

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

胰岛素/胰岛素样生长因子在生殖器官子宫内膜异位症发病中的作用

© 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

论证。生长因子在外阴子宫内膜异位症的发病机制中起着重要作用。胰岛素和胰岛素样生长因子参与月经周期和妊娠早期子宫内膜的增殖和蜕膜化,可能间接影响月经逆行期间子宫内膜的侵袭和子宫内膜异位症疼痛综合征的形成。然而,关于外生殖器官子宫内膜异位症患者的子宫内膜和子宫内膜样异位中胰岛素样生长因子和胰岛素含量的文献资料较少且矛盾。

目的是研究胰岛素系统和胰岛素样生长因子1在外生殖器官子宫内膜异位症发病机制中的作用。

材料与方法。进行横断面研究,包括糖代谢研究(糖耐量试验)、月经周期增殖期妇女手术材料血清胰岛素样生长因子1、胰岛素、性激素水平测定及免疫组化分析:患者有子宫内膜异位症(子宫内膜层和子宫内异位)和无子宫内膜异位症(子宫内膜层)。染色检测胰岛素受体和胰岛素样生长因子1的表达。然后计算受体表达的相对面积和光密度,用统计学方法分析各组间这些指标的差异。

结果。对131例患者的检查结果进行分析。这些女性在年龄和体重以及身高特征上具有可比性:101例为外阴子宫内膜异位症,30例为对照组。与对照组相比,外生殖器官子宫内膜异位症患者的碳水化合物代谢的特征是刺激胰岛素水平增加2.1倍。研究小组血液中胰岛素样生长因子1的水平没有差异。各组间受体表达差异有统计学意义。外生殖器官子宫内膜异位症患者子宫内膜胰岛素受体光密度降低($p=0.007$),胰岛素样生长因子1受体表达水平高于对照组子宫内膜($p=0.002$)。在评估胰岛素受体表达时,子宫内膜异位的中位值较对照组子宫内膜降低($p<0.001$)。胰岛素样生长因子1受体在子宫内膜异位症病灶中的表达较相同患者的子宫内膜降低($p<0.001$)。

结论。研究结果表明,外生殖器官子宫内膜异位症患者的胰岛素/胰岛素样生长因子1系统的功能存在显著特征。这包括被刺激胰岛素水平的增加,由于胰岛素受体表达的减少而引起的子宫内膜的相对胰岛素抵抗,以及子宫内膜胰岛素样生长因子1(一种强大的生长因子)受体的增加。

关键词: 子宫内膜异位症; 胰岛素; 胰岛素受体; 胰岛素样生长因子1受体; 免疫组织化学。

引用本文:

Florova MS, Yarmolinskaya MI, Tkachenko NN, Tolibova GK, Tral TG. 胰岛素/胰岛素样生长因子在生殖器官子宫内膜异位症发病中的作用. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(3):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>

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>

论证

子宫内膜异位症是一种慢性疾病,其许多方面的研究还不够。由于遗传易感性、荷尔蒙失调和免疫易感性的综合作用,一种类似子宫内膜的组织获得了扩散和存在于子宫腔外的能力[1]。虽然流行病学研究的数据差异很大,但人们认为子宫内膜异位症影响到10%的育龄妇女。子宫内膜异位症的表现可以是不同的,但通常包括盆腔疼痛、痛经、性交困难、不孕症和流产,以及胃肠道和泌尿系统的表现,这明显降低了大多数患者的生活质量[2]。子宫内膜异位症参与了许多免疫介导的过程,与全身炎症和氧化应激增加有关[2,3],这可能对其他身体系统产生不利影响。根据流行病学资料,外阴部子宫内膜异位症与某些身体特征有关:高身高,低体重和身体质量指数(BMI)在出生时,在青春期和在诊断时[4,5]。然而,尽管子宫内膜异位症有如此良好的体质,而且人们普遍认为子宫内膜异位症的特征是绝对或相对的高雌激素血症,该疾病与患者血脂谱的一些病理动脉粥样硬化改变以及心血管并发症[6,7]和内分泌紊乱的风险增加有关[8,9]。

人体内的胰岛素和胰岛素样生长因子(IGF)形成了一个复杂的系统,由肽激素(胰岛素、胰岛素样生长因子1和2-IGF-1和IGF-2)、位于细胞表面的受体和血液中循环的结合这些激素的蛋白质组成。IGF-1和IGF-2在哺乳动物中促进细胞生长和分化,而胰岛素则主要控制代谢[10]。然而,它们的功能可能是重叠的,胰岛素受体和IGF-1之间的高度同源性强调了这一点,IGF-1在许多细胞类型中形成杂化异二聚体,有许多共同的信号通路[11]。这些成分共同作用,控制了细胞生长、增殖、分化、迁移和抗凋亡等重要的生物学机制。这些物质参与的过程与组织的形成和重塑、骨骼生长、大脑发育和能量代谢直接相关,最终影响到身体的生长和寿命。胰岛素和IGF-1之间的这种密切相互作用可能导致了众所周知的高胰岛素血症和某些类型的病理增生过程(包括恶性的)之间的关系[12]。

近期研究表明,IGF-1可作为神经营养和增敏因子参与子宫内膜异位症疼痛综合征的发病机制。许多研究发现,子宫内膜异位症患者腹膜液中IGF-1的浓度明显高于无子宫内膜异位症的女性[13],此外,这种增加与疼痛综合征的严重程度正相关($r=0.44$, $p=0.03$) [14]。在小鼠子宫内膜异位症的实验模型中使用这种生长因子的抑制剂可导致疼痛综合征的减少[14]。

胰岛素抵抗的概念最初是由H.P. Himsworth[15]提出的。他注意到糖尿病患者同时服用葡萄糖和胰岛素会产生两种结果之一。一些糖尿病患者的血糖水平稳定或降低;他们被称为胰岛素敏感型。在其他病例中,血液中的葡萄糖水平显著增加;这一组被认为对胰岛素不敏感。目前,很清楚的是,第二组患者表现出了胰岛素抵抗,代谢综合征的典型特征:在血浆胰岛素正常水平下,靶组织无法提供正常协调的降糖反应,包括抑制内源性葡萄糖的产生、脂解、细胞摄取可用的血浆葡萄糖和糖原性[16]。

胰岛素抵抗导致胰岛素分泌代偿性增加,因此空腹血浆中胰岛素水平升高[17]。将胰岛素敏感性和胰岛素分泌联系起来的实时反馈反应使寻找诊断原发性疾病的因果关系变得复杂。当然,胰岛素靶组织和胰腺 β 细胞信号通路的改变对于空腹高血糖和2型糖尿病的发生是必要的[18]。慢性高胰岛素血症本身导致受体水平的胰岛素敏感性下降[19]。随着细胞表面胰岛素受体表达的减少,细胞对胰岛素的反应速度就会减慢,但是,多亏了储备受体,最大反应不会减少,除非细胞表面胰岛素受体的含量低于正常的5-10%[20]。因此,胰岛素抵抗不是胰岛素信号的二元关闭,这使得高胰岛素血症成为轻度和中度胰岛素抵抗相当有效的代偿机制[21]。

关于健康女性子宫内膜中IGF-1表达水平的数据实际上没有文献报道。在1993年发表的一项研究中,研究人员检查了10个子宫内膜样本,这些样本是在子宫切除过程中获得的,但未说明原因,结果显示,在月经周期中,IGF-1的表达没有差异。而胰岛素受体在月经周期分泌期子宫内膜的表达更为明显[22]。

在分析文献时,我们没有发现关于子宫内膜异位症患者子宫内膜和子宫内膜异位中胰岛素或其受体水平的研究资料。

1994年,一项关于IGF-1和IGF-2系统及其受体和蛋白结合这些生长因子的研究发表;作者测定了基质RNA的表达。通过对2个增生期子宫内膜样本和8个分泌期子宫内膜样本的研究,发现生长因子本身仅在子宫内膜的基质成分中决定,而IGF-1的表达在子宫内膜增殖期更明显,IGF-2的表达水平在分泌期更明显。第一种和第二种受体的表达不依赖于月经周期的阶段,在子宫内膜的上皮和基质成分中都有表达,但在上皮细胞中更明显[23]。

免疫组化研究表明,健康女性($n=14$)子宫内膜中IGF-1的表达在增殖期比分泌期染色更强烈。在子宫内膜异位症妇女的子宫内膜中($n=8.4$ 个样本-月经周期的增生期和4个分泌期),当评估IGF-1时,观察到染色减少。而在腹膜纤维粘连的上皮细胞中,这种生长因子的免疫染色增强。基于健康女性子宫内膜IGF-2的免疫组化研究,在基质细胞和上皮细胞分泌期均检测到IGF-2的强烈表达[24]。

目的是研究胰岛素系统和IGF-1在生殖子宫内膜异位症发病机制中的作用。

材料与方法

131名女性参与了这项横断面研究,该研究由联邦州预算科学机构Research Institute Obstetrics Gynecology and Reproduction named after D.O. Ott进行的(妇科和内分泌科,免疫组织化学实验室,病理科)。对所有患者进行了产科和妇科病史研究,测量体重和体重特征。102例育龄妇女(82例既往经腹腔镜确诊的子宫内膜异位症患者,20例为对照组),通过口服糖耐量试验来测定基础胰岛素和刺激胰岛素水平,对碳水化合物代谢进行了研究。测定了月经周期第2-5天血清中促卵泡激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、雌二醇、催乳素催乳素及IGF-1水平。采用《Alcor—bio》(俄罗斯)酶免疫法测促卵泡激素(FSH)和促黄体生成素(LH)的含量;采用DRG Diagnostics(德国)测试系统测雌二醇。固相酶免疫分析法采用德国DRG Instruments GmbH生产的试剂,用于测定血清中IGF-1的水平。胰岛素和催乳素水平在Beckman Coulter(美国)生产的Access 2分析仪上使用增强化学发光酶免疫分析法进行评估。

该研究检查了29名女性术中获得的子宫内膜和子宫内膜异位。其中10例无子宫内膜异位症患者作为对照组(仅子宫内膜异位症),19例患者诊断为不同程度的外阴部子宫内膜异位症。通过腹腔镜检查和子宫内膜异位症灶的组织学检查结果,确诊患者为外阴部子宫内膜异位症。术中标本均取材于月经周期第7-12天的增生期,经子宫内膜组织学检查证实为增生期。免疫组化研究中,对照组妇女取子宫内膜样本,外阴部子宫内膜异位症患者取子宫内膜样本及切除子宫内膜样异位。该研究没有包括伴有妇科(多囊卵巢综合征、子宫肌瘤、息肉或子宫内膜增生)和内分泌(糖尿病、糖耐量受损)病理、严重躯体疾病的妇女。

在免疫组化研究中,采用抗原暴露的标准一步法计算所有样本中胰岛素受体(试剂ab983, Abcam, 美国)和IGF-1受体(试剂ab39398, Abcam, 美国) β 亚基表达的相对面积和光密度。

在ImageJ、Microsoft Excel、Jamovi等软件中进行形态测量、数据库构建和统计处理。为了检验数据分布的正态性,使用了Shapiro-Wilk准则。正态分布的数据用均值和标准差 $M(SD)$ 描述,非正态分布的数据用中位数和四分位数范围 Me 描述($Q_1; Q_3$)。为了比较两个样本,根据分布的性质,使用了 t 检验或Mann-Whitney U 检验。对口服糖耐量试验所得数据进行两两比较,采用配对 t 检验和Wilcoxon检验。采用Kruskal-Wallis秩和检验比较三组(对照组的子宫内膜,外阴部子宫内膜异位症患者的子宫内膜,子宫内膜样的异位)间异常分布的数据,随后采用Dvass-Steele-Critchlow-Fliegner方法(DSCF)进行多重两两比较。数据的正态分布,一个单因素方差分析与细化样本方差的等式使用列文检验。对于不等方差,使用Welch修正,然后用Games-Howell方法进行后验分析。 $p<0.05$ 认为差异有统计学意义。

结果

外阴部子宫内膜异位症患者的年龄、BMI与对照组比较差异无统计学意义。免疫组化研究组外阴部子宫内膜异位症患者平均年龄为35.4岁(6.05),对照组女性平均年龄为33.9岁(5.45)。患者的BMI也具有可比性:外阴部子宫内膜异位症组为24.1(3.42) kg/m^2 ,对照组为23.6(3.95) kg/m^2 。碳水化合物代谢评估外阴部子宫内膜异位症患者平均年龄为32.4岁(5.13),平均BMI为23.8(2.28) kg/m^2 ,对照组女性平均年龄为29.8岁(4.37),平均BMI为22.7(3.41) kg/m^2 。

碳水化合物代谢调查结果如表1所示。

在对照组中,根据口服糖耐量测试的结果,没有违反碳水化合物代谢,在主要组中,4%的外阴部子宫内膜异位症患者糖耐量受损,3%的患者一空腹血糖受损。主组平均空腹血糖和基础胰岛素水平[5.13 (0.48) mmol/L ; 6.72 $\mu\text{ed}/\text{ml}$ (2.89),与对照组比较差异无统计学意义[4.74 (0.39) mmol/L ; $p_{\text{葡萄糖}}=0.052$, $p_{\text{胰岛素}}=0.178$ 。

服用75 g葡萄糖2小时后,对照组($p=0.648$)和外阴部子宫内膜异位症患者($p=0.068$)的血糖水平均无显著变化。

表1 对照组和主要组口服糖耐量试验及基础胰岛素和刺激胰岛素水平测定结果

指标	在外阴部子宫内膜异位症组的水平		在对照组的水平		p
	M (SD)	Me (Q ₁ ; Q ₃)	M (SD)	Me (Q ₁ ; Q ₃)	
空腹血糖, mmol/L	5.13* (0.48)	5.1 (4.86; 5.55)	4.74* (0.39)	4.75 (4.5; 5.1)	0.052
餐后血糖, mmol/L	6.3 (1.59)	5.9* (5.35; 7.17)	4.88* (1.12)	4.7 (3.95; 5.45)	0.077
平均差异	0.5 (95% CI -0.06; 0.85)		0.173 (95% CI -0.65; 0.99)		
p	0.068		0.648		
空腹胰岛素, mU/L	6.72* (2.89)	6.58 (4.41; 9.37)	5.61* (2.67)	5.08 (3.71; 7.63)	0.178
餐后胰岛素, mU/L	53.5 (59.3)	40.3* (22.9; 47.5)	19.6 (11.9)	19.1* (10.5; 21.0)	0.003
平均差异	30 (95% CI 16.3; 111.1)		11.5 (95% CI 7.46; 24.5)		0.021
p	<0.001		<0.001		
胰岛素抵抗指数, HOMA	1.59* (0.729)		1.2* (0.614)		0.366

注: EGE—外阴部子宫内膜异位症。*标记数据的分布。

表2 激素检查结果及血清胰岛素样生长因子1水平测定

指标	主要组	对照组	p
雌二醇, pmol/L	231 (107; 320)	149 (120; 202)	0.455
FSH, miu/L	7.49 ± 2.9	7.34 ± 1.13	0.363
LH, miu/L	5.04 ± 1.6	4.68 ± 0.54	0.779
催乳激素, miu/L	253 (181; 335)	233 (205; 397)	0.876
IGF-1, ng/ml	136 (117; 162)	148 (120; 159)	0.701

注: FSH—促卵泡激素; LH—促黄体生成素; IGF-1—胰岛素样生长因子1。

表3 外阴部子宫内膜异位症患者的子宫内膜和类子宫内膜异位症胰岛素受体和胰岛素样生长因子1的表达与对照组女性子宫内膜比较

位置	相对表达式面积, %		光密度	
	IGF-1受体	胰岛素受体	IGF-1受体	胰岛素受体
异位内膜 (n = 19)	12.8 (9.95; 15.2)	13.8 (5.21; 18.2)	0.132 (0.0477)	0.133 (0.0551)
子宫内膜异位 (n = 19)	3.02 (0.528; 5.22)	4.65 (2.70; 6.25)	0.117 (0.0738)	0.143 (0.0502)
子宫内膜 (对照组) (n = 10)	5.50 (2.70; 6.87)	23.9 (17.0; 28.5)	0.157 (0.00792)	0.172 (0.0096)
组间比较	p < 0.001	p < 0.001	p = 0.017	p < 0.001
成对比较	p ₁₋₂ < 0.001 p ₁₋₃ = 0.002 p ₂₋₃ = 0.372	p ₁₋₂ = 0.068 p ₁₋₃ = 0.051 p ₂₋₃ < 0.001	p ₁₋₂ = 0.745 p ₁₋₃ = 0.091 p ₂₋₃ = 0.085	p ₁₋₂ = 0.083 p ₁₋₃ = 0.007 p ₂₋₃ = 0.026

注: IGF-1—胰岛素样生长因子1。

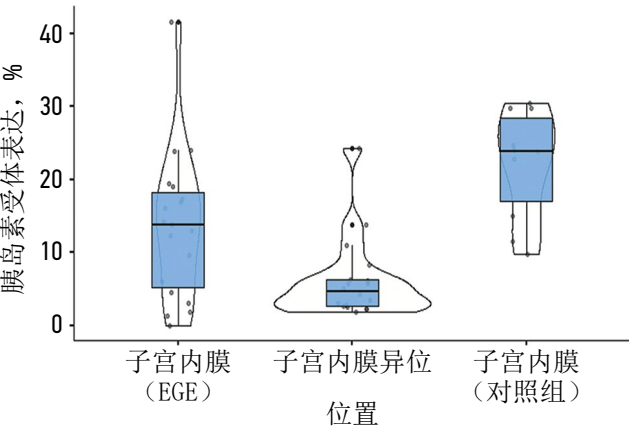


图1 胰岛素受体在主要组、对照组及子宫内膜异位中的表达 (相对面积, %)。EGE—外生殖器子宫内膜异位

两组患者胰岛素水平均显著升高 ($p<0.001$), 但外阴部子宫内膜异位症组患者各项指标差异均显著高于对照组: 30 (95% CI 16.3;111.1) 比11.5 (95% CI 7.46;24.5), $p=0.021$ 。子宫内膜异位症患者血液中刺激胰岛素水平比对照组高2.1倍。

口服糖耐量试验结果、BMI、年龄或所研究激素水平之间没有相关性 (表2)。

子宫内膜异位症患者血清IGF-1浓度与对照组比较差异无统计学意义 ($p=0.69$)。

免疫组化研究结果见表3。

对照组患者增殖期子宫内膜中胰岛素受体的相对表达面积 (图1) 比子宫内膜异位中相同指标高

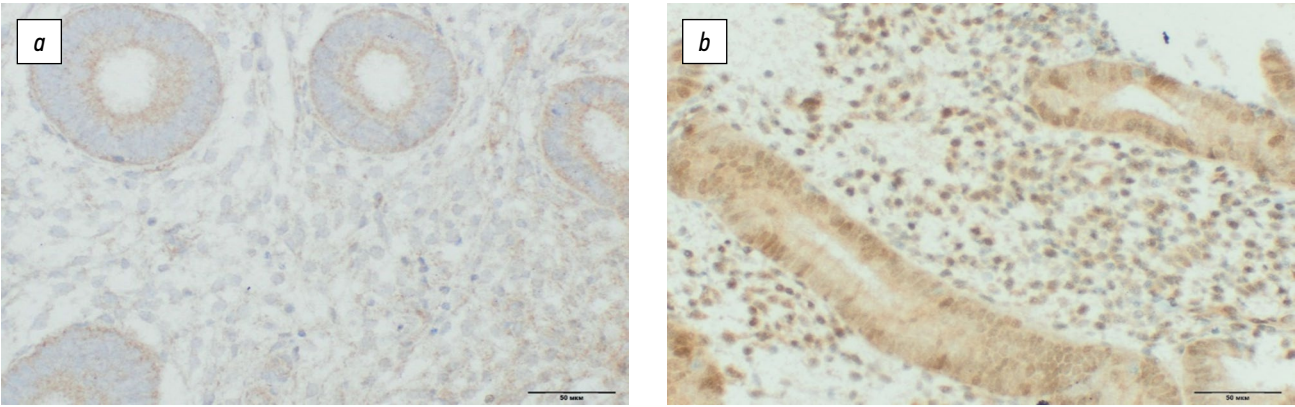


图2 胰岛素受体在子宫内膜异位症患者 (a) 和对照组患者 (b) 子宫内膜中的表达。×400

5倍 ($p<0.001$)。对照组女性子宫内膜中胰岛素受体的表达水平比子宫内膜异位症患者子宫内膜中胰岛素受体的表达水平高73%，但差异均低于统计学意义阈值 ($p=0.051$) (图2)。两组子宫内膜中胰岛素受体光密度的数据证实了这些结果。对照组妇女子宫内膜光密度最大值为0.172 (0.0096)。外阴部子宫内膜异位症患者子宫内膜异位0.143 (0.0502) ($p=0.026$) 和子宫内膜样异位0.133 (0.0551) ($p=0.007$) 均高于类似指标，差异有统计学意义。

在子宫内膜异位症患者的子宫内膜中，IGF-1受体表达水平最高 (图3,4) 为12.8% (9.95; 15.2)，是对照组女性子宫内膜表达量高2.3倍 ($p=0.002$)，并子宫内膜样异位患者高于该指标4.2倍 ($p<0.001$)。各组间两两比较，IGF-1受体表达光密度差异无统计学意义。

讨论

在研究过程中，发现了外阴部子宫内膜异位症患者碳水化合物代谢的特点是刺激胰岛素水平较对照组女性升高2.1倍 ($p=0.003$)，这种变化与BMI、年龄、激素 (促卵泡激素、促黄体生成素、雌二醇、催乳激素) 水平无关。

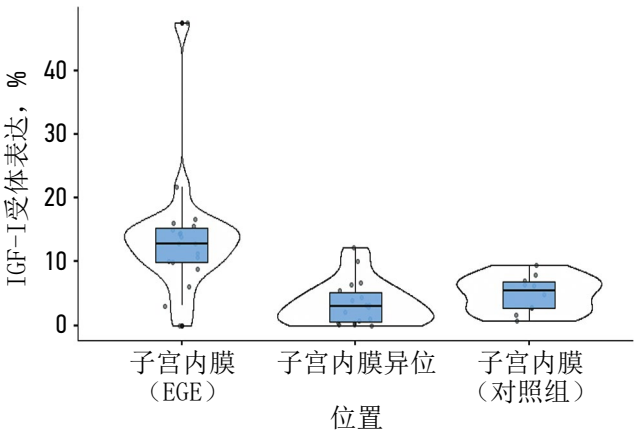


图3 胰岛素样生长因子1 (IGF-1) 受体的表达 (相对面积, %) 在外阴子宫内膜异位症患者、对照组和子宫内膜异位症患者的子宫内膜中

我们还发现，在子宫内膜异位症患者中，胰岛素受体在子宫内膜的表达相对面积和光密度较对照组降低。其中一个原因可能是餐后高胰岛素血症。如前所述，只有当受体数量减少到正常受体的5-10%时，胰岛素的最大作用才会减弱。而在研究样本中，我们观察到与对照组相比，胰岛素抵抗和代谢综合征的典型表现不典型，这可能解释了为

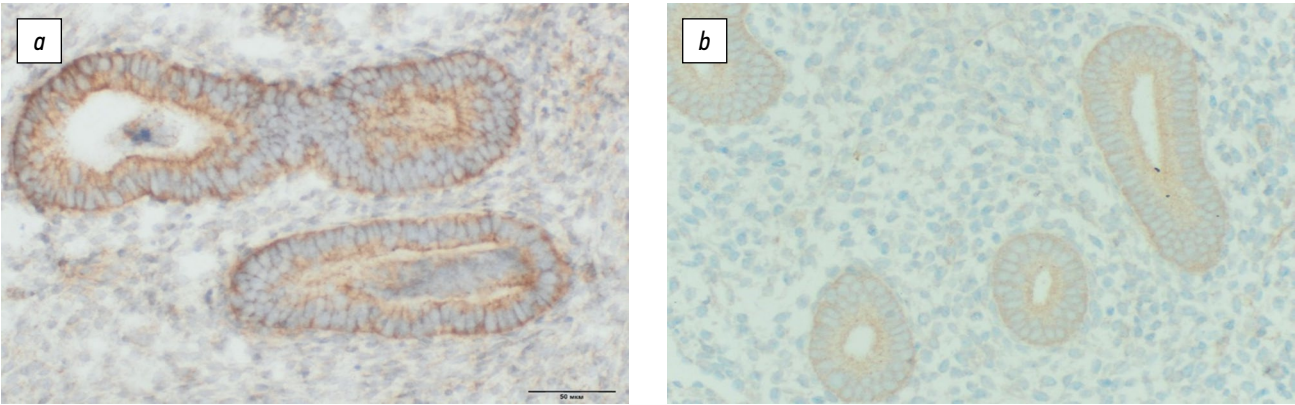


图4 胰岛素样生长因子1受体在子宫内膜异位症患者 (a) 和对照组患者 (b) 子宫内膜中的表达。×400

什么子宫内膜异位症患者的胰岛素抵抗和代谢综合征的典型表现不典型。

目前,关于健康患者子宫内膜中胰岛素和IGF受体的表达及其在妇科和躯体疾病中的变化,文献资料不够充分。

IGF-1在子宫内膜异位症中的研究主要集中在分析血浆、腹腔液和编码这种生长因子合成的基因多态性。外阴部子宫内膜异位症患者腹膜液中IGF-1含量升高,提示IGF-1参与子宫内膜异位症疼痛综合征的发生。然而,1997年唯一一项关于IGF-1在子宫内膜异位症和子宫内膜样异位症中的研究,其性质是探索性的,并且采用小组($n=4$)的可疑设计[22]。

关于胰岛素受体在子宫内膜异位症患者中的表达没有文献报道。

子宫内膜异位症患者子宫内膜中强大的生长因子IGF-1受体的表达水平明显升高。胰岛素与IGF-1受体的交联可能是子宫内膜异位症患者子宫内膜病理增殖能力下降的原因之一。

然而,在异位子宫内膜中,胰岛素和IGF-1受体表达下降的原因尚不完全清楚,建议继续这一方向的研究。

结论

胰岛素、生长因子系统及其受体对子宫内膜的影响仍是一个讨论的主题。文献资料证实了IGF-1对上皮细胞增殖的刺激作用,该生长因子在子宫内

膜组织中活性合成,以及该生长因子在月经周期中的变化。我们认为它参与了子宫内膜异位症疼痛综合征的发病机制。

然而,胰岛素/IGF-1系统及其受体在子宫内膜异位症患者中的功能特性尚未得到充分的研究。在现有文献资料中,未见关于外阴部子宫内膜异位症患者子宫内膜异位症中IGF-1受体以及胰岛素及其受体表达的研究。

我们得到的结果表明,子宫内膜异位症患者具有碳水化合物代谢的特点,表现为刺激胰岛素水平显著升高。同时,主组与对照组女性血清中IGF-1水平无明显差异。子宫内膜异位症患者胰岛素/IGF-1受体表达存在显著差异,其特点是子宫内膜胰岛素受体表达减少,IGF-1受体表达水平升高,导致子宫内膜出现相对胰岛素抵抗。

因此,胰岛素和IGF-1系统的变化可能在生殖器官子宫内膜异位症的发病机制中起重要作用。因此,与对照组相比,需要对子宫内膜异位症患者的子宫内膜、子宫内膜异位症病灶、外周血和腹膜液中胰岛素和IGF-1水平进行全面的 research。

附加信息

资金来源。本研究在AAAA19-119030490009-6《生殖器官子宫内膜异位症及女性生殖道肿瘤诊断和治疗策略的发展》课题基础科研工作的框架下开展。

利益冲突。作者声明,没有明显的和潜在的利益冲突相关的发表这篇文章。

REFERENCES

- Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004;364(9447):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;376(9742):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;36(12):1315-1321. DOI: 10.1080/1071576021000049908
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- Yarmolinskaya MI. Genital'nyy endometrio: vliyaniye gormonal'nykh, immunologicheskikh i geneticheskikh faktorov na razvitiye, 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. Jarmolin-skaja MI, Florova MS. Sposob lechenija naruzhnogo genital'nogo jendometrioza (In Russ.). [cited 2021 Apr 25]. Available from: <https://patenton.ru/patent/RU2727299C1.pdf>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Giudice L.C., Kao L.C. Endometriosis // *Lancet*. 2004. Vol. 364. No. 9447. P. 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. Vol. 376. No. 9742. P. 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. Vol. 36. No. 12. P. 1315–1321. DOI: 10.1080/1071576021000049908
4. 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
5. 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
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. Vol. 26. No. 5. P. 781–784. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.02.022
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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>.

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

Gulruksor 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

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