pathogenesis of genital endometriosis

© Margarita S. Florova¹, Maria I. Yarmolinskaya^{1, 2}, Natalya N. Tkachenko¹,
Gulrukhsor Kh. Tolibova^{1, 2}, Tatyana G. Tral¹

¹ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Growth factors play an important role in the pathogenesis of genital endometriosis. Insulin and insulin-like growth factors are involved in mitosis and differentiation in the endometrium during the menstrual cycle and early pregnancy, and are likely to indirectly affect the invasion of the endometrium during retrograde menstruation and the development of pain syndrome in endometriosis. However, the available literature data on insulin-like growth factors and insulin in the endometrium and endometrioid heterotopies in patients with genital endometriosis are scarce and contradictory.

AIM: The aim of this study was to investigate the expression of insulin receptors and insulin-like growth factor I receptors in the eutopic endometrium and endometrioid heterotopies of patients with genital endometriosis.

MATERIALS AND METHODS: This cross-sectional study included immunohistochemical analysis of surgical material obtained from two groups of women in the proliferative phase of the menstrual cycle: patients with endometriosis who received surgical treatment (endometrium and endometrioid heterotopies) and patients without endometriosis who were examined due to infertility (endometrium). The study also included investigation of carbohydrate metabolism (glucose tolerance test) and determination of blood serum insulin-like growth factor I, insulin and sex hormone levels. The material was stained to detect the expression of insulin receptors and insulin-like growth factor I receptors. Then, the relative area and optical density of the receptor expression were determined and the obtained data were analyzed statistically.

RESULTS: We analyzed the examination results of 131 women matched in age and weight and height characteristics: 101 patients with genital endometriosis and 30 patients in the control group. Carbohydrate metabolism was characterized by a 2.1-fold increase in glucose-stimulated insulin secretion in patients with genital endometriosis compared with the control subjects. The blood level of insulin-like growth factor I did not differ in the study groups. Statistically significant differences in receptor expression were obtained between the groups. In the endometrium of patients with genital endometriosis, the optical density of insulin receptors was lower ($p = 0.007$) and the expression of insulin-like growth factor I receptors higher ($p = 0.002$) compared to the endometrium of the control subjects. The median values of insulin receptor expression in endometrioid heterotopies were decreased compared to the endometrium of the control group ($p < 0.001$). The expression of insulin-like growth factor I receptors in endometrioid heterotopies was reduced compared to the endometrium of the same patients ($p < 0.001$).

CONCLUSIONS: The data obtained indicate significant features in the functioning of the insulin / insulin-like growth factor I system in patients with genital endometriosis: glucose-stimulated insulin secretion and relative endometrial insulin resistance due to the decreased expression of insulin receptors and the increased expression of insulin-like growth factor I receptors in the endometrium.

Keywords: endometriosis; insulin; insulin receptors; insulin-like growth factor I receptors; immunohistochemistry.

To cite this article:

Florova MS, Yarmolinskaya MI, Tkachenko NN, Tolibova GKh, Tral TG. Role of insulin and insulin-like growth factor I receptor expression in the pathogenesis of genital endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(3):65–74. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD58194>

ОБОСНОВАНИЕ

Эндометриоз — это хроническое заболевание, многие аспекты которого недостаточно изучены. Благодаря сочетанию генетической предрасположенности, гормональной дерегуляции и иммунологической восприимчивости, ткань, подобная эндометрию, приобретает способность распространяться и существовать вне полости матки [1]. Хотя данные эпидемиологических исследований значительно разнятся, предполагают, что эндометриоз поражает до 10 % женщин репродуктивного возраста. Проявления эндометриоза могут быть различны, но обычно включают комбинацию тазовых болей, дисменорею, диспареунию, бесплодие и невынашивание беременности, а также проявления со стороны желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы, что значительно снижает качество жизни большинства пациенток [2]. Эндометриоз вовлечен во множество иммунопосредованных процессов, связан с системным воспалением и повышенным окислительным стрессом [2, 3], что может оказывать неблагоприятный эффект на другие системы организма. Согласно эпидемиологическим данным наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) ассоциирован с некоторыми особенностями телосложения: высоким ростом, низким весом и индексом массы тела (ИМТ) как при рождении, так и в подростковом периоде и на момент постановки диагноза [4, 5]. Однако, несмотря на такую благоприятную конституцию и общепринятое представление, что эндометриоз характеризуется абсолютной или относительной гиперэстрогемией, заболевание ассоциировано с рядом патологических атерогенных изменений в липидном профиле пациенток и увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [6, 7] и эндокринных нарушений [8, 9].

Инсулин и инсулиноподобные факторы роста (IGF) в человеческом организме образуют сложную систему, состоящую из пептидных гормонов (инсулин, инсулиноподобные факторы роста 1 и 2 — IGF-1 и IGF-2), рецепторов, расположенных на клеточной поверхности, и циркулирующих в крови белков, связывающих эти гормоны. Известно, что IGF-1 и IGF-2 способствуют росту и дифференцировке клеток у млекопитающих, инсулин же, напротив, в первую очередь контролирует метаболизм [10]. Однако их функции могут пересекаться, что подчеркивается высокой гомологией между рецепторами инсулина и IGF-1, которые образуют гибридные гетеродимеры во многих типах клеток и имеют много общих сигнальных путей [11]. Действуя совместно, эти компоненты контролируют такие важные биологические механизмы, как клеточный рост, пролиферация, дифференциация, миграция и антиапоптотический механизм. Процессы, в которых участвуют указанные вещества, напрямую связаны с формированием и ремоделированием тканей, ростом костей, развитием мозга и энергетическим обменом, что в конечном счете влияет на рост и продолжительность

жизни организма. Такое тесное взаимодействие между инсулином и IGF-1, вероятно, вносит вклад в известную взаимосвязь между гиперинсулинемией и некоторыми видами патологических гиперпролиферативных процессов, в том числе злокачественных [12].

По данным последних исследований, IGF-1 может участвовать в патогенезе развития болевого синдрома при эндометриозе, действуя как нейротрофический и сенсibiliзирующий фактор. В ряде исследований установлено, что концентрация IGF-1 в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом значительно повышена по сравнению с концентрацией у женщин без эндометриоза [13], причем это повышение положительно коррелирует с выраженностью болевого синдрома ($r = 0,44$, $p = 0,03$) [14]. Применение ингибиторов этого ростового фактора на экспериментальной модели эндометриоза на мышах привело к уменьшению болевого синдрома [14].

Понятие инсулинорезистентности впервые ввел Н.Р. Himsworth [15], который отметил, что одновременное введение глюкозы и инсулина пациентам с диабетом дает один из двух результатов. Ряд пациентов с диабетом ответили стабильным или пониженным уровнем глюкозы в крови; они были названы чувствительными к инсулину. В других случаях уровень глюкозы в крови заметно повышался; данная группа была расценена как нечувствительная к инсулину. В настоящее время понятно, что вторая группа пациентов проявляла инсулинорезистентность, типичную для метаболического синдрома: при нормальном уровне инсулина в плазме ткани-мишени неспособны обеспечить нормальный скоординированный глюкозоснижающий ответ, включающий подавление выработки эндогенной глюкозы, липолиза, клеточное поглощение доступной глюкозы плазмы и гликогеногенез [16].

Инсулинорезистентность приводит к компенсаторному увеличению секреции инсулина, поэтому уровень инсулина в плазме натошак повышается [17]. Реакция обратной связи в реальном времени, связывающая чувствительность к инсулину и секрецию инсулина, усложняет поиск причинно-следственной связи в выявлении первичного нарушения. Несомненно, изменения в сигнальных путях как тканей-мишеней инсулина, так и β -клеток поджелудочной железы необходимы для развития гипергликемии натошак и сахарного диабета 2-го типа [18]. Хроническая гиперинсулинемия сама по себе приводит к снижению чувствительности к инсулину на рецепторном уровне [19]. При снижении экспрессии рецепторов инсулина на поверхности клетки уменьшается скорость реакции клетки на инсулин, но, благодаря «резервным» рецепторам, максимальный ответ не снижается, если только содержание рецепторов инсулина на клеточной поверхности не станет ниже 5–10 % нормы [20]. Таким образом, инсулинорезистентность не является бинарным отключением передачи сигналов

инсулина, что делает гиперинсулинемию достаточно эффективным компенсаторным механизмом при легкой и умеренной инсулинорезистентности [21].

Данные об уровне экспрессии IGF-1 в эндометрии здоровых женщин в литературе практически не представлены. В исследовании, опубликованном в 1993 г., в котором изучали 10 образцов эндометрия, полученных при проведении гистерэктомии по неуказанным причинам, не было выявлено различий в экспрессии IGF-1 в течение менструального цикла, в то время как экспрессия рецепторов инсулина была более выражена в эндометрии в секреторную фазу менструального цикла [22].

При анализе литературы нами не было найдено данных по исследованию уровня инсулина или его рецепторов в эндометрии и эндометриодных гетеротопиях пациенток с эндометриозом.

В 1994 г. было опубликовано исследование системы IGF-1 и IGF-2, их рецепторов и белков, связывающих данные ростовые факторы; авторы определяли экспрессию матричной РНК. В результате изучения двух образцов эндометрия в пролиферативную фазу и восьми образцов эндометрия в секреторную фазу менструального цикла было установлено, что сами ростовые факторы определяются только в стромальном компоненте эндометрия, причем экспрессия IGF-1 более выражена в эндометрии в пролиферативную фазу, а уровень экспрессии IGF-2 — в секреторную. Экспрессия рецепторов и первого, и второго типа не зависела от фазы менструального цикла и была представлена как в эпителиальном, так и в стромальном компонентах эндометрия, но в эпителиальном была более выражена [23].

Иммуногистохимическое исследование экспрессии IGF-1 в эндометрии здоровых женщин ($n = 14$) продемонстрировало более интенсивное окрашивание во время фазы пролиферации по сравнению с фазой секреции. В эутопическом эндометрии женщин с эндометриозом ($n = 8$, 4 образца — пролиферативная и 4 — секреторная фаза менструального цикла) наблюдалось уменьшение окрашивания при оценке IGF-1, тогда как в эпителиальных клетках фиброзных спаек брюшины отмечалось интенсивное иммуноокрашивание данного фактора роста. На основании иммуногистохимического исследования IGF-2 в эндометрии здоровых женщин была выявлена более интенсивная экспрессия во время секреторной фазы как в стромальных, так и в эпителиальных клетках [24].

Цель — изучить роль системы инсулина и IGF-1 в патогенезе генитального эндометриоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящем поперечном исследовании, проведенном в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» (отдел гинекологии и эндокринологии, лаборатория иммуногистохимии, патологоанатомическое отделение), приняла

участие 131 женщина. У всех пациенток был изучен акушерско-гинекологический анамнез, измерены весовые характеристики. У 102 женщин репродуктивного возраста (82 пациентки с ранее лапароскопически подтвержденным эндометриозом, 20 — контрольная группа) был дополнительно изучен углеводный обмен путем проведения перорального глюкозотолерантного теста с определением уровня базального и стимулированного инсулина и оценен гормональный профиль [фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), эстрадиол, пролактин] и уровень IGF-1 в сыворотке крови на 2–5-й день менструального цикла. Содержание ФСГ и ЛГ определяли методом иммуноферментного анализа при помощи тест-систем «Алкор-био» (Россия); эстрадиола — при помощи тест-систем DRG Diagnostics (Германия). Твердофазный иммуноферментный анализ с применением реактивов производства DRG Instruments GmbH (Германия) был использован для определения уровня IGF-1 в сыворотке крови. Уровень инсулина и пролактина оценивали с помощью иммуноферментного метода с усиленной хемилюминесценцией на анализаторе Access 2 фирмы Beckman Coulter (США).

В ходе исследования были изучены эндометрий и эндометриодные гетеротопии, полученные интраоперационно от 29 женщин. Из них 10 пациенток без эндометриоза составили контрольную группу (только эндометрий), у 19 больных диагностирован НГЭ различной степени распространенности. Диагноз у больных НГЭ был подтвержден на основании лапароскопии и результатов гистологического исследования очагов эндометриоза. Все интраоперационные образцы были взяты в пролиферативную фазу с 7-го по 12-й день менструального цикла, фаза цикла подтверждена результатами гистологического исследования эндометрия. Для проведения иммуногистохимического исследования у женщин контрольной группы были получены образцы эндометрия, у пациенток с НГЭ — образцы эндометрия и иссеченные эндометриодные гетеротопии. В исследование не включали женщин с сопутствующей гинекологической (синдром поликистозных яичников, миома матки, полипы или гиперплазия эндометрия) и эндокринной (сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе) патологией, тяжелыми соматическими заболеваниями.

Во всех образцах при проведении иммуногистохимического исследования по стандартному одноэтапному протоколу с демаскировкой антигена были вычислены относительная площадь и оптическая плотность экспрессии β -субъединицы инсулиновых рецепторов (реактив ab983, Abcam, США) и рецептора IGF-1 (реактив ab39398, Abcam, США).

Морфометрию, построение базы данных и статистическую обработку производили в программах ImageJ, Microsoft Excel, Jamovi. Для проверки нормальности распределения данных использовали критерий Шапиро – Уилка. Нормально распределенные данные описывали

при помощи среднего и стандартного отклонений $M(SD)$, данные с распределением отличным от нормального — с помощью медианы и интерквартильного размаха $Me(Q_1; Q_3)$. Для сравнения двух выборок в зависимости от характера распределения использовали t -критерий Стьюдента или критерий Манна – Уитни. Для попарного сравнения данных, полученных при проведении перорального глюкозотолерантного теста, были применены парный t -критерий и критерий Вилкоксона. Данные между тремя группами (эндометрий контрольной группы, эндометрий пациенток с НГЭ, эндометриозидные гетеротопии) с ненормальным распределением сравнивали при помощи рангового анализа вариаций по Краскелу – Уоллису с последующими множественными попарными сравнениями методом Двасса – Стила – Кричлоу – Флигнера (DSCF). При нормальном распределении данных выполняли однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с уточнением равенства дисперсий выборок с помощью теста Ливена. При неравных дисперсиях использовали модификацию Уэлча с последующим апостериорным анализом методом Геймса – Хоуэлла. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Между пациентками с НГЭ и контрольной группы не отмечено статистически значимых различий по показателям возраста и ИМТ. В группе иммуногистохимического исследования средний возраст больных НГЭ составил 35,4 (6,05) года, женщин контрольной группы — 33,9 (5,45) года. Пациентки также были сопоставимы по ИМТ: 24,1 (3,42) кг/м² в группе больных НГЭ и 23,6 (3,95) кг/м² в контрольной группе. В группе, в которой оценивали углеводный обмен, средний возраст

пациенток с НГЭ составил 32,4 (5,13) года, средний ИМТ — 23,8 (2,28) кг/м², для женщин контрольной группы средний возраст составил 29,8 (4,37) года, средний ИМТ — 22,7 (3,41) кг/м².

Результаты обследования углеводного обмена представлены в табл. 1.

В контрольной группе на основании результатов перорального глюкозотолерантного теста не было выявлено нарушений углеводного обмена, в основной группе у 4 % больных НГЭ были обнаружены нарушение толерантности к глюкозе и у 3 % нарушение гликемии натощак. Средний уровень глюкозы плазмы натощак и базального инсулина в основной группе [5,13 (0,48) ммоль/л; 6,72 (2,89) мкЕд/мл] достоверно не различался по сравнению с контрольной [4,74 (0,39) ммоль/л; 5,61 (2,67) мкЕд/мл], $p_{\text{глюкоза}} = 0,052$, $p_{\text{инсулин}} = 0,178$.

Через 2 ч после приема 75 г глюкозы уровень глюкозы в плазме достоверно не изменился ни в контрольной группе ($p = 0,648$), ни в группе пациенток с НГЭ ($p = 0,068$).

Уровень же инсулина достоверно повысился в обеих группах ($p < 0,001$), но в группе больных НГЭ разница показателей была достоверно больше, чем в группе контроля: 30 (95 % ДИ 16,3; 111,1) против 11,5 (95 % ДИ 7,46; 24,5), $p = 0,021$. Уровень стимулированного инсулина в крови пациенток с эндометриозом был в 2,1 раза выше по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы.

Корреляционная связь между результатами перорального глюкозотолерантного теста, ИМТ, возрастом или уровнем исследованных гормонов (табл. 2) отсутствовала.

Не были найдены отличия в концентрации IGF-1 в сыворотке крови женщин с эндометриозом по сравнению с женщинами контрольной группы ($p = 0,69$).

Таблица 1. Результаты перорального глюкозотолерантного теста с определением базального и стимулированного уровней инсулина в контрольной и основной группах

| Показатель | Уровень в группе у больных НГЭ | | Уровень в контрольной группе | | P |
|-------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|-------|
| | M (SD) | Me (Q ₁ ; Q ₃) | M (SD) | Me (Q ₁ ; Q ₃) | |
| Глюкоза натощак, ммоль/л | 5,13* (0,48) | 5,1 (4,86; 5,55) | 4,74* (0,39) | 4,75 (4,5; 5,1) | 0,052 |
| Глюкоза после нагрузки, ммоль/л | 6,3 (1,59) | 5,9* (5,35; 7,17) | 4,88* (1,12) | 4,7 (3,95; 5,45) | 0,077 |
| Средняя разница | 0,5 (95 % ДИ -0,06; 0,85) | | 0,173 (95 % ДИ -0,65; 0,99) | | |
| p | 0,068 | | 0,648 | | |
| Инсулин натощак, мМЕ/л | 6,72* (2,89) | 6,58 (4,41; 9,37) | 5,61* (2,67) | 5,08 (3,71; 7,63) | 0,178 |
| Инсулин после нагрузки, мМЕ/л | 53,5 (59,3) | 40,3* (22,9; 47,5) | 19,6 (11,9) | 19,1* (10,5; 21,0) | 0,003 |
| Средняя разница | 30 (95 % ДИ 16,3; 111,1) | | 11,5 (95 % ДИ 7,46; 24,5) | | 0,021 |
| p | <0,001 | | <0,001 | | |
| Индекс инсулинорезистентности, НОМА | 1,59* (0,729) | | 1,2* (0,614) | | 0,366 |

Примечание. НГЭ — наружный генитальный эндометриоз. * отмечено распределение данных.

Таблица 2. Результаты гормонального обследования и определения уровня инсулиноподобного фактора роста 1 в сыворотке крови

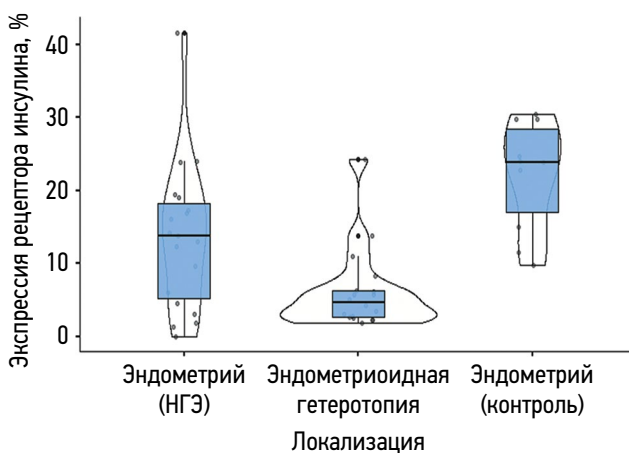
| Показатель | Основная группа | Контрольная группа | <i>p</i> |
|--------------------|-----------------|--------------------|----------|
| Эстрадиол, пмоль/л | 231 (107; 320) | 149 (120; 202) | 0,455 |
| ФСГ, МЕ/л | 7,49 ± 2,9 | 7,34 ± 1,13 | 0,363 |
| ЛГ, МЕ/л | 5,04 ± 1,6 | 4,68 ± 0,54 | 0,779 |
| Пролактин, мМЕ/л | 253 (181; 335) | 233 (205; 397) | 0,876 |
| IGF-1, нг/мл | 136 (117; 162) | 148 (120; 159) | 0,701 |

Примечание. ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста 1.

Таблица 3. Экспрессия рецепторов инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 в эндометрии и в эндометриоидных гетеротопиях больных наружным генитальным эндометриозом по сравнению с эндометрием женщин контрольной группы

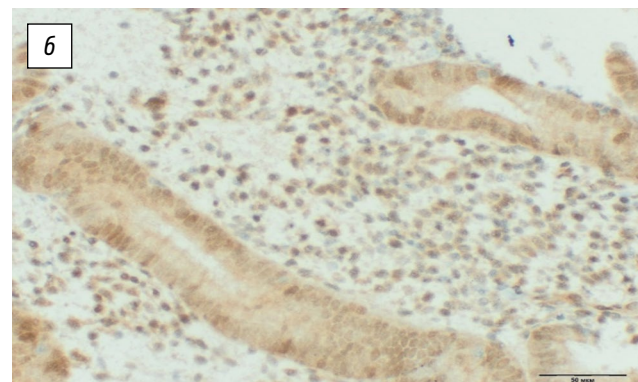
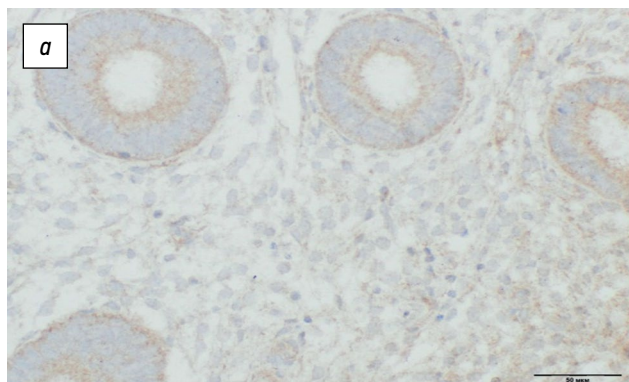
| Локализация | Относительная площадь экспрессии, % | | Оптическая плотность | |
|--|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | рецептор IGF-1 | рецептор инсулина | рецептор IGF-1 | рецептор инсулина |
| Эутопический эндометрий (<i>n</i> = 19) | 12,8 (9,95; 15,2) | 13,8 (5,21; 18,2) | 0,132 (0,0477) | 0,133 (0,0551) |
| Эндометриоидные гетеротопии (<i>n</i> = 19) | 3,02 (0,528; 5,22) | 4,65 (2,70; 6,25) | 0,117 (0,0738) | 0,143 (0,0502) |
| Эндометрий (контрольная группа) (<i>n</i> = 10) | 5,50 (2,70; 6,87) | 23,9 (17,0; 28,5) | 0,157 (0,00792) | 0,172 (0,0096) |
| Сравнение между группами | <i>p</i> < 0,001 | <i>p</i> < 0,001 | <i>p</i> = 0,017 | <i>p</i> < 0,001 |
| Попарное сравнение | <i>p</i> ₁₋₂ < 0,001 | <i>p</i> ₁₋₂ = 0,068 | <i>p</i> ₁₋₂ = 0,745 | <i>p</i> ₁₋₂ = 0,083 |
| | <i>p</i> ₁₋₃ = 0,002 | <i>p</i> ₁₋₃ = 0,051 | <i>p</i> ₁₋₃ = 0,091 | <i>p</i> ₁₋₃ = 0,007 |
| | <i>p</i> ₂₋₃ = 0,372 | <i>p</i> ₂₋₃ < 0,001 | <i>p</i> ₂₋₃ = 0,085 | <i>p</i> ₂₋₃ = 0,026 |

Примечание. IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста 1.

**Рис. 1.** Экспрессия рецепторов инсулина (относительная площадь, %) в эндометрии пациенток основной и контрольной групп и в эндометриоидной гетеротопии. НГЭ — наружный генитальный эндометриоз

Результаты иммуногистохимического исследования представлены в табл. 3.

Относительная площадь экспрессии инсулиновых рецепторов (рис. 1) в эндометрии фазы пролиферации пациенток контрольной группы была в 5 раз выше по сравнению с аналогичным показателем в эндометриоидных гетеротопиях (*p* < 0,001). Экспрессия инсулиновых рецепторов в эндометрии женщин контрольной группы на 73 % была больше по сравнению с аналогичным показателем в эндометрии пациенток с эндометриозом, но различия находились ниже порога статистической значимости (*p* = 0,051) (рис. 2). Данные по оптической плотности рецепторов инсулина в эндометрии двух групп подтверждают эти результаты. Максимальный уровень оптической плотности также наблюдался в эндометрии женщин контрольной группы 0,172 (0,0096), и он был статистически значимо выше, чем аналогичные показатели в эндометриоидной гетеротопии 0,143 (0,0502)

**Рис. 2.** Экспрессия рецепторов инсулина в эндометрии пациентки с эндометриозом (а) и в эндометрии пациентки из группы контроля (б). ×400

($p = 0,026$) и в эндометрии $0,133$ ($0,0551$) ($p = 0,007$) пациенток с НГЭ.

Наиболее высокий уровень экспрессии рецепторов IGF-1 (рис. 3, 4) зарегистрирован в эутопическом эндометрии пациенток с эндометриозом — $12,8\%$ ($9,95; 15,2$), что в $2,3$ раза выше по сравнению с экспрессией в эндометрии женщин контрольной группы ($p = 0,002$) и в $4,2$ раза выше, чем аналогичный показатель в эндометриоидной гетеротопии ($p < 0,001$). Оптическая плотность экспрессии рецепторов IGF-1 не имела статистически значимых различий при попарном сравнении между группами.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования было установлено, что у пациенток с НГЭ углеводный обмен характеризуется повышением уровня стимулированного инсулина по сравнению с уровнем у женщин в группе контроля в $2,1$ раза ($p = 0,003$), причем изменения не связаны с ИМТ, возрастом или уровнем гормонов (ФСГ, ЛГ, эстрадиола, пролактина) [25].

Было также выявлено, что у пациенток с эндометриозом относительная площадь и оптическая плотность экспрессии рецепторов к инсулину в эутопическом эндометрии снижена по сравнению с женщинами контрольной группы. Одной из причин такого снижения может быть постпрандиальная гиперинсулинемия. Как уже упоминалось, максимальный эффект инсулина снижается только при уменьшении количества рецепторов до $5-10\%$ нормального, в то время как в изученных образцах мы наблюдали уменьшение до $47,7\%$ по сравнению с показателями контрольной группы, что может объяснить, почему для пациенток с эндометриозом нехарактерны типичные проявления инсулинорезистентности и метаболический синдром.

Литературные данные в настоящий момент недостаточно освещают вопросы экспрессии рецепторов инсулина и IGF в эндометрии здоровых пациенток и их изменения при гинекологических и соматических заболеваниях.

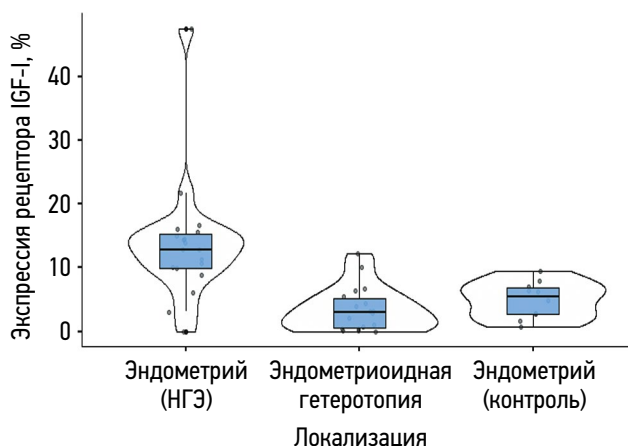
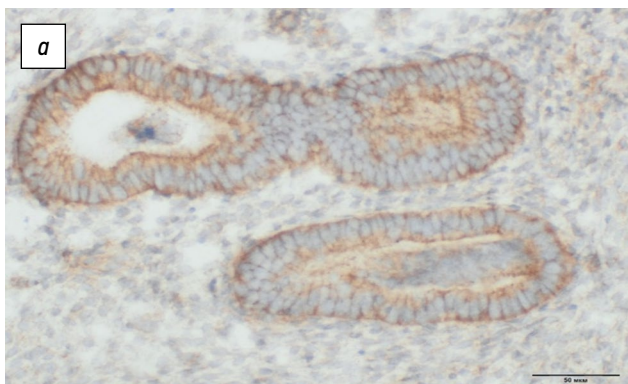


Рис. 3. Экспрессия рецепторов инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) (относительная площадь, %) в эутопическом эндометрии больных наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) и контрольной группы и в эндометриоидной гетеротопии

Исследования IGF-1 при эндометриозе сосредоточены на анализе плазмы крови, перитонеальной жидкости и полиморфизме генов, кодирующих синтез данного ростового фактора. Обнаружено увеличение содержания IGF-1 в перитонеальной жидкости больных НГЭ и высказано предположение об его участии в развитии болевого синдрома при эндометриозе. Однако единственное исследование IGF-1 в эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях, проведенное в 1997 г., носило поисковый характер и имело сомнительный дизайн с небольшими группами ($n = 4$) [22].

Данные об экспрессии инсулиновых рецепторов у пациенток с эндометриозом в литературе не представлены.

Уровень экспрессии рецептора IGF-1, являющегося мощным ростовым фактором, в эндометрии пациенток с эндометриозом достоверно повышен. Возможно, перекрестная связь инсулина с рецепторами IGF-1 служит одной из причин, обуславливающих патологическую пролиферативную способность эндометрия пациенток с эндометриозом.

Однако до конца не ясна причина снижения экспрессии рецепторов инсулина и IGF-1 в эндометриоидных гетеротопиях, поэтому целесообразно продолжение исследований в этом направлении.

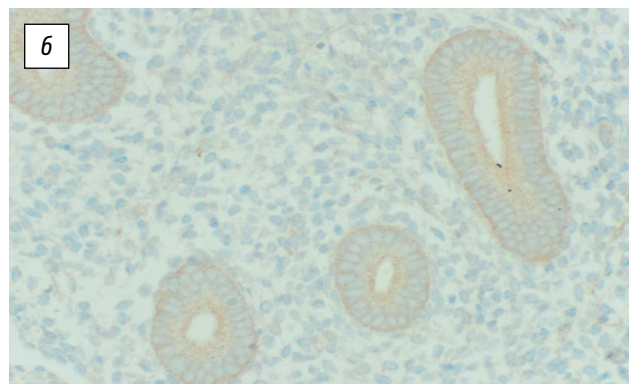


Рис. 4. Экспрессия рецепторов инсулиноподобного фактора роста 1 в эндометрии пациентки с эндометриозом (а) и в эндометрии пациентки из группы контроля (б). $\times 400$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние инсулина, системы факторов роста и их рецепторов на эндометрий остается предметом дискуссий. Литературные данные подтверждают стимулирующее влияние IGF-1 на пролиферацию эпителиальных клеток, активный синтез этого фактора роста в тканях эндометрия и изменение этого ростового фактора в течение менструального цикла. Предполагают его участие в патогенезе болевого синдрома при эндометриозе.

Однако особенности функционирования системы инсулина/IGF-1 и их рецепторов у пациенток с эндометриозом недостаточно изучены. В доступных нам литературных источниках отсутствуют работы по изучению экспрессии рецепторов IGF-1, а также инсулина и его рецептора в эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях пациенток с НГЭ.

Полученные нами результаты показывают, что для пациенток с эндометриозом характерны особенности углеводного обмена, проявляющиеся значительным повышением уровня стимулированного инсулина. При этом не было найдено достоверных различий между уровнем IGF-1 в сыворотке крови женщин основной

и контрольной групп. Установлены существенные различия в экспрессии рецепторов инсулина/IGF-1 у пациенток с эндометриозом, характеризующиеся относительной инсулинорезистентностью эндометрия за счет снижения экспрессии рецепторов к инсулину и увеличением в эндометрии уровня экспрессии рецепторов к IGF-1.

Таким образом, изменения в системе инсулина и IGF-1 могут играть важную роль в патогенезе генитального эндометриоза, что обуславливает необходимость дальнейших исследований, направленных на комплексное изучение уровня инсулина и IGF-1 в эндометрии, очагах эндометриоза, периферической крови и перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом по сравнению с материалами контрольной группы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках работы по теме ФНИ АААА-А19-119030490009-6 «Разработка стратегий диагностики, терапии генитального эндометриоза и опухолей женского репродуктивного тракта».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Giudice L.C., Kao L.C. Endometriosis // *Lancet*. 2004. Vol. 364. No. 9447. P. 1789–1799. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17403-5
- de Ziegler D., Borghese B., Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management // *Lancet*. 2010. Vol. 376. No. 9742. P. 730–738. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60490-4
- Santanam N., Song M., Rong R. et al. Atherosclerosis, oxidation and endometriosis // *Free Radic. Res.* 2002. Vol. 36. No. 12. P. 1315–1321. DOI: 10.1080/1071576021000049908
- Aarestrup J., Jensen B.W., Ulrich L.G. et al. Birth weight, childhood body mass index and height and risks of endometriosis and adenomyosis // *Ann. Hum. Biol.* 2020. Vol. 47. No. 2. P. 173–180. DOI: 10.1080/03014460.2020.1727011
- Hediger M.L., Hartnett H.J., Louis G.M. Association of endometriosis with body size and figure // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 84. No. 5. P. 1366–1374. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.05.029
- Taskin O., Rikhray K., Tan J. et al. Link between endometriosis, atherosclerotic cardiovascular disease, and the health of women midlife // *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2019. Vol. 26. No. 5. P. 781–784. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.02.022
- Alderman M.H. 3rd, Yoder N., Taylor H.S. The systemic effects of endometriosis // *Semin. Reprod. Med.* 2017. Vol. 35. No. 3. P. 263–270. DOI: 10.1055/s-0037-1603582
- Kvaskoff M., Mu F., Terry K.L. et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? // *Hum. Reprod. Update.* 2015. Vol. 21. No. 4. P. 500–516. DOI: 10.1093/humupd/dmv013
- Hughes C.L., Foster W.G., Agarwal S.K. The impact of endometriosis across the lifespan of women: foreseeable research and therapeutic prospects // *Biomed. Res. Int.* 2015. Vol. 2015. P. 158490. DOI: 10.1155/2015/158490
- Dupont J., Khan J., Qu B.H., Metzler P., Helman L., LeRoith D. Insulin and IGF-1 induce different patterns of gene expression in

mouse fibroblast NIH-3T3 cells: identification by cDNA microarray analysis // *Endocrinology*. 2001. Vol. 142. No. 11. P. 4969–4975. DOI: 10.1210/endo.142.11.8476

11. Siddle K. Signalling by insulin and IGF receptors: supporting acts and new players // *J. Mol. Endocrinol.* 2011. Vol. 47. No. 1. P. R1–R10. DOI: 10.1530/JME-11-0022

12. Perseghin G., Calori G., Lattuada G. et al. Insulin resistance/hyperinsulinemia and cancer mortality: the Cremona study at the 15th year of follow-up // *Acta Diabetol.* 2012. Vol. 49. No. 6. P. 421–428. DOI: 10.1007/s00592-011-0361-2

13. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии: автореф дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2009.

14. Forster R., Sarginson A., Velichkova A. et al. Macrophage-derived insulin-like growth factor-1 is a key neurotrophic and nerve-sensitizing factor in pain associated with endometriosis // *FASEB J.* 2019. Vol. 33. No. 10. P. 11210–11222. DOI: 10.1096/fj.201900797R

15. Himsworth H.P. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types // *Lancet*. 1936. Vol. 227. No. 5864. P. 127–130. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)36134-2

16. Kahn S.E., Hull R.L., Utzschneider K.M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes // *Nature*. 2006. Vol. 444. No. 7121. P. 840–846. DOI: 10.1038/nature05482

17. Czech M.P. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes // *Nat. Med.* 2017. Vol. 23. No. 7. P. 804–814. DOI: 10.1038/nm.4350

18. Kahn S.E. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2003. Vol. 46. No. 1. P. 3–19. DOI: 10.1007/s00125-002-1009-0

19. Samuel V.T., Shulman G.I. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links // *Cell*. 2012. Vol. 148. No. 5. P. 852–871. DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.017

20. Kahn C.R. Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction // *Metabolism*. 1978. Vol. 27. No. 12. Suppl. 2. P. 1893–1902. DOI: 10.1016/s0026-0495(78)80007-9

21. Petersen M.C., Shulman G.I. Mechanisms of insulin action and insulin Resistance // *Physiol. Rev.* 2018, Vol. 98. No. 4. P. 2133–2223. DOI: 10.1152/physrev.00063.2017

22. Strowitzki T., von Eye H.C., Kellerer M., Häring H.U. Tyrosine kinase activity of insulin-like growth factor I and insulin receptors in human endometrium during the menstrual cycle: cyclic variation of insulin receptor expression // *Fertil. Steril.* 1993. Vol. 59. No. 2. P. 315–322. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)55674-x

23. Zhou J., Dsupin B.A., Giudice L.C., Bondy C.A. Insulin-like growth factor system gene expression in human endometrium during the menstrual cycle // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994. Vol. 79. No. 6. P. 1723–1734. DOI: 10.1210/jcem.79.6.7527408

24. Sbracia M., Zupi E., Alo P. et al. Differential expression of IGF-I and IGF-II in eutopic and ectopic endometria of women with endometriosis and in women without endometriosis // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1997. Vol. 37. No. 4. P. 326–329. DOI: 10.1111/j.1600-0897.1997.tb00238.x

25. Патент РФ на изобретение № 2727299/21.07.2020. Бюл. № 21. Ярмолинская М.И., Флорова М.С. Способ лечения наружного генитального эндометриоза. [дата обращения 25.04.2021]. Доступ по ссылке: <https://patent.ru/patent/RU2727299C1.pdf>.

REFERENCES

1. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004;364(9447):1789–1799. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17403-5

2. de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet*. 2010;376(9742):730–738. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60490-4

3. Santanam N, Song M, Rong R, et al. Atherosclerosis, oxidation and endometriosis. *Free Radic Res.* 2002;36(12):1315–1321. DOI: 10.1080/1071576021000049908

4. Aarestrup J, Jensen BW, Ulrich LG, et al. Birth weight, childhood body mass index and height and risks of endometriosis and adenomyosis. *Ann Hum Biol.* 2020;47(2):173–180. DOI: 10.1080/03014460.2020.1727011

5. Hediger ML, Hartnett HJ, Louis GM. Association of endometriosis with body size and figure. *Fertil Steril.* 2005;84(5):1366–1374. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.05.029

6. Taskin O, Rikhray K, Tan J, et al. Link between endometriosis, atherosclerotic cardiovascular disease, and the health of women midlife. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;26(5):781–784. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.02.022

7. Alderman MH 3rd, Yoder N, Taylor HS. The systemic effects of endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2017;35(3):263–270. DOI: 10.1055/s-0037-1603582

8. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update.* 2015;21(4):500–516. DOI: 10.1093/humupd/dmv013

9. Hughes CL, Foster WG, Agarwal SK. The impact of endometriosis across the lifespan of women: foreseeable research and therapeutic prospects. *Biomed Res Int.* 2015;2015:158490. DOI: 10.1155/2015/158490

10. Dupont J, Khan J, Qu BH, Metzler P, Helman L, LeRoith D. Insulin and IGF-1 induce different patterns of gene expression in mouse fibroblast NIH-3T3 cells: identification by cDNA microarray analysis. *Endocrinology.* 2001;142(11):4969–4975. DOI: 10.1210/endo.142.11.8476

11. Siddle K. Signalling by insulin and IGF receptors: supporting acts and new players. *J Mol Endocrinol.* 2011;47(1):R1–R10. DOI: 10.1530/JME-11-0022

12. Perseghin G, Calori G, Lattuada G, et al. Insulin resistance/hyperinsulinemia and cancer mortality: the Cremona study at the 15th year of follow-up. *Acta Diabetol.* 2012;49(6):421–428. DOI: 10.1007/s00592-011-0361-2

13. Yarmolinskaya M.I. Genital'nyy endometrio:z vliyanie gormonal'nykh, immunologicheskikh i geneticheskikh faktorov na raz-

vitie, osobennosti techeniya i vybor terapii. [dissertation abstract]. Saint Petersburg; 2009. (In Russ.)

14. Forster R, Sarginson A, Velichkova A, et al. Macrophage-derived insulin-like growth factor-1 is a key neurotrophic and nerve-sensitizing factor in pain associated with endometriosis. *FASEB J.* 2019;33(10):11210–11222. DOI: 10.1096/fj.201900797R

15. Himsworth HP. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet.* 1936;227(5864):127–130. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)36134-2

16. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 2006;444(7121):840–846. DOI: 10.1038/nature05482

17. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med.* 2017;23(7):804–814. DOI: 10.1038/nm.4350

18. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2003;46(1):3–19. DOI: 10.1007/s00125-002-1009-0

19. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell.* 2012;148(5):852–871. DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.017

20. Kahn CR. Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. *Metabolism.* 1978;27(12 Suppl 2):1893–1902. DOI: 10.1016/s0026-0495(78)80007-9

21. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev.* 2018;98(4):2133–2223. DOI: 10.1152/physrev.00063.2017

22. Strowitzki T, von Eye HC, Kellerer M, Häring HU. Tyrosine kinase activity of insulin-like growth factor I and insulin receptors in human endometrium during the menstrual cycle: cyclic variation of insulin receptor expression. *Fertil Steril.* 1993;59(2):315–322. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)55674-x

23. Zhou J, Dsupin BA, Giudice LC, Bondy CA. Insulin-like growth factor system gene expression in human endometrium during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(6):1723–1734. DOI: 10.1210/jcem.79.6.7527408

24. Sbracia M, Zupi E, Alo P, et al. Differential expression of IGF-I and IGF-II in eutopic and ectopic endometria of women with endometriosis and in women without endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 1997;37(4):326–329. DOI: 10.1111/j.1600-0897.1997.tb00238.x

25. Patent RUS No. 2727299/21.07.2020. Byul. No. 21. Jarmolinskaja MI, Florova MS. Sposob lechenija naruzhnogo genital'nogo jendometrioza (In Russ.). [cited 2021 Apr 25]. Available from: <https://patent.ru/patent/RU2727299C1.pdf>

ОБ АВТОРАХ

***Маргарита Сергеевна Флорова;**

адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, д. 3;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4569-3827>;
eLibrary SPIN: 1480-7599; e-mail: fm.sergeevna@gmail.com

Мария Игоревна Ярмолинская, д-р мед. наук,
профессор, профессор РАН;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>;
Researcher ID: P-2183-2014; Scopus Author ID: 7801562649;
eLibrary SPIN: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Наталья Николаевна Ткаченко, канд. биол. наук;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6189-3488>;
eLibrary SPIN: 9633-6701; e-mail: liberin@mail.ru

Гулрухсор Хайбуллоевна Толибова, д-р мед. наук;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6216-6220>;
Researcher ID: Y-6671-2018; Scopus Author ID: 23111355700;
eLibrary SPIN: 7544-4825; e-mail: gulyatolibova@yandex.ru

Татьяна Георгиевна Траль, канд. мед. наук;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8948-4811>;
Scopus Author ID: 37666260400; eLibrary SPIN: 1244-9631;
e-mail: ttg.tral@yandex.ru

AUTHORS INFO

***Margarita S. Florova, MD;**

address: 3 Mendeleevskaya Line,
Saint Petersburg, 199034, Russia;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4569-3827>;
eLibrary SPIN: 1480-7599; e-mail: fm.sergeevna@gmail.com

Maria I. Yarmolinskaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Professor of the Russian Academy of Sciences;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>;
Researcher ID: P-2183-2014; Scopus Author ID: 7801562649;
eLibrary SPIN: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Natalya N. Tkachenko, Cand. Sci. (Biol.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6189-3488>;
eLibrary SPIN: 9633-6701; e-mail: liberin@mail.ru

Gulrukhsor Kh. Tolibova, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6216-6220>;
Researcher ID: Y-6671-2018; Scopus Author ID: 23111355700;
eLibrary SPIN: 7544-4825; e-mail: gulyatolibova@yandex.ru

Tatyana G. Tral, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8948-4811>;
Scopus Author ID: 37666260400; eLibrary SPIN: 1244-9631;
e-mail: ttg.tral@yandex.ru