

На правах рукописи

КАРДАНОВА ВИКТОРИЯ ВЛАДИМИРОВНА

**Генетические детерминанты прогнозирования течения болезни при
сочетании миомы матки и аденомиоза**

14.01.01-акушерство и гинекология

Автореферат

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**



005541411

28 НОЯ 2013

**Москва
2013**

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»

Научные руководители:

- профессор кафедры акушерства
и гинекологии с курсом перинатологии
ФГБОУ ВПО РУДН,
д.м.н., профессор **И.М.Ордянец**
- заведующий кафедрой медико – биологических
дисциплин медицинского факультета
ФГАОУ ВПО БГНИУ,
д.м.н., профессор **М.И.Чурносов**

Официальные оппоненты:

- профессор кафедры акушерства
и гинекологии РГМУ им. Н.И. Пирогова,
д.м.н., профессор **С.В. Штыров**
- заведующий кафедрой акушерства
и гинекологии ФГОУ ДПО ИПК ФМБА России,
д.м.н., профессор **С.А. Леваков**

Ведущая организация:

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава РФ

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2013г в ____ часов
на заседании диссертационного совета Д.212.203.01 в ФГБОУ ВПО
«Российский университет дружбы народов» по адресу: 117333, г.Москва,
ул.Фотиевой,6.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке
Российского университета дружбы народов (117198, г.Москва, ул. Миклухо-
Маклая,6)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2013г

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

И.М. Ордянец

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

Миома матки и аденомиоз относятся к наиболее распространенным гинекологическим заболеваниям, причем многие авторы отмечают высокую частоту сочетания этих болезней и данное сочетание не случайно, а обусловлено общими молекулярными звеньями патогенеза. Миомой матки страдают 25-30% женщин старше 35 лет, а в последние годы заболевание все чаще обнаруживается в более молодом возрасте (Смирнова Т.А., 2008; Линде В.А., 2010). Наряду с тенденцией к «омоложению» контингента заболевших, привлекает внимание и рост заболевания миомой матки в постменопаузальном периоде (Дикарева Л.В., Шварев Е.Г., 2008). Частота эндометриоза варьирует от 12 до 50% у женщин репродуктивного возраста (Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., 2011), а в сочетании с миомой матки достигает 80% (Сидорова И.С., Унанян А.Л. и др., 2008).

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению этиопатогенеза так называемых «пролиферативных заболеваний», они продолжают оставаться наиболее частыми показаниями к оперативному лечению в гинекологической практике. По поводу миомы матки выполняется до 50-70% оперативных вмешательств в гинекологических стационарах, из которых 60,9-95,5% приходится на радикальные операции, в том числе у совсем юных женщин, не успевших реализовать свою репродуктивную функцию (Сидорова И.С., 2007; Алтухова О.Б., 2010).

Существующая в настоящее время гормональная терапия миомы матки и аденомиоза имеет ряд существенных недостатков. После прекращения гормонального лечения у большинства пациенток происходит рецидив клинической симптоматики. Заслуживает также внимания выраженность побочных эффектов и большое число противопоказаний к гормональной терапии. Поэтому актуальной задачей гинекологии является органосохраняющее лечение больных миомой матки и аденомиозом.

В последнее время все больше исследований направлено на выявление роли генетических факторов в развитии миомы матки и аденомиоза. Одним из направлений является изучение ассоциаций генетических полиморфизмов, которые могут быть вовлечены в патогенез заболевания. Согласно материалам работы William H. et al., опубликованной в 2007г в журнале «Fertility and Sterility», в формировании миомы матки может быть задействовано более чем 100 генов, многие из которых участвуют в регуляции клеточного роста, дифференцировки, пролиферации. Клинико-генетические работы, направленные на изучение молекулярно-генетических аспектов миомы матки в России немногочисленны и затрагивают в основном гены HLA-системы, факторов роста и ангиогенеза (Егорова О.В. и др., 2007), интегринов (Ордянец И.М., 2007; Прудникова Н.Ю., 2008; Полина М.Л., 2008), каталитической субъединицы теломеразы (Адамьян Л.В. и др., 2007), ферментов биотрансформации (Егорова О.В. и др., 2007) и хемокинов (Кулагина Л.В. и др., 2007). Изучению генетических основ

эндометриоза посвящен ряд работ (Баранов В.С. и др., 2009; Сухих Г.Т. и др., 2009; Chae S.J., 2008; Dun E.C. et al., 2010; Lakshmi K. V. et al., 2010).

В последние годы при рассмотрении механизмов формирования миомы матки и эндометриоза внимание многих исследователей привлечено к изучению процесса пролиферации и апоптоза-новому виду гибели клеток путем включения специальной генетической программы самоуничтожения. Регулирование апоптоза на генно-молекулярном уровне позволяет сохранять генетически запрограммированное для каждой ткани постоянство числа клеток на протяжении жизни человека. Индукторами апоптоза являются факторы некроза опухоли и их рецепторы, которые способны оказывать цитоксическое воздействие на опухолевые клетки *in vivo*, а также вызывать геморрагический некроз не повреждая при этом здоровые клетки. Некоторые исследователи показали в своих работах связь данных цитокинов с риском возникновения миомы матки и эндометриоза (Кулагина Н.В., 2008; Алтухова О.Б., 2010; Конева О.А., 2011; Chae S.J. et al., 2008).

Одним из генов - кандидатов формирования миомы матки являются гены, кодирующие рецепторы стероидных гормонов, оказывающие влияние на процессы пролиферации. Усиление процессов пролиферации и непосредственное генотоксическое действие эстрогенов является важным патогенетическим звеном в онкогенезе, развитии первичной опухоли, дальнейшей опухолевой прогрессии. Вместе с тем, локальный синтез эстрогенов в миоматозном узле может поддерживать его рост независимо от яичниковых гормонов, т.е. обеспечивать своего рода автономность миоматозного узла (Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М., 2012). Некоторые ученые в своих работах показали связь гена эстрогенового рецептора альфа с риском возникновения миомы матки и аденомиоза (Егорова О.В., 2007; Hsieh Y.-Y. et al., 2007; Feng Y. et al., 2013). Однако работы других исследователей не выявили достоверной связи эстрогеновых рецепторов с риском формирования миомы матки (Massart F. et al., 2003; Denschlag D. et al., 2006; Li Y. et al., 2012).

Таким образом, роль эстрогенового рецептора альфа и цитокинов в патогенезе развития миомы матки и эндометриоза до конца не ясна. Полученные результаты разными исследователями немногочисленны, противоречивы и не дают однозначного ответа о роли стероидных гормонов и цитокинов в патогенезе заболевания. Не определены факторы, способствующие быстрому и множественному росту миоматозных узлов. Поэтому дальнейшие исследования этих генетических маркеров позволяют: выявить генетическую предрасположенность, уточнить системные механизмы, определяющие развитие заболевания, возможность прогнозирования быстрых темпов роста опухоли и разработать новые подходы к лечению больных.

Цель исследования: улучшить репродуктивное здоровье и качество жизни женщин с миомой матки и аденомиозом.

Задачи исследования:

- установить распространенность миомы матки и аденомиоза в различных возрастных группах;
- выявить клинически значимые факторы риска развития миомы матки и аденомиоза;
- определить прогностическую значимость генетических факторов в развитии миомы матки и ее сочетании с аденомиозом;
- оценить степень ассоциации генетических маркеров с риском развития миомы матки и аденомиоза;
- разработать наиболее значимые клинико-лабораторные критерии прогнозирования и ранней диагностики сочетания миомы матки и аденомиоза.

Научная новизна.

Комплексный молекулярно-генетический анализ полиморфизмов гена эстрогенового рецептора альфа, лимфотоксина альфа, фактора некроза опухоли альфа и рецептора фактора некроза опухоли I и II типов доказал связь генных вариантов AA, AG, GG полиморфизма +36 A/G рецептора фактора некроза опухоли 1-го типа и GG полиморфизма +250 G/A лимфотоксина альфа с риском развития миомы матки и аденомиоза. Определены взаимосвязи генотипов TT, CC (-397 T/C), GG (-351 A/G) ESR α , GA (+250 G/A) Lta, GA (-308 G/A) TNF α , AG (+36 A/G) TNFR1 и 2/2 (-322VNTR) TNFR2 с характером поражения матки миоматозными узлами, темпами роста опухоли, локализацией узлов. В результате проведенного исследования установлена распространенность миомы матки и аденомиоза в различных возрастных группах. Установлено, что каждая третья пациентка с миомой и аденомиозом была в позднем репродуктивном возрасте (46-48 лет). Выявлены клинически значимые факторы риска развития данных заболеваний: поздний репродуктивный возраст, раннее начало половой жизни, многочисленные аборт, наследственная отягощенность, неприятие современных¹ гормональных методов контрацепции с многократным использованием ВМК, высокая частота перенесенных воспалительных заболеваний гениталий, метаболические нарушения, сердечно-сосудистые заболевания и заболевания желудочно-кишечного тракта.

Практическая значимость работы.

На основании генотипирования функциональных аллелей гена эстрогенового рецептора α (ESR α), лимфотоксина α (Lta), полиморфных маркеров генов фактора некроза опухоли α (-308 G/A TNF α), рецептора фактора некроза опухоли 1-го типа (+36 A/G TNFR1), рецептора фактора некроза опухоли 2-го типа (-322 VNTR TNFR2) разработан

дифференцированный подход к тактике консервативного и оперативного лечения. Определенные в работе генетические маркеры формирования миоматозных узлов больших размеров с быстрыми темпами роста могут быть использованы в практической медицине при определении индивидуальной тактики ведения больных с миомой матки, а также ее сочетанием с внутренним эндометриозом тела матки.

Апробация работы, внедрение результатов исследования в практику и личный вклад автора.

Данная работа проведена в рамках основного направления научной деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях», № гос. Регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712.

Результаты исследований внедрены в практическую работу гинекологического отделения ГKB №12, г. Москвы.

Клинические исследования, анализ и интерпретация данных проведены автором самостоятельно. Все научные результаты, представленные в работе, автором получены лично. По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 4 по перечню ВАК.

Результаты исследований доложены на II Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: казанские чтения. Здоровье женщины-здоровье нации» и Научно-деловой программы «Главврач XXI века», (Казань, 24-26 ноября 2011г); V Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», (Сочи, 8-11 сентября 2012г); I Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России. Уральские чтения», (Екатеринбург, 10-12 апреля 2013г).

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации доложены на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГБОУ ВПО РУДН (2013).

Положения, выносимые на защиту:

1. Пациентки с генотипами GG, GA, AA полиморфизма +36 A/G рецептора фактора некроза опухоли 1-го типа и GG полиморфизма +250 G/A лимфотоксина α являются группой риска по развитию миомы матки и аденомиоза.
2. Факторами риска развития миомы матки и аденомиоза являются многочисленные перенесенные и сопутствующие гинекологические (генотипы AA, GG (-351 A/G), CC (-397 T/C) ESR α , AG (+36 A/G) TNFR1, генотип -308 GA TNF α , +250 GA Lt α) и экстрагенитальные (генотипы -351 AG, TT и TC (-397 TC) ESR α , -308 GG TNF α , +250 AA Lt α , 2/2 -322 VNTR TNFR2) заболевания, раннее начало половой жизни, многочисленные аборт, наследственная отягощенность,

неприятие современных гормональных методов контрацепции, многократное использование ВМК, обуславливающих рост соматических мутаций клеток и нарушение экспрессии генов.

3. Молекулярно-генетическими механизмами развития миомы матки и аденомиоза являются нарушения в регуляции процессов апоптоза, ангиогенеза и пролиферации, контролирующиеся с помощью рецепторов факторов некроза опухоли и эстрогеновых рецепторов альфа. Миома матки и аденомиоз оказывают друг на друга взаимостимулирующее влияние: низкий уровень апоптоза в очагах аденомиоза стимулирует развитие миоматозных узлов - миоматозные узлы, отличающиеся низким уровнем апоптоза создают благоприятные условия для активной пролиферации эндометриальных клеток.
4. Разработанный на основе генотипирования полиморфных маркеров генов эстрогенового рецептора альфа и факторов некроза опухоли алгоритм прогнозирования размеров, темпов роста миоматозных узлов, и их рецидивов позволяет определить тактику консервативного или оперативного лечения (органосохраняющих операций).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Контингент и методы исследования.

В соответствии с целью и задачами исследования изучено репродуктивное здоровье 200 женщин в возрасте от 18 до 48 лет, из них: 64 с миомой матки (I группа), 33 - с миомой матки в сочетании с аденомиозом (II группа) и 103 - без миомы матки и аденомиоза, контрольная (III) группа.

Критерии включения: наличие миомы матки и аденомиоза, верифицированных эхографически, гистероскопически и/или гистологически. *Критерии исключения:* беременность, злокачественные заболевания женских половых органов.

Все клинические исследования проводились с информированного согласия пациенток на использование материалов лечебно-диагностических мероприятий, проводимых за период госпитализации и после, связанной с заболеванием, для научно-исследовательских целей.

Сбор анамнеза осуществлялся по специально разработанной нами анкете-опроснику, содержащей 98 пунктов. Клинические методы исследования включали: общий осмотр по органам и системам, анализ гинекологического статуса. Выявляли жалобы пациенток, время возникновения заболевания, выясняли динамику прогрессирования заболевания до поступления в стационар, а также анализировали характер, особенности, длительность и эффективность ранее проводившегося лечения (консервативного и оперативного), если оно имело место. Изучение анамнестических данных базировалось на уточнении: семейной предрасположенности к гинекологическим, маммологическим и онкологическим заболеваниям; перенесенных и сопутствующих

экстрагенитальных и гинекологических заболеваний. При сборе анамнеза обращали внимание на установление возраста менархе, на характер, регулярность и продолжительность менструального цикла, а также на наличие расстройств менструации. Проводился анализ возраста начала половой жизни, методов контрацепции, продолжительности их применения и осложнения. Репродуктивная функция оценивалась по числу беременностей, течению, исходу для матери и плода. Экстрагенитальные заболевания выявлялись в результате комплекса клинических, лабораторных и функциональных исследований по специально разработанной программе.

Комплекс лабораторных и инструментальных исследований включал: ультразвуковое исследование органов малого таза, аспирационную биопсию эндометрия, гистероскопию, раздельное диагностическое выскабливание слизистой цервикального канала и слизистой матки с последующим гистологическим исследованием полученного соскоба (по показаниям), генотипирование шести молекулярно-генетических маркеров (полиморфизмов -351A/G и -397 T/C гена ESR α , полиморфных маркеров генов фактора некроза опухоли α , рецептора фактора некроза опухоли 1-го и 2-го типов и лимфотоксина α).

Типирование молекулярно-генетических маркеров осуществлялось в лаборатории «Молекулярной генетики человека» медицинского факультета ФГАОУ ВПО «Белгородского государственного национального исследовательского университета» (НИУ БелГУ). Материалом для исследования послужила венозная кровь в объеме 8-9 мл, взятая из локтевой вены пробанда. Забор венозной крови производили в пробирки с консервантом, содержащим 0,5 М раствор ЭДТА (pH=8.0). Анализ всех локусов осуществлялся методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК. ПЦР локусов проводилась на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad) для ПЦР в режиме real time с использованием готовых наборов реагентов производства ФГУП «ГосНИИ генетика».

Ультразвуковое исследование осуществлялось на аппарате Aloka SSD-1400 с использованием конвексного и вагинального датчиков с частотой 3,5 и 7,5 МГц. Выявлялись миоматозные узлы, их экоструктура, количество, размеры и локализация. Ультразвуковое сканирование дополнялось исследованием пери- и интранодулярного кровотока для уточнения морфотипа опухоли.

Гистероскопию проводили операционным гистероскопом фирмы «Storz» (Германия) с постоянным орошением полости матки стерильным раствором 0,9% хлористого натрия, поступающего под давлением 40-50 мм рт ст. Для исследования операционного материала был использован гистоморфологический метод.

Гистологическому исследованию подвергался операционный материал после раздельного диагностического выскабливания слизистой полости матки и цервикального канала, после аспирационной биопсии эндометрия, а также операционный материал, полученный при удалении миоматозных

узлов во время консервативной миомэктомии, при удалении матки и придатков. Проводку материала и приготовление парафиновых блоков осуществляли по стандартной схеме. Гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином. После предварительного исследования полученных препаратов приступали к морфологическому их изучению с помощью световой микроскопии по общепринятой методике.

Статистическая обработка полученных результатов производилась с помощью пакета статистических программ Statistica v.6.0. и программы Microsoft Office Excel 2007. С целью оценки соответствия наблюдаемого распределения ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга, использовали критерий χ . При изучении взаимосвязей генетических полиморфизмов с количественными признаками в начале оценивали характер распределения исследуемых признаков с использованием критерия Шапиро-Уилка. Последующий статистический анализ проводили в соответствии с характером распределения исследуемых количественных признаков. При нормальном распределении признака для его описания использовали среднее арифметическое значение и ошибку среднего арифметического значения, а для сравнительного анализа - критерий Стьюдента. При несоответствии закону нормального распределения для описания признака применяли медиану (М) и интерквартильный размах (Q25-Q75), а для сравнительного анализа - критерий Манна-Уитни.

Работа была выполнена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, руководимой Заслуженным деятелем науки РФ, Академиком МАН ВШ, профессором В.Е. Радзинским (клиническая база - гинекологическое отделение ГКБ N12 г. Москвы).

Результаты исследования и их обсуждения.

Все обследованные женщины вошли в возрастную категорию от 18 до 48 лет. Средний возраст пациенток с миомой матки (I группа) составил $40,1 \pm 0,8$ лет и с миомой матки в сочетании с аденомиозом (II группа) - $43 \pm 0,9$ лет. Т.е., каждая третья пациентка с миомой матки и аденомиозом была в позднем репродуктивном возрасте (46-48 лет). Средний возраст женщин в контрольной группе (III группа) составил $30,5 \pm 0,6$ лет ($p < 0,05$).

Нами выявлена высокая частота наследственного «груза» (учитывали женщин, у которых родственники 1-2-й степени родства по материнской линии имели миому матки) в отношении миомы матки. Каждая вторая женщина с миомой матки, а также с ее сочетанием с аденомиозом имелаотягощенную наследственность по данному заболеванию. В контрольной группеотягощенная наследственность встречалась в 5 раз реже.

Анализ характеристик менструального цикла показал, что для женщин в контрольной группе средний возраст наступления менархе был более ранним ($12,4 \pm 0,1$ лет и $13,6 \pm 0,2$ лет соответственно), а более длительные менструации отмечались у женщин, имеющих сочетание миомы матки и аденомиоза.

Оценивая возраст начала половой жизни и репродуктивную функцию обследованных женщин отмечена тенденция к увеличению в 2 раза частоты выявления миомы матки и аденомиоза у женщин с ранним началом половой жизни (до 18 лет), а также имеющих большое количество искусственных абортов (3 и более в анамнезе).

Наибольшей популярностью среди обследуемого контингента пользовалась внутриматочная и барьерная контрацепция. ВМК как средство от нежелательной беременности в 4-5 раз чаще применялось у пациенток с миомой матки – 18(28,1%), а также у пациенток, имеющих миому матки в сочетании с аденомиозом – 6(18,2%), по сравнению с женщинами из контрольной группы – 5(4,9%). Барьерную контрацепцию использовала каждая третья женщина во II и III группе и каждая четвертая в I группе. Обращает на себя внимание низкая частота применения оральных контрацептивов. Использованию гормональной контрацепции отдавали предпочтение в основном представительницы контрольной группы – 20(19,4%). По этим показателям они превосходят I группу исследования в 3 раза – 4(6,3%). Во II группе гормональная контрацепция не применялась. Таким образом, низкая частота применения гормональной контрацепции в репродуктивном периоде и многократное использование ВМК свидетельствует о нерациональном контрацептивном поведении.

Самыми часто встречаемыми экстрагенитальными заболеваниями в исследуемых группах были заболевания желудочно-кишечного тракта, гипертоническая болезнь и нарушение жирового обмена. Гипертоническая болезнь выявлялась у каждой четвертой пациентки с миомой матки (I группа) и у каждой пятой женщины с миомой матки и аденомиозом (II группа). В то же время у женщин из контрольной группы (III группа) ГБ встречалась крайне редко. В момент обследования среди женщин с миомой матки, а также при ее сочетании с аденомиозом в 2-3 раза чаще выявлена избыточная масса тела по сравнению с контрольной группой. На заболевания желудочно-кишечного тракта, такие как хронический гастрит и панкреатит в анамнезе, указывала каждая 5-я пациентка из I и каждая 4-я из II группы.

При анализе перенесенных и сопутствующих гинекологических заболеваний выявлена высокая частота встречаемости гиперпластических процессов эндометрия, особенно у пациенток с миомой матки и аденомиозом – у 26 (78,8%), в группе с миомой матки – у 17 (26,6%), в группе контроля гиперпластические процессы вообще не встречались. Обращает на себя внимание тот факт, что во II группе исследования с одинаковой частотой обнаруживались полипы эндометрия 15(45,5%) и простая гиперплазия эндометрия 15 (45,5%), в то время как в I группе гиперплазия встречалась в 1,5 раза чаще чем полипы эндометрия. Высокая частота встречаемости гиперплазии и полипов эндометрия у пациенток с миомой матки, а также ее сочетанием с аденомиозом может свидетельствовать об имеющихся общих патогенетических механизмах.

Хронический эндометрит в 2 раза чаще выявлялся у пациенток I и II группы по сравнению с III группой. Кисты яичников во II группе исследования встречались у каждой 4-ой женщины, несколько реже в I группе (у каждой 6-ой пациентки) и довольно редко в группе контроля. Выявлена высокая частота встречаемости фоновых заболеваний шейки матки в группе с миомой матки (I группа) и ее сочетанием с аденомиозом (II группа): 27 (42,2%) и 19 (57,6%) соответственно. По этим показателям они в 2-3 раза превосходят пациенток из группы контроля. Наружный генитальный эндометриоз встречался у каждой 5-ой пациентки, имеющей миому матки в сочетании с аденомиозом, что в 2 раза превосходит показатели I группы исследования.

Каждая третья женщина из II группы имела фиброзно-кистозную мастопатию. В I группе фиброзно-кистозной мастопатией (ФКМ) страдала каждая шестая пациентка. Достоверно реже (в 2-3 раза) заболевания молочных желез наблюдались в контрольной (III) группе.

Таким образом, факторами риска развития и рецидивирования миомы матки и аденомиоза являются: поздний репродуктивный возраст, раннее начало половой жизни, многочисленные аборт, наследственная отягощенность, неприятие современных гормональных методов контрацепции с многократным использованием ВМК, высокая частота перенесенных воспалительных заболеваний гениталий, метаболические нарушения, заболевания сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта.

Ретроспективная оценка клинических показателей в сопоставлении с результатами генетических исследований позволила выявить рост соматических мутаций клеток и нарушение экспрессии генов – индукторов и ингибиторов апоптоза и клеточной пролиферации.

Сравнительный анализ генетических полиморфизмов в зависимости от наличия наследственной отягощенности в анамнезе свидетельствует о том, что все изученные нами генетические полиморфизмы, а особенно генотипы TT (-397 T/C), AA и GG (-351 A/G), +250 AA и +250 AG (+250 G/A Lta), -308GG, +36 AA играют важную роль в формировании миоматозных узлов в матке у женщин с наследственной отягощенностью по данной патологии.

Почти все носители гетеро и гомозиготных генотипов в I и II группах имели избыточную массу тела. Вышеперечисленные данные позволяют предположить, что генетические полиморфизмы +250AA, +250 GG (гена Lta), -308 GG (гена TNFα), а также гомозиготный полиморфизм 2/2 (гена VNTR) ассоциированы с риском развития метаболического синдрома.

Проведенный анализ структуры сопутствующей и перенесенной экстрагенитальной и гинекологической заболеваемости в зависимости от генетической принадлежности (табл.1) выявил различия в распределении генотипов изученных полиморфизмов. Гомозиготные генотипы GG (-351 A/G), CC (-397 T/C) эстрогенового рецептора α и GG (+36 A/G) рецептора фактора некроза опухоли 1-го типа, а также гетерозиготные генотипы GA

(+250 A/G) лимфотоксина α , GA (-308 G/A) фактора некроза опухоли α , AG (+36 A/G) рецептора фактора некроза опухоли 1-го типа часто встречаются у женщин с сопутствующими гинекологическими заболеваниями (особенно при гиперпластических процессах эндометрия и хроническом эндометрите) как в группе с миомой матки, так и при ее сочетании с аденомиозом.

Таблица 1

Генетические полиморфизмы, ассоциированные с риском развития сопутствующих экстрагенитальных и гинекологических заболеваний

гинекологические заболевания	I
гиперпластические процессы эндометрия	GG (-351 A/G), AG (-351 A/G), TT (-397 T/C), CT (-397 T/C), GG (-308 G/A), GA (-308 G/A), AA (+250 A/G), AA (+36 A/G), AG (+36 A/G) и GG (+36 A/G), 2/2 (-322 VNTR)
хронический эндометрит	AA (-351 A/G), (-351 TT (-397 T/C), GA (-308 G/A), GA (+250 A/G), GG (+36 A/G)
кисты яичников	AA (-351 A/G), AG (-351 A/G), CT (-397 T/C), GA (+250 A/G), AG (+36 A/G)
ФКМ	GG (-351 A/G), TT (-397 T/C), CC (-397 T/C), AA (+36 A/G), AG (+36 A/G) и GG (+36 A/G)
экстрагенитальные заболевания	генетические маркеры
гипертоническая болезнь	AG (-351 A/G), GG (-308 G/A), AA (+250 A/G), GG (+250 A/G), 2/1 (-322 VNTR)
заболевания ЖКТ	AA (-351 A/G), AG (-351 A/G), TT (-397 T/C), CT (-397 T/C), 2/1 (-322 VNTR)
метаболический синдром	AA (+250 A/G), GG (+250 A/G), GG (-308 G/A), 2/2 (-322 VNTR)

Вместе с тем, выявленные нами вышеперечисленные генотипы отсутствуют при наиболее часто встречаемых у женщин с миомой матки и аденомиозом экстрагенитальных заболеваниях, что позволяет их считать факторами риска развития миомы матки и аденомиоза. Генотипы AA и AG (-351 A/G), TT и CT (-397 T/C) эстрогенового рецептора α , GG (-308 G/A) фактора некроза опухоли α , AA (+250 A/G) лимфотоксина α и 2/2 (-322 VNTR) рецептора фактора некроза опухоли 2-го типа встречались у пациенток с экстрагенитальными и гинекологическими заболеваниями, что позволяет исключить их как факторы риска развития миомы матки и аденомиоза.

Таким образом, выявленные у каждой второй пациентки с миомой матки и аденомиозом перенесенные и сопутствующие экстрагенитальные (гипертоническая болезнь, нарушение жирового обмена, заболевания ЖКТ) и гинекологические заболевания (хронический эндометрит, гиперпластические процессы, кисты яичников, ФКМ), возможно связаны с накоплением факторов соматической мутации клеток, что, по-видимому, снижает не только иммунологическую и противоопухолевую защиту, но и повышает

риск возникновения активных пролиферативных процессов и опухолевой трансформации клеток.

Для уточнения диагноза до операции всем пациенткам проводили ультразвуковое исследование органов малого таза с цветовым доплеровским картированием, гистероскопию, морфологическое исследование соскоба эндометрия. Клинико-статистический анализ показал, что для большинства обследованных женщин ведущими жалобами явились нарушения менструального цикла и болевой симптом. Так на нарушения менструального цикла указывало больше половины пациенток с миомой матки [в I - 44 (68,8%)] и 23 (69,7%) во II группе исследования, что превосходило показатели контрольной группы - 18(17,5%) в 4 раза. Гиперполименореей страдала каждая вторая женщина из I и II группы. Каждая третья пациентка с миомой матки, а также каждая пятая с миомой и аденомиозом - мено- и метроррагией. Дисменорея в 1,5 раза чаще наблюдалась при миоме матки и аденомиозе, чем при миоме. Среди женщин контрольной группы таких нарушений менструального цикла не было. Боли внизу живота беспокоили каждую вторую пациентку в I и II группе. Анемия легкой степени и дизурические расстройства отмечались у каждой третьей пациентки с миомой матки и у каждой четвертой женщины, имеющей лейомиому в сочетании с аденомиозом. Представительницы контрольной группы вышеперечисленными жалобами не страдали.

Характер поражения матки миоматозными узлами оценивался через размеры и объем матки, отдельно определяли размеры миоматозных узлов, их локализацию, количество и характер роста. Объем матки рассчитывался по стандартной формуле (Brunn J.,1081). $V = (\text{длина} \times \text{ширина} \times \text{передне-задний}) \times 0,457$. Полученные результаты показали, что у пациенток I и II группы исследования средние размеры и объем матки были 12 и более недель беременности.

При анализе эхографических характеристик миоматозных узлов установлено, что чаще всего встречалась субсерозно-интерстициальная локализация миоматозных узлов (у каждой второй пациентки в I группе и у каждой третьей во II группе). Смешанная локализация миоматозных узлов наблюдалась у каждой четвертой пациентки с миомой матки и аденомиозом, что в 1,5 раза чаще, чем у пациенток с миомой матки в I группе. На третьем месте субсерозная локализация миоматозных узлов: у 14(21,9%)- в I группе, у 5 (15,2%) женщин во II группе исследования. Интерстициальные миоматозные узлы были обнаружены у каждой 8-ой женщины с миомой матки, что в 2 раза реже, чем при сочетании миомы матки и аденомиоза. Интрамурально-субмукозные и субмукозные узлы редко встречались как у пациенток с миомой матки, так и при сочетании миомы матки с аденомиозом. Расположение миоматозных узлов было неоднородным: во II группе исследования больше половины пациенток 20(60,6%) имели множественную миому матки. Одиночные миоматозные узлы чаще выявлялись у пациенток I группы 36 (56,3%).

При анализе размеров миоматозных узлов оказалось, что больше половины пациенток с миомой матки в I группе 35 (54,7%) имели миоматозные узлы больших размеров (более 3 см). У каждой второй женщины из II группы исследования 15 (45,5%) также встречались опухоли больших размеров. Средние размеры миоматозных узлов примерно с одинаковой частотой встречались в обеих группах (19 (29,7%) - в I группе и 12 (36,4%) - во II группе). В 2-3 раза реже в обеих группах исследования встречались узлы небольших размеров (до 2 см). Также следует отметить, что каждая третья больная с миомой матки и каждая четвертая женщина, имеющая миому матки в сочетании с аденомиозом, имела быстрые темпы роста миоматозных узлов (более 4 нед за год). И только у 11 (17,2%) женщин в I группе и у 9 (27,3%) женщин во II группе миоматозные узлы не увеличивались в размере. Показаниями к операции явились выраженные клинические проявления миомы матки и аденомиоза, хроническая анемия – 37 (38,1%), быстрый рост миоматозных узлов - 29 (30%), а также нарушение питания миоматозного узла - 25 (25,8%).

При анализе структуры оперативных вмешательств обращает на себя внимание высокая частота экстирпации матки в обеих группах исследования [у 22 (34,4%) пациенток в I группе и у 11 (33,3%) во II группе], т.е. каждая третья женщина подвергалась радикальному оперативному вмешательству в виде гистерэктомии. В I группе органосохраняющему оперативному лечению (консервативной миомэктомии) подвергалась каждая вторая пациентка, что в 2 раза превосходит показатели у женщин, имеющих миому матки с аденомиозом во II группе.

В результате проведенного гистологического исследования операционного материала (73 образца) мы выявили, что у 52 (71,2%) женщин узлы имели строение лейомиом, у 28 (28,8%) узлы строения лейомиомы в сочетании с железисто-стромальным эндометриозом. Из 52 больных с лейомиомой у 10 (19,2%) пациенток были обнаружены железисто-фиброзные полипы эндометрия (у каждой пятой) и у 15 (28,9%) железисто-кистозная гиперплазия эндометрия (у каждой третьей). В операционных образцах с лейомиомой и внутренним эндометриозом у 5 (17,9%) пациенток встречались железисто-фиброзные полипы эндометрия, у 6 (21,4%) железисто-кистозная гиперплазия эндометрия и у 2 (7,1%) - сочетание полипов с гиперплазией эндометрия.

До настоящего времени не известно, почему клетки эндометрия, проникнув в толщу миометрия или за пределы матки, не только сохраняют необычайно высокую выживаемость, но и функциональную активность, способность к пролиферации, гиперплазии, а быстрое увеличение миоматозных узлов не сопровождается повышением митотической активности клеток.

С целью решения этих вопросов нами были изучены процессы пролиферации и апоптоза (программированной клеточной смерти) с помощью 4 интегринов-индукторов апоптоза и полиморфизмов

эстрогенового рецептора альфа. Генетический анализ был направлен на изучение ассоциаций полиморфных маркеров генов эстрогенового рецептора альфа, фактора некроза опухоли альфа (-308 G/A TNF α), лимфотоксина альфа (+250 A/G Lta), рецептора фактора некроза опухоли 1-го типа (+36 A/G TNFR1), рецептора фактора некроза опухоли 2-го типа (-322 VNTR TNFR2) у пациенток с миомой матки и аденомиозом. Результаты исследования показали, что для всех рассмотренных маркеров в популяционной выборке и для большинства маркеров в группе больных миомой матки и аденомиозом эмпирическое распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Среди обследованных нами женщин контрольной группы частота носительства генотипов CC (-397 T/C) и GG (-351 A/G) ESR α была в 1,6 раза выше, а генотипа - 397 TT почти в 2 раза и генотипа -308 GA в 1,4 раз ниже, чем среднепопуляционная.

Межгрупповые различия частот встречаемости генотипов изученных полиморфизмов представлены на рис.1. При сравнительном анализе распределения частот генотипов полиморфизмов -397 T/C и -351 A/G ESR α между группами выявлено, что частота встречаемости гомозиготного генотипа GG полиморфизма (-351 A/G) ESR α была в 1,5-2 раза ниже у пациенток имеющих миому матки в сочетании с аденомиозом по сравнению с женщинами с миомой матки и контрольной группой. В распределении частот других генотипов (AA, AG) полиморфизма (-351 A/G) и (CT, CC, TT) полиморфизма -397 T/C достоверных различий не выявлено.

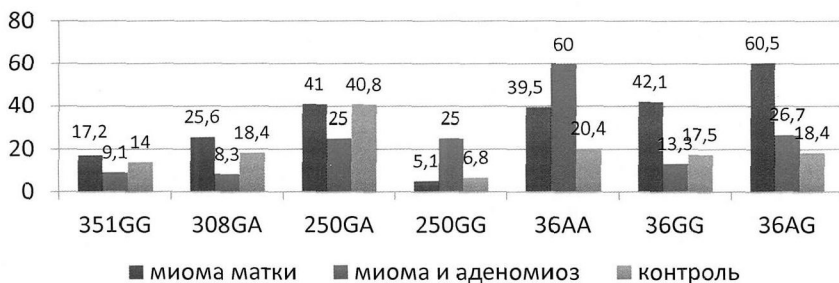


Рис.1 Межгрупповые различия изученных полиморфизмов, %

Анализ частот генотипов полиморфных маркеров -308 G/A TNF α , +250 A/G Lta показал, что гетерозиготные генотипы -308 GA и +250 GA в 1,5-3 раза реже встречались у пациенток с миомой матки и аденомиозом (II группа) по сравнению с миомой матки (I группа) и контрольной (III группа), а генотип +250 GG в 4-5 раз чаще встречался у пациенток, имеющих миому матки в сочетании с аденомиозом по сравнению с миомой и контрольной группой. В распределении частот других генотипов (GG, AA) полиморфизма -308 G/A TNF α и генотипа AA полиморфизма +250 A/G Lta достоверных различий выявлено не было. По результатам распределения

частот генотипов полиморфного маркера +36 A/G TNFR1 мы получили увеличение частоты встречаемости гомозиготного генотипа +36 AA в I и II группе по сравнению с группой контроля в 2-3 раза. Следует также отметить, что частота встречаемости этого генотипа у пациенток с миомой матки и аденомиозом (II группа) была в 1,5 раза выше, чем с миомой матки (I группа). Концентрация генотипа +36 GG и +36 GA была в 2-3 раза больше у женщин с миомой матки (I группа) по сравнению со II и III группой. В распределении частот генотипов полиморфного маркера -322 VNTR TNFR2 достоверных различий выявлено не было.

Исследование взаимосвязей полиморфных маркеров всех изучаемых нами генов со средними размерами и объемом матки показало, что для всех генетических полиморфизмов был характерен объем матки, соответствующий 12 нед беременности, что может указывать на определенную роль изученных полиморфизмов в патогенезе развития данных заболеваний. У носителей полиморфизмов -397CC, -351 AG эстрогенового рецептора альфа, -308 GG фактора некроза опухоли альфа, всех полиморфизмов гена Lta, +36 AA, +36 GG TNFR1 и 2/2 рецептора фактора некроза опухоли 2-го типа в I группе исследования были более высокие значения размеров и объема матки (превышающие 12 нед беременности). Только у носителей генотипов CT, TT AA гена ESR α , AG (+36 A/G) и 2/1 гена TNFR2 размеры матки соответствовали 12 нед беременности. Во II группе исследования наибольший объем матки имели носители генотипов CT (488 см³), -351 AA (558,3 см³), -351GG (448,4 см³), CC (307 см³) эстрогенового рецептора альфа и гомозиготы 1/1 (362,8 см³) рецептора фактора некроза опухоли 2-го типа. У носителей других генотипов размеры и объем матки не превышали 12 нед беременности.

Проведенный нами анализ особенностей ассоциаций генетических полиморфизмов эстрогенового рецептора альфа, фактора некроза опухоли и их рецепторов с характером поражения матки в зависимости от локализации миоматозных узлов показал, что почти у каждой второй пациентки в I группе и у каждой третьей во II группе локализация миоматозных узлов была субсерозно-интерстициальная. Несколько реже встречалась субсерозная локализация миоматозных узлов: у каждой второй гомозиготы +250 AA, гетерозиготы 1/1, 2/1 в I группе, у носителей гетерозиготного генотипа 2/1 во II группе и у каждой третьей носительницы генотипов CT, -351AA, -308GG, +36AA в I группе и TT, +250AA во II группе исследования.

Следует отметить, что сочетанная локализация миоматозных узлов гораздо чаще встречалась у женщин, имеющих миому матки в сочетании с аденомиозом: почти у каждой третьей гетерозиготы CT и у гомозигот TT, -351AA, -351GG, +250GG, +250AA, AA(+36 A/G) и 2/2 (-322 VNTR). Интерстициальная миома матки обнаружена у каждой третьей гомозиготы по аллелю A (+36 A/G) в I группе исследования и у каждой четвертой во II группе. Интрамурально-субмукозные узлы одинаково редко встречались в обеих группах исследования.

Взаимосвязь генетических полиморфизмов с характером поражения матки миоматозными узлами, размерами и темпами роста представлена на рис. 2,3.

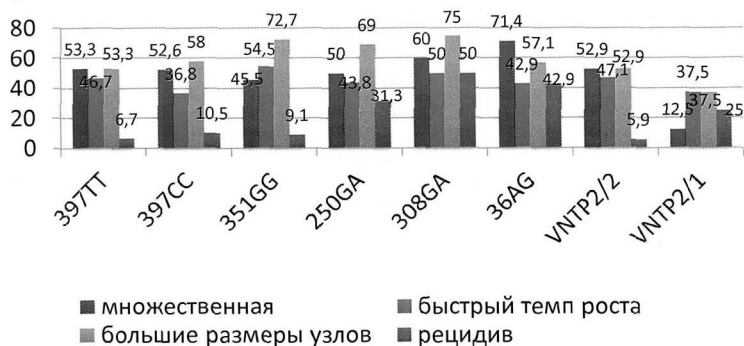


Рис.2. Взаимосвязь генетических маркеров с характером миоматозных узлов, %

Больше половины либо все женщины из II группы исследования (кроме носительниц генотипов -308GG и +36AA) имели множественную миому матки. В I группе множественная миома матки чаще встречалась у носительниц гетерозиготных генотипов -308GA (60%), +36AG (71,4%), гомозигот по аллелю Т-у 53,3%, по аллелю С-у 52,6% и гомозигот 2/2 (52,9%), а также у половины женщин, имеющих генотипы +250GG, +250GA и -351AG. Множественная миома матки в обеих группах чаще наблюдалась у носителей генотипов CC и TT (полиморфизма -397T/C), -308GA, +250GG, +250GA, +36AG и 2/2 (-322 VNTR).

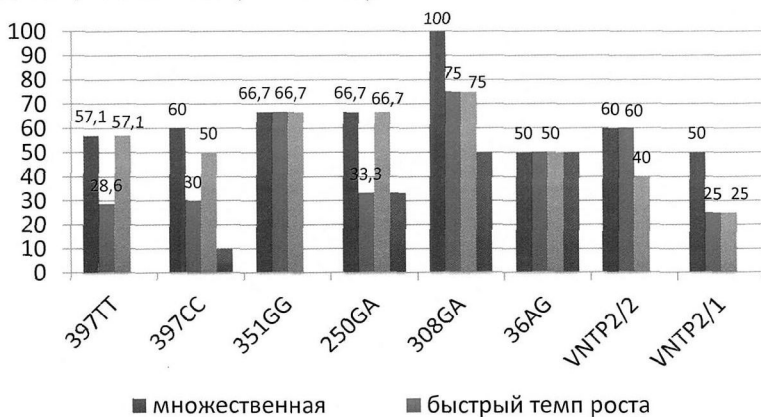


Рис.3. Взаимосвязь генетических маркеров с характером миоматозных узлов при сочетании миомы с аденомиозом, %

Одиночная миома матки чаще встречалась у всех гомозигот полиморфизма +36AG, гомозиготных носителей -308GG и +250 AA, а также у гетерозигот CT и 2/1 (полиморфизма -322 VNTR) в I группе исследования. Во второй группе одиночная миома матки чаще выявлялась у гомозигот -308GG (55,6%) и +36 AA (55,6%). Одиночные миоматозные узлы в обеих группах встречались у носителей генотипов -308GG, +250AA, +36AA, +36GG и 2/1 (-322VNTR).

У носителей гетерозиготных генотипов CT (-397 T/C), -351AG, -308AA в обеих группах исследования миоматозные узлы не увеличивались в размерах либо отмечался медленный и постепенный рост лейомиомы. У гомозигот -308 GG и +250AA в I группе в 72,4% и 72,6% случаев темпы роста опухоли были медленными, во II группе эти генотипы одинаково отвечали как за медленный, так и за быстрый рост миоматозных узлов. Как видно по данным рис. 4,5 у каждой второй носительницы генотипов TT, CC полиморфизма -397 T/C в I группе, GG (-351 A/G), -308 GA, +250 GA, +36AG и 2/2 (-322 VNTR) в I и II группе и у каждой третьей гомозиготы CC, TT (-397 T/C) и гетерозиготы +250 GA во II группе темпы роста миоматозных узлов были быстрыми. У 11 (58%) женщин с генотипом -397 CC, 8(53,3%)- с генотипом TT полиморфизма -397 T/C, 8(72,7%) с генотипом -351 GG, у 11(69%) гетерозигот +250 GA, 7(75%) пациенток с генотипом -308 GA, 4(57,1%) гетерозигот +36 AG, и у 9 (52,9%) гомозигот 2/2 и у 6 (37,5%) гетерозигот 2/1 (-322 VNTR) в группе с миомой матки были большие размеры миоматозных узлов (> 3 см). В группе с миомой и аденомиозом носители этих же генотипов также отличались большими размерами миоматозных узлов: -397 CC -5 (50%), -397 TT-4(57,1%), -351 GG -2(66,7%), +250 GA -2(66,7%), -308 GA 3(75%), +36 AG -2 (50%), 2/2 VNTR -2 (40%) и 2/1 VNTR -1 (25%) соответственно.

Таким образом полученные результаты позволяют заключить, что гомозиготные генотипы TT и CC полиморфизма -397 T/C, GG полиморфизма (-351 A/G), 2/2 (-322 VNTR), а также гетерозиготы +250 GA, -308GA и +36 AG ассоциируются с риском формирования множественной миомы матки с быстрыми темпами роста и большими размерами миоматозных узлов. Генотипы +250AA, -308GG, +36AA, +36 GG и 2/1 могут ассоциироваться с развитием одиночных миоматозных узлов с постепенными темпами роста. Генотипы CT, AA и GG (-308A/G), + 36 GG и 2/1 (-322 VNTR) могут отвечать за медленные и постепенные темпы роста миоматозных узлов. В ходе проведенного исследования также установлено, что у каждой второй носительницы гетерозиготных аллелей -308GA, +36AG, у каждой третьей гетерозиготы +250 GA в I и II группе отмечался рецидив миомы матки через некоторое время после проведенного оперативного лечения.

Таким образом, следует отметить, что для прогнозирования и ранней диагностики сочетания миомы матки и аденомиоза более информативен

сочетанный анализ полиморфизмов генов эстрогенового рецептора альфа (ESR α), фактора некроза опухоли альфа (TNF α), лимфотоксина альфа (Lta) и рецепторов фактора некроза опухоли 1-го и 2-го типа (TNFR1, TNFR2). Изучение молекулярных механизмов регуляции апоптоза и клеточной пролиферации открывает новые перспективы для консервативного лечения этих наиболее распространенных заболеваний, а также их профилактики и реабилитации.

Результатом окончательного анализа полученных данных стала разработка алгоритма (рис.4,5). Претендентами на генетическое исследование по генам факторов некроза опухоли и эстрогеновым рецепторам являются женщины с клинико-анамнестическими факторами риска, выявленными вследствие скрининга. При наличии повышенного генетического риска развития миомы и аденомиоза проводится комплекс фундаментальных методов диагностики, таких как сонографическое, гистероскопическое и морфологическое, на основании результатов которых зависит выбор тактики консервативного лечения или органосохраняющих операций.

Выводы

1. Средний возраст выявления миомы матки и аденомиоза приходится на 30-35 лет (21,6%) и достигает своего пика в поздний репродуктивный период 41-48 лет (35,1%).
2. Миома матки и аденомиоз являются мультифакторными заболеваниями. Факторами риска развития миомы матки и аденомиоза являются: поздний репродуктивный возраст, раннее начало половой жизни, многочисленные аборт, наследственная отягощенность, неприятие современных гормональных методов контрацепции, многократное использованием ВМК, высокая частота перенесенных воспалительных заболеваний гениталий, метаболические нарушения, заболевания сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта.
3. Молекулярно-генетические маркеры TT, CC полиморфизма -397 T/C и GG -351 A/G эстрогенового рецептора α , а также +250 GA лимфотоксина α , -308 GA фактора некроза опухоли α , +36 AG рецептора фактора некроза опухоли 1-го типа и 2/2 -322 VNTR полиморфизма рецептора фактора некроза опухоли 2-го типа ассоциированы с формированием множественной миомы матки, большими размерами миоматозных узлов и быстрыми темпами роста опухоли. Носители гетерозиготных генотипов -308 GA (TNF α), +250 GA (Lta) и +36 AG (TNFR1) являются группой риска по развитию рецидивов миомы матки. Наличие генотипов -397 T/C эстрогенового рецептора α , AA и GG (-308 G/A) фактора некроза опухоли α , +36 GG рецептора фактора некроза опухоли 1-го типа и 2/1 -322 VNTR рецептора фактора некроза опухоли 2-го типа является благоприятным прогностическим критерием медленного роста миоматозных узлов.

4. Генетические детерминанты GG и GA полиморфизма +36 A/G рецептора фактора некроза опухоли 1-го типа являются факторами риска и инициальным звеном в патогенезе развития миомы матки, а генотип AA (+36 A/G) TNFR1 определяет патогенетический вариант сочетанной заболеваемости (миомы матки и аденомиоза). Гомозиготный генотип GG полиморфизма +250 G/A лимфотоксина α повышает риск развития аденомиоза в 4 раза.
5. Сочетанный анализ генетических полиморфизмов гена эстрогенового рецептора альфа и факторов некроза опухоли, как генов, влияющих на процессы пролиферации и апоптоза, являются информативным тестом для прогнозирования размеров, темпов роста миоматозных узлов, их рецидивов и выбора тактики лечения.

Практические рекомендации.

Активное выявление заболеваний органов репродуктивной системы (гиперпластические процессы, хронический эндометрит, кисты яичников, ФКМ), а также целого спектра экстрагенитальной заболеваемости (болезни сердечно-сосудистой, эндокринной, желудочно-кишечного тракта), в комплексе с молекулярно - генетическим исследованием генов эстрогенового рецептора альфа и факторов некроза опухоли способствуют более точному определению групп риска и правильной лечебной тактики в отношении миомы матки и аденомиоза,

В гинекологических стационарах и амбулаторных поликлиниках необходимо выявлять пациенток повышенного риска развития пролиферативных заболеваний на основе молекулярно-генетического тестирования генов эстрогенового рецептора альфа, фактора некроза опухоли альфа и рецепторов фактора некроза опухоли 1-го и 2-го типов.

При обследовании больных миомой матки и аденомиозом в качестве маркеров развития миоматозных узлов больших размеров, их рецидивов и быстрых темпов роста опухоли рекомендуется использовать генотипы TT, CC полиморфизма -397 T/C и GG (-351 A/G) эстрогенового рецептора альфа, -308 GA фактора некроза опухоли альфа, +250 GA лимфотоксина альфа, +36 AG рецептора фактора некроза опухоли 1-го типа и 2/2 -322 VNTR рецептора фактора некроза опухоли 2-го типа.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Полина М.Л., Аракелов С.Э., Павлова Е.А., Карданова В.В.. Прогнозирование рецидивов дисплазий Молочных желез у женщин с гинекологическими заболеваниями // Материалы VI Международного конгресса по репродуктивной медицине «Проблемы репродукции». – 2012 г. – С. 42- 43.
2. Полина М.Л., Аракелов С.Э., Павлова Е.А., Карданова В.В.. Генетические детерминанты гинекологических и маммологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста // Материалы VI Международного конгресса по репродуктивной медицине «Проблемы репродукции». – 2012 г. – С. 43- 44.
3. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Масленникова М.Н., Павлова Е.А., Карданова В.В. Возможности терапии сочетания миомы матки и доброкачественных дисплазий молочных желез //Акушерство и гинекология. – 2013.- №4.- С. 44-47.
4. Карданова В.В., Ордянец И.М., Квициане К.Д. Роль молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с миомой матки и аденомиозом// *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2011. – №1. – С. 233- 241.
5. Ордянец И.М., Карданова В.В., Павлова Е.А., Масленникова М.Н. К проблеме в лечении доброкачественных дисплазий молочных желез в сочетании с миомой матки//*Ульяновский медико-биологический журнал*.-2013.-№3.-С.118-122.
6. Карданова В.В., Ордянец И.М., Алтухова О.Б., Демакова Н.А. Роль полиморфизмов гена эстрогенового рецептора альфа (ESR1) в патогенезе миомы матки и аденомиоза//*Ульяновский медико-биологический журнал*.-2013.-№4.-С.216-220.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПРИ СОЧЕТАНИИ МИОМЫ МАТКИ И АДЕНОМИОЗА

Карданова Виктория Владимировна

(Россия)

Генетический анализ направлен на изучение ассоциаций полиморфных маркеров генов эстрогенового рецептора альфа, фактора некроза опухоли альфа (-308 G/A TNF α), лимфотоксина альфа (+250 A/G Lta), рецептора фактора некроза опухоли 1-го типа (+36 A/G TNFR1), рецептора фактора некроза опухоли 2-го типа (-322 VNTR TNFR2).

Нами были изучены процессы пролиферации и апоптоза (программированной клеточной смерти) с помощью 4 интегринов-индукторов апоптоза и полиморфизмов эстрогенового рецептора альфа. Генетический анализ был направлен на изучение ассоциаций полиморфных маркеров генов эстрогенового рецептора альфа, фактора некроза опухоли альфа (-308 G/A TNF α), лимфотоксина альфа (+250 A/G Lta), рецептора фактора некроза опухоли 1-го типа (+36 A/G TNFR1), рецептора фактора некроза опухоли 2-го типа (-322 VNTR TNFR2) у пациенток с миомой матки и аденомиозом. Молекулярно-генетическими механизмами развития миомы матки и аденомиоза являются

нарушения в регуляции процессов апоптоза, ангиогенеза и пролиферации, контролирующиеся с помощью рецепторов факторов некроза опухоли и эстрогеновых рецепторов альфа. Миома матки и аденомиоз оказывают друг на друга взаимостимулирующее влияние: низкий уровень апоптоза в очагах аденомиоза стимулирует развитие миоматозных узлов - миоматозные узлы, отличающиеся низким уровнем апоптоза создают благоприятные условия для активной пролиферации эндометриальных клеток.

Таким образом, следует отметить, что для прогнозирования и ранней диагностики сочетания миомы матки и аденомиоза более информативен сочетанный анализ полиморфизмов генов эстрогенового рецептора альфа (ESR α), фактора некроза опухоли альфа (TNF α), лимфотоксина альфа (L α) и рецепторов фактора некроза опухоли 1-го и 2-го типа (TNFR1, TNFR2). Изучение молекулярных механизмов регуляции апоптоза и клеточной пролиферации открывает новые перспективы для консервативного лечения этих наиболее распространенных заболеваний, а также их профилактики и реабилитации.

GENETIC DETERMINANTS OF PREDICTING THE COURSE OF THE DISEASE WHEN COMBINED UTERINE FIBROIDS AND ADENOMYOSIS

Kardanova Victoria Vladimirovna
(Russia)

Genetic analysis is aimed at studying associations of the polymorphic markers of estrogen receptor alpha tumor necrosis factor alpha (-308 G/A TNF-a), лимфотоксина alpha (+250 A/G L α), tumor necrosis factor receptor type 1 (+36 A/G TNFR1), tumor necrosis factor receptor type 2 (-322 VNTR TNFR2).

We studied the processes of proliferation and apoptosis (programmed cell death) using 4 integrins-apoptosis inducers and polymorphisms of the estrogen receptor alpha. Genetic analysis was aimed at study of the associations of the polymorphic markers of estrogen receptor alpha tumor necrosis factor alpha (-308 G/A TNF-a), лимфотоксина alpha (+250 A/G L α), tumor necrosis factor receptor type 1 (+36 A/G TNFR1), tumor necrosis factor receptor type 2 (-322 VNTR TNFR2) in patients with uterine myoma and adenomyosis. Molecular-genetic mechanisms of development of uterine fibroids and adenomyosis is disturbances in the regulation of apoptosis, angiogenesis and proliferation, контролирующиеся using the receptors of the tumor necrosis factors and estrogen receptor alpha. Hysteromyoma and adenomyosis have on each other взаимостимулирующее impact: low level of apoptosis in the foci of adenomyosis stimulates the development of myomatous nodes - myoma nodes, characterized by low levels of apoptosis create favourable conditions for the active proliferation of endometrial cells.

Thus, it should be noted that for the prediction and early diagnosis of a combination of uterine fibroids and adenomyosis more informative combined analysis of polymorphisms of genes of the estrogen receptor alpha (ESR α), tumour necrosis factor-alpha (TNF-a), лимфотоксина alpha (L α) receptors and tumor necrosis factor of 1-St and 2-nd type (TNFR1, TNFR2). Study of molecular mechanisms of regulation of apoptosis and cell proliferation opens new prospects for the conservative treatment of the most common diseases and their prevention and rehabilitation.

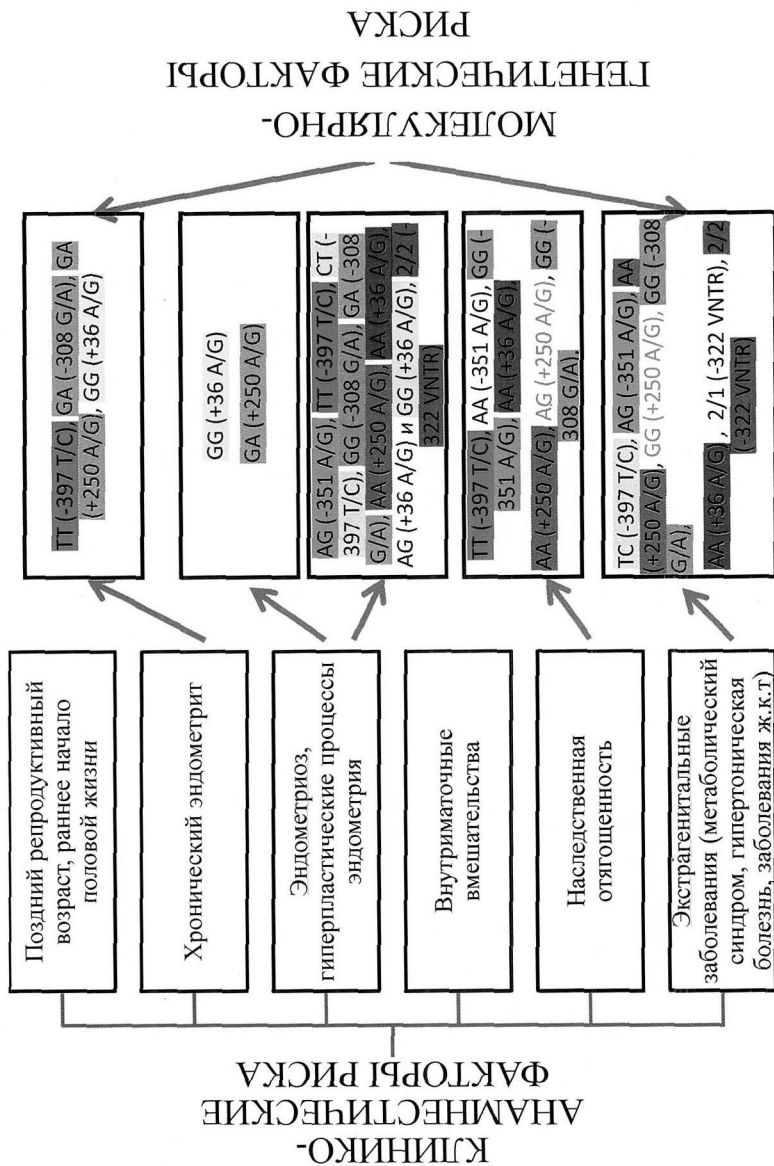


Рис.4. Алгоритм клинико-анамнестических и генетических факторов риска миомы матки и аденомиоза.

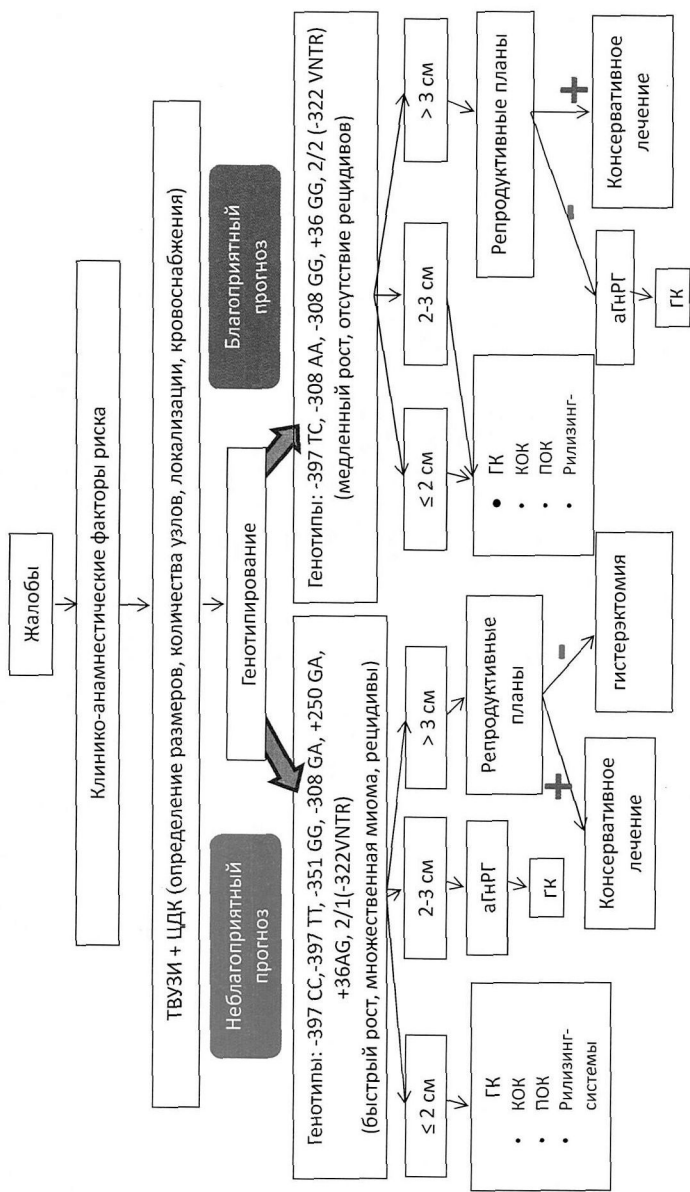


Рис.5. Алгоритм молекулярно-генетического прогнозирования течения и исхода заболевания женщин с миомой матки и аденомиозом.

Подписано в печать: 05.11.2013

Заказ № 9075 Тираж - 100 экз.

Печать трафаретная.

Типография «11-й ФОРМАТ»

ИНН 7726330900

115230, Москва, Варшавское ш., 36

(499) 788-78-56

www.autoreferat.ru