

УДК 616-01/09:616-091.811:618-019

ВПЛИВ ЗЛОВЖИВАННЯ АЛКОГОЛЕМ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МАТКОВИХ ТРУБ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Литвиненко М.В.

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Досліджували вплив надмірного довготривалого зловживання алкоголем на структурно-функціональний стан маткових труб у жінок репродуктивного віку. Під дослідження потрапив секційний матеріал 50 осіб жіночої статі репродуктивного віку від 20 до 40 років (середній вік при цьому становив 32,7 року). Досліджувану групу склав секційний матеріал, відібраний у 25 осіб жіночої статі з ознаками хронічної алкогольної інтоксикації (в основному спостерігався алкогольний цироз печінки). До групи порівняння було включено секційний матеріал, отриманий від 25 осіб жіночої статі без наявної супутньої патології репродуктивних органів та будь-яких ознак алкогольної інтоксикації. При дослідженні секційного матеріалу групи пацієнок, які страждали хронічним алкоголізмом, виявлено, що ампулярний відділ маткової труби є достовірно коротшим на 7,55 %. При цьому також спостерігалось зменшення зовнішнього діаметра у ділянці переходу перешейку в ампулярний відділ на 17,62 % та звуження площі просвіту ампулярного відділу на 13,14 %. Встановили, що хронічний алкоголізм може бути фактором, який викликає низку виражених, глибоких, а інколи, й незворотних змін, що стосуються будови маткових труб.

Ключові слова: *хронічний алкоголізм, морфофункціональні наслідки інтоксикації, морфометрія, імуногістохімія.*



Цитуйте українською: Литвиненко МВ. Вплив зловживання алкоголем на структурно-функціональний стан маткових труб у жінок репродуктивного віку. Експериментальна і клінічна медицина, 2021;90(1):13-20. <https://doi.org/10.35339/ekm.2021.90.1.lmv>

Cite in English: Lytvynenko MV. Influence of alcohol abuse on the structural and functional condition of the uterine tubes in women of reproductive age. Experimental and Clinical Medicine, 2021;90(1):13-20. <https://doi.org/10.35339/ekm.2021.90.1.lmv> [in Ukrainian].

Вступ

Зловживання алкоголем на сьогодні є глибокою медичною, соціально-економічною, психологічною проблемою, яка торкається всіх аспектів життя людини [1; 2]. Окремою когортою пацієнтів, які потребують пильної уваги лікарів та соціальних працівників є жінки,

що обумовлено унікальністю впливу алкоголю на їхній організм [3; 4]. Внаслідок особливостей будови (більше співвідношення жир/вода) та нижчою активністю ферментів алкоголь чинить нищівний вплив на жіночий організм, який стосується практично всіх органів та систем [5].

© Литвиненко М.В., 2021

© Lytvynenko M.V., 2021

Особливу зацікавленість серед спеціалістів різного профілю, а першочергово – серед акушерів-гінекологів, викликає вплив надмірного вживання алкоголю на репродуктивну систему, враховуючи стрімке збільшення питомої ваги захворювань цієї системи та їхніх ускладнень [6]. В літературі досить добре висвітлені питання щодо впливу алкоголю на деякі статеві органи. Наприклад, добре вивченими є ті деструктивно-дегенеративні зміни, що виникають у яєчниках та матці під впливом довготривалого зловживання алкоголем [7; 8], багато робіт присвячено також змінам у структурі молочної залози [9]. Однак, на сьогодні досить багато запитань стосовно змін, які виникають під впливом довготривалого зловживання алкоголем у жінок репродуктивного віку. Особливо гостро дане питання стоїть, враховуючи невинне зростання питомої ваги безпліддя та епізодів ектопічної вагітності серед жіночого населення як України, так і світу.

Враховуючи все вищевикладене, **метою** роботи є визначення впливу надмірного довготривалого зловживання алкоголем на структурно-функціональний стан маткових труб у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи

Під дослідження потрапив секційний матеріал 50 осіб жіночої статі репродуктивного віку від 20 до 40 років (середній вік при цьому становив 32,7 року). Основну групу склали 25 жінок з ознаками хронічної алкогольної інтоксикації (в основному з алкогольним цирозом печінки). Секційний матеріал від цих жінок порівнювали з секційним матеріалом 25 жінок без наявної супутньої патології репродуктивних органів та будь-яких ознак алкогольної інтоксикації (група порівняння).

Досліджувались показники морфометричної будови маткових труб, гісто-

логічна структура та проводились імуногістохімічні аналізи. Увага приділялась таким показникам як довжина ампулярного відділу, зовнішній діаметр у ділянці переходу перешейку в ампулярний відділ, ширина просвіту ампулярного відділу, як ключовим та потенційно небезпечним у плані виникнення ризиків ектопічної вагітності.

Матеріал було фіксовано у 10 % забуференому нейтральному розчині формаліну, після чого проводилась заливка парафіном. З підготовлених блоків було виготовлено зрізи завтовшки 5×10^{-6} м. Зрізи фарбувалися гематоксиліном та еозином. Імуногістохімічне дослідження (ІГХ) проводилося непрямою імунопероксидазною реакцією з моноклональними антитілами (mAb) до Ki-67 (компанія Thermo Scientific, США). Візуалізацію реакції проводили за допомогою набору UltraVision LP Detection System HRP Polymer & DAB Plus Chromogen (Thermo Scientific, США).

Позитивна експресія Ki67 була діагностована за ядерним фарбуванням в проміжних та поверхневих клітинах. Фарбування Ki67 у базальних або парабазальних клітинах вважалося негативним. Підрахунок кількості досліджуваних структур проводився на 1×10^{-6} м² площі тканини. Усі дослідження проведено відповідно до Гельсінської декларації, затверджено комісією з етики Одеського національного медичного університету (протокол 3 від 17.10.2011).

Мікроскопічне дослідження проводили на мікроскопі "Olympus BX41" (Японія) з подальшим морфометричним дослідженням за допомогою програми "Olympus DP-soft 3.12".

При мікроскопічному дослідженні оцінювалася висота епітеліального шару та відносний об'єм сполучної тканини у м'язовому шарі труби, що може слугувати маркерами деструктивно-склеротичних змін.

Статистична обробка проводилась за допомогою програми Microsoft Excel 2010 за допомогою додатку Attestat 12.0.5. Оцінку вірогідності розбіжностей порівнюваних показників проводили з використанням t-критерію Ст'юдента. Усі значення було виражено як середні з урахуванням стандартної похиб-

ки середнього значення. Прийнятий рівень достовірних значень вважався $p \leq 0,05$.

Результати

У ході виконання роботи отримано дані щодо будови, гістологічної структури (табл. 1) та імуногістохімічних показників (табл. 2) дослідження маткових труб.

Таблиця 1. Морфометричні показники будови маткових труб

Параметр	Група порівняння, n=25	Основна група (хронічний алкоголізм), n=25
Довжина ампулярного відділу, $\times 10^{-3}$ м	79,47 \pm 0,51	73,47 \pm 0,52*
Зовнішній діаметр у ділянці переходу перешейку в ампулярний відділ, $\times 10^{-3}$ м	6,81 \pm 0,23	5,61 \pm 0,44*
Площа просвіту ампулярного відділу, $\times 10^{-6}$ м ²	9,44 \pm 0,44	8,20 \pm 0,594*
Відносний об'єм сполучної тканини у м'язовому шарі, %	5,61 \pm 1,01	22,88 \pm 2,12*
Висота епітеліального шару, $\times 10^{-6}$ м	92,01 \pm 4,03	71,39 \pm 3,13*

Примітка: * – наявність достовірної різниці у основній групі відносно групи порівняння ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Результати імуногістохімічного визначення рецепторів тканини маткової труби

Група	Hsp70	Hsp90	Bcl2	BAX	p53
Група порівняння, n=25	1,15 \pm 0,12	0,78 \pm 0,11	1,37 \pm 0,13	0,98 \pm 0,13	0,18 \pm 0,09
Основна група (хронічний алкоголізм), n=25	2,67 \pm 0,15*	2,51 \pm 0,14*	0,44 \pm 0,13*	2,21 \pm 0,48*	1,12 \pm 0,20*

Примітка: * – наявність достовірної відмінності відносно до групи порівняння ($p < 0,05$).

Визначено, що хронічний алкоголізм викликає незворотні зміни практично до всіх досліджуваних параметрів, склеротично-деструктивні зміни стосуються як епітелію, так і м'язового шару труби.

Так, при дослідженні секційного матеріалу групи пацієнок, які страждали хронічним алкоголізмом, виявлено, що ампулярний відділ маткової труби є достовірно коротшим на 7,55 %, при цьому також спостерігається зменшення зовнішнього діаметра у ділянці переходу перешейку в ампулярний відділ на 17,62 % та звуження площі просвіту ампулярного відділу на 13,14 %.

Увагу привертало різке (у 4 рази) збільшення відносного об'єму сполучної тканини в основній групі порівняно з групою порівняння та зниження висоти епітеліального шару на 22,41 %.

Проводилось також імуногістохімічне дослідження зразків секційного матеріалу маткової труби (табл. 2).

Як видно із табл. 2 при постановці пероксидазної реакції до шаперонів у всіх випадках спостерігалася їхня достовірна активація в основній групі порівняно із групою порівняння, що може бути ознакою стресової перебудови тканини маткової труби.

Так, прямим доказом стресової перебудови слизової оболонки маткової труби, яка обумовлена довготривалою алкогольною інтоксикацією, може слугувати підвищення активності моноклональних антитіл Hsp70 та Hsp90 в основній групі до (2,67±0,15) та (2,51±0,14) ум. од. порівняно із групою порівняння [(1,15±0,12) та (0,78±0,11) ум. од. відповідно].

Окрім того, при імуногістохімічному дослідженні секційного матеріалу маткової труби встановлено, що у групі жінок, які страждали на хронічний алкоголізм, спостерігалася достовірне підвищення рівню білку, який кодується

геном, розташованим у короткому плечі 19-ї хромосоми людини (англ. *BCL2 Associated X (BAX), apoptosis regulator*) більш ніж у два рази [з (0,98±0,13) до (2,21±0,48) ум. од. відповідно у групі порівняння та основній групі]. Такі показники можуть слугувати маркером активації явищ апоптозу, який може бути обумовлений надмірним та довготривалим вживанням алкоголю. Натомість виявлено також зменшення активності Bcl2 більш ніж у 3 рази [з (1,37±0,13) ум. од. до (0,44±0,13)] в основній групі порівняно із групою порівняння, що слугує індикатором явищ антиапоптозу у досліджуваних зразках тканини труби.

Також у ході дослідження було встановлено збільшення активності p53 в основній групі [(1,12±0,20) ум. од.] порівняно із групою порівняння [(0,18±0,09) ум.од.]. Як відомо, білок p53 виконує функцію транскрипційного фактора та регулює клітинний цикл.

Обговорення

Таким чином, довготривале зловживання алкоголем призводить до стійких змін у будові всіх відділів маткової труби. У ході виконання роботи виявлено, що у жінок, які страждали на хронічний алкоголізм, визначались зміни морфометричних параметрів будови всієї маткової труби, а насамперед – її ампулярного відділу. Так, маткова труба у основній групі виявилась дещо коротшою в цьому відділі, з меншим зовнішнім діаметром у ділянці переходу перешейку в ампулярний відділ та меншою площею його просвіту порівняно із секційним матеріалом, що відібрано у групі порівняння. Саме такі особливості будови, на нашу думку, могли б слугувати анатомічним субстратом для розвитку ектопічної (трубно) вагітності та безпліддя у даної когорти пацієнок.

Як видно із результатів проведеного дослідження, зміни торкнулися не лише морфометричних показників, а й гістологічної будови. Так зменшення висоти епітеліального шару може вказувати на переважання деструктивних процесів у слизовій оболонці маткової труби, а збільшення відносного об'єму сполучної тканини у м'язовому шарі – на наявність виражених значною мірою склеротичних змін у структурі досліджуваного органу. Такі зміни могли б створювати передумови для розвитку непрохідності маткових труб та цілої низки патологічних станів, що могли б розвинутись як ускладнення. Можна припустити, що атрофічні процеси в маточній трубці можуть стати серйозною перешкодою для відновлення їхньої прохідності.

Проведене імуногістохімічне дослідження також вказує на глибокі зміни в структурі маткової труби, які виникають під впливом хронічної алкогольної інтоксикації. Встановлено підвищення активності цілої низки моноклональних антитіл, що вказує на розвиток численних патологічних змін у досліджуваній когорти пацієнток.

Так, підвищення активності Hsp70 та Hsp90 може слугувати доказом, що хронічний алкоголізм є безумовним стресовим фактором, який призводить до стресової перебудови органу [10]. Окрім того, у досліджуваній групі пацієнтів визначено підвищення BAX, який є основним маркером активності процесів апоптозу у тканині труби [11]. Цей ефект підсилюється зниженням Bcl2, що є показником активності протилежних процесів (антиапоптозу). Таким чином, можна припустити, що хронічна алкогольна інтоксикація може викликати та індукувати процеси апоптозу у досліджуваних зразках тканин.

Підвищення рівня p53 також може вказувати на ймовірність виникнення глибоких та потенційно небезпечних

змін у будові маткової труби. Відомим є факт, що p53 є фактором транскрипції та регулює клітинний цикл. Тож, його підвищення може сигналізувати про ризики виникнення злоякісних новоутворень маткової труби [12].

Отримані нами результати роботи співпадають з раніше надрукованими даними щодо впливу імунодефіцитного стану на тканинну перебудову органів жіночої статеві системи [13–15], та можуть бути застосовані при розробці програм автоматичної обробки зображень [16].

Таким чином, жінки, що страждають на хронічний алкоголізм є особливою когортою пацієнтів, які вимагають від лікаря більш детального дослідження, пильної уваги, знання особливостей протікання патологічних станів з боку репродуктивних органів у них.

Попри величезну кількість інформації, що стосується особливостей перебігу патологічних процесів у жінок на фоні супутнього хронічного алкоголізму, впливу зловживання алкоголем на стан деяких репродуктивних органів, катастрофічно мало інформації присвячено саме проблемі змін у будові маткових труб під дією довготривалої алкогольної інтоксикації. На нашу думку, маткові труби – це один із ключових органів репродуктивної системи, ураження яких під дією тих чи інших факторів неминуче може призвести до серйозних захворювань, бути небезпечним у плані розвитку ускладнень чи навіть призвести до виникнення злоякісних новоутворень. Саме тому проведене дослідження є одним із перших та вкрай важливим для правильної та своєчасної діагностики захворювань маткової труби у пацієнток з супутнім хронічним алкоголізмом, а також для підбору оптимальних лікувальних заходів з метою повноцінного, швидкого та ефективного лікування даної групи людей.

Висновки

Хронічний алкоголізм, безумовно, може бути фактором, який викликає низку виражених, глибоких, а інколи й незворотних змін, що стосуються будови маткових труб. Патологічні процеси, які виникають внаслідок довготривалої алкогольної інтоксикації, призводять до склеротично-деструктивних процесів у будові органу, а проведені імуногістохімічні дослідження вказують

на наявність стресової перебудови органу, превалювання у тканинах явищ апоптозу та наявність факторів, що можуть вказувати на потенційну небезпеку у плані виникнення новоутворень. Саме дана група пацієнток представляє інтерес та вимагає пильної уваги цілої низки спеціалістів, а насамперед – акушерів-гінекологів.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

Література

1. Rundio A Jr. Understanding alcoholism. *Nurs Clin North Am.* 2013;48(3):385-90, v. DOI: 10.1016/j.cnur.2013.05.001. PMID: 23998765.
2. Witkiewitz K, Litten RZ, Leggio L. Advances in the science and treatment of alcohol use disorder. *Sci Adv.* 2019;5(9):eaax4043. DOI: 10.1126/sciadv.aax4043. PMID: 31579824. PMID: PMC6760932.
3. Milic J, Glisic M, Voortman T, Borba LP, Asllanaj E, Rojas LZ, et al. Menopause, ageing, and alcohol use disorders in women. *Maturitas.* 2018;111:100-9. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.03.006. PMID: 29673827.
4. Watson-Singleton NN, Florez IA, Clunie AM, Silverman AL, Dunn SE, Kaslow NJ. Psychosocial Mediators Between Intimate Partner Violence and Alcohol Abuse in Low-Income African American Women. *Violence Against Women.* 2020;26(9):915-34. DOI: 10.1177/1077801219850331. PMID: 31179866.
5. McCaul ME, Roach D, Hasin DS, Weisner C, Chang G, Sinha R. Alcohol and Women: A Brief Overview. *Alcohol Clin Exp Res.* 2019;43(5):774-9. DOI: 10.1111/acer.13985. PMID: 30779446. PMID: PMC6502688.
6. Hjartåker A, Meo MS, Weiderpass E. Alcohol and gynecological cancers: an overview. *Eur J Cancer Prev.* 2010;19(1):1-10. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e328333fb3a. PMID: 19926999.
7. Targher G, Rossini M, Lonardo A. Evidence that non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome are associated by necessity rather than chance: a novel hepatovarian axis? *Endocrine.* 2016;51(2):211-21. DOI: 10.1007/s12020-015-0640-8. PMID: 26024975.
8. Rohilla M, Singh P, Kaur J, Prasad GR, Jain V, Lal A. Uterine necrosis and lumbosacral-plexopathy following pelvic vessel embolization for postpartum haemorrhage: report of two cases and review of literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(4):819-23. DOI: 10.1007/s00404-014-3310-9. PMID: 24947325.
9. Nagykálnai T, Landherr L. Alkohol és emlőrák. Rövid áttekintés [Alcohol and breast cancer. A short survey]. *Magy Onkol.* 2018;62(1):68-71 PMID: 29570189. [In Hungarian].
10. Eng JW, Reed CB, Kokolus KM, Repasky EA. Housing temperature influences the pattern of heat shock protein induction in mice following mild whole body hyperthermia. *Int J Hyperthermia.* 2014;30(8):540-6. DOI: 10.3109/02656736.2014.981300. PMID: 25430986. PMID: PMC4340593.

11. Fernández-Solà J, Fatjó F, Sacanella E, Estruch R, Bosch X, Urbano-Márquez A, Nicolás JM. Evidence of apoptosis in alcoholic cardiomyopathy. *Hum Pathol.* 2006;37(8):1100-10. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.03.022. PMID: 16867874.
12. Ottria L, Candotto V, Cura F, Baggi L, Arcuri C, Nardone M, et al. HPV acting on E-cadherin, P53 and P16: Literature review. *Journal of Biol Reg and Homeostat Ag.* 2018;32(2(1):73-9. Available from: https://www.researchgate.net/publication/323318173_HPV_acting_on_E-cadherin_P53_and_P16_Literature_review
13. Lytvynenko M, Bondarenko A, Gargin V. The effect of alcohol on ovarian state in HIV-infected women. *Azerbaijan Med J.* 2021;(1):61-8. DOI: 10.34921/amj.2021.1.008.
14. Lytvynenko M, Bocharova T, Zhelezniakova N, Narbutova T, Gargin V. Cervical transformation in alcohol abuse patients. *Georgian Med News.* 2017;(271):12-7. PMID: 29099694.
15. Lytvynenko M, Shkolnikov V, Bocharova T, Sychova L, Gargin V. Peculiarities of proliferative activity of cervical squamous cancer in HIV infection. *Georgian Med News.* 2017;(270):10-5. PMID: 28972476.
16. Gargin V, Radutny R, Titova G, Bibik D, Kirichenko A, Bazhenov O. Application of the computer vision system for evaluation of pathomorphological images. 2020 IEEE 40th International Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO). Proceedings. 2020;469-73. DOI: 10.1109/ELNANO50318.2020.9088898.

Lytvynenko M.V.

INFLUENCE OF ALCOHOL ABUSE ON THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CONDITION OF THE UTERINE TUBES IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Women's health is always the focus of physicians and society. Some physiological features of women's anatomy and physiology determine their specific response to chronic alcohol intoxication, which is better studied for the ovaries, uterus and mammary glands. The study was conducted to examine the effect of excessive long-term alcohol abuse by women of reproductive age on the structural and functional state of their fallopian tubes. The study was based on sectional material from 25 women with chronic alcohol intoxication, with alcoholic cirrhosis of the liver, but without other existing comorbidities. Possible destructive-sclerotic changes of the fallopian tubes were studied. It was found that in such women the ampullary section of the fallopian tube is significantly shorter by 7.55%. At the same time, there is also a decrease in the outer diameter in the area of the transition of the isthmus to the ampullary department by 17.62% and a narrowing of the lumen area of the ampullary department by 13.14%. Sclerotic-destructive changes were found in the epithelium and in the muscular layer of the fallopian tube. The relative amount of connective tissue in women of the study group was higher than in women in the control group by about 4 times. Immunohistochemical examination of samples of uterine tube section material was also performed, during which signs of stress adjustment of the fallopian tube under the influence of chronic alcohol intoxication and markers of apoptosis, increased p53 protein activity in the study group (this protein acts as a transcription factor and regulates cells). The study concluded that chronic alcoholism can certainly be a factor that causes a number of pronounced, profound, and sometimes irreversible changes in the structure of the fallopian tubes.

Keywords: *chronic alcoholism, morphofunctional consequences of intoxication, morphometry, immunohistochemistry.*

Литвиненко М.В.

ВЛИЯНИЕ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЕМ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МАТОЧНЫХ ТРУБ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Исследовали влияние чрезмерного длительного злоупотребления алкоголем на структурно-функциональное состояние маточных труб у женщин репродуктивного возраста. Под исследование попал секционный материал 50 человек женского пола репродуктивного возраста от 20 до 40 лет (средний возраст составил 32,7 года). Основную группу составил секционный материал, отобранный у 25 человек женского пола с признаками хронической алкогольной интоксикации (в основном наблюдался алкогольный цирроз печени). В группу сравнения был включен секционный материал, полученный от 25 человек женского пола без имеющейся сопутствующей патологии репродуктивных органов и каких-либо признаков алкогольной интоксикации. При исследовании секционного материала группы пациенток, страдавших хроническим алкоголизмом, выявлено, что ампулярный отдел маточной трубы достоверно короче на 7,55 %. При этом наблюдалось уменьшение наружного диаметра в участке перехода перешейка в ампулярный отдел на 17,62 % и сужение площади просвета ампулярного отдела на 13,14 %. Установили, что хронический алкоголизм может быть фактором, вызывающим ряд выраженных, глубоких, а иногда и необратимых изменений, касающихся строения маточных труб.

Ключевые слова: хронический алкоголизм, морфофункциональные последствия интоксикации, морфометрия, иммуногистохимия.

Відомості про автора

Литвиненко Маріана Валеріївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 65000, м. Одеса, Валіховський провулок, 2, ОНМУ.

E-mail: lytvynenko_marianna@ukr.net

ORCID: 0000-0001-9594-3412.