

GENETIC POLYMORPHISMS AND HORMONAL STATUS OF PATIENTS WITH UTERINE MYOMA

O.B. Altukhova

Scientific Advisor – DMedSci, Prof. M.I. Churnosov
Belgorod State National Research University, Belgorod,
Russia

Введение. Среди факторов, имеющих большое значение в развитии миомы матки, заметную роль отводят половым гормонам. Традиционно эстрогены и прогестерон рассматривают как главные стимуляторы роста миоматозных узлов. **Цель исследования.** Проведение анализа гормонального статуса больных миомой матки во взаимосвязи с исследуемыми генетическими полиморфизмами факторов некроза опухоли и их рецепторов. **Материалы и методы.** Изучение характера распределения показателей гормонального статуса больных миомой матки, проведенного с использованием критерия Шапиро–Уилка, показало, что распределение всех изученных показателей не соответствует закону нормального распределения ($p < 0,05$). Поэтому для описания уровня гормонов мы применяли медиану (Me) и интерквартильный размах (Q25–Q75), а при сравнении индивидуумов с разными генотипами по этим показателям использовали непараметрический метод – критерий Манна–Уитни. В исследуемой нами группе из 240 пациенток с миомой матки установлено, что значимые взаимосвязи с концентрациями лютеинизирующего гормона и прогестерона у больных миомой матки имеет генетический маркер -308 G/A фактора некроза опухоли α . **Результаты.** Пациентки с генотипом -308 GA и -308 AA отличаются меньшим уровнем лютеинизирующего гормона (медиана – 6,4 мМЕ/мл), но большей концентрацией прогестерона (медиана – 1,6 нг/мл) по сравнению с женщинами, имеющими генотипы GG (7,9 мМЕ/мл, $p = 0,005$ и 0,8 нг/мл, $p = 0,05$ соответственно). С уровнем прогестерона ассоциирован и полиморфизм +250 A/G лимфотоксина. Выявлено, что для больных миомой матки с генотипами +250 AG и +250 GG характерно более высокое содержание прогестерона (медиана – 1,6 нг/мл), чем для индивидуумов с генотипом +250 AA по этому локусу (медиана – 0,65 нг/мл, $p = 0,043$). Обнаружены взаимосвязи маркера -322 VNTR полиморфизма рецептора фактора некроза опухоли 2-го типа с уровнем лютеинизирующего гормона – у пациенток с генотипами 2/1 и 1/1 медиана концентрации лютеинизирующего гормона составила 8,2 мМЕ/мл, что достоверно выше аналогичного показателя в группе больных с генотипом 2/2 по данному полиморфизму (медиана – 6,8 мМЕ/мл, $p = 0,003$). Следует отметить, что среди всех рассмотренных нами гормонов значимые корреляции с характером поражения матки миоматозными узлами имеет лишь прогестерон – коэффициент корреляции Спирмена между концентрацией прогестерона и размерами матки у больных миомой матки составил $r = 0,31$ ($p < 0,05$). **Выводы.** Подтверждено, что миома матки имеет мультифакторную природу, причем значение имеет суммарный эффект генных, средовых и гормональных факторов. Изменения гормонов, иммунитета, нейровегетативной и сосудистой регуляции усиливают трансформацию нормальных мезенхимальных клеток в миоматозные узлы. Значение гормонального фона для роста миоматоз-

ного узла до определенного этапа критично. Тенденция к росту опухоли возрастает, когда суммируются гормональные нарушения и экспрессируются гены, подавляющие апоптоз.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ

Н.А. Демакова, Е.Н. Крикун

Научный руководитель – д.м.н., проф. М.И. Чурносов
Белгородский государственный национальный
исследовательский университет, Белгород, Россия

GENETIC DETERMINANTS OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

N.A. Demakova, E.N. Krikun

Scientific Advisor – DMedSci, Prof. M.I. Churnosov
Belgorod State National Research University, Belgorod,
Russia

Введение. Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) включают в себя широкий спектр гистологических изменений желез стромы эндометрия, который характеризуется прогрессированием клиничко-морфологических проявлений от простой и комплексной гиперплазии до атипичных предраковых состояний эндометрия, развивающихся на фоне абсолютной или относительно гиперэстрогении. Иногда гиперплазия эндометрия протекает бессимптомно, однако, ее основное клиническое проявление – маточное кровотечение (мено- и/или метроррагии). Субстрат кровотечения, как правило, составляют участки гиперплазированного эндометрия с выраженными дистрофическими изменениями и очагами некроза, резко расширенными кровеносными сосудами и тромбозом. **Цель исследования.** Изучение распределения молекулярно-генетического маркера хемокина rs4512021 A/GI-TAC у женщин с ГПЭ в зависимости от типа маточных кровотечений. **Материалы и методы.** Материалом для исследования послужили результаты молекулярно-генетического типирования rs4512021 A/GI-TAC у 253 женщин с ГПЭ и 245 человек популяционного контроля. Исследование проводили с помощью методов полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров с последующим анализом полиморфизма гена rs4512021 A/GI-TAC методом детекции TaqMan зондов с помощью ПЦР в реальном времени. **Результаты.** Установлено, что из 253 женщин с ГПЭ маточные кровотечения были в 52,96% случаев ($n = 134$), среди которых у 48,51% ($n = 65$) женщин отмечена метроррагия, аналогичное количество пациенток (48,51%, $n = 65$) страдали меноррагией, а у 2,98% женщин наблюдали сочетание меноррагии и метроррагии (менометроррагия). Установлено, что частоты аллелей и генотипов гена rs 4512021 A/GI-TAC распределились следующим образом. У пациенток с метроррагией частота гомозигот AA составила 36,92%, гетерозигот GA – 50,77%, гомозигот GG – 12,31%, частоты аллелей A и G равны 62,31 и 37,69% соответственно. У пациенток с меноррагией частота гомозигот AA составила 28,57%, гетерозигот GA – 50,79%, гомозигот GG – 20,64%, частоты аллелей A и G равны 53,97 и 46,03% соответственно. У женщин с менометроррагией гомозиготы AA состави-

ли 25,00%, гетерозиготы GA – 75,00%, гомозиготы GG – 0%, частоты аллелей A и G равны 62,50 и 37,50% соответственно. В популяционном контроле обнаружены следующие частоты генотипов: AA – 30,99%, GA – 49,59%, GG – 19,42%, частоты аллелей A и G равны 55,79 и 44,21% соответственно. При сравнительном анализе частот аллелей и генотипов среди изучаемых групп пациенток с ГПЭ не выявлено статистически достоверных различий по рассматриваемому локусу ($p > 0,05$). **Выводы.** Проведенный сравнительный анализ позволяет сделать вывод, что различные полиморфные варианты гена хемокина rs4512021 A/GI-TAC не ассоциируются с развитием гиперпластических процессов эндометрия, проявляющихся различными типами маточных кровотечений.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ TCRD⁺ ЛИМФОЦИТОВ В ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПАЦИЕНТОК С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Е.С. Алексинская

Научные руководители – д.м.н., проф. С.Б. Назаров, д.м.н., проф. Л.В. Посисеева
Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова, Иваново, Россия

MALFUNCTIONS TCRD⁺ LYMPHOCYTES IN THE PERITONEAL FLUID OF PATIENTS WITH EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

E.S. Aleksinskaya

Scientific Advisors – DMedSci, Prof. S.B. Nazarov, DMedSci, Prof. L.V. Posiseeva
Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V.N. Gorodkov, Ivanovo, Russia

Введение. Эндометриоз, характеризующийся эктопическим ростом эндометрия в перитонеальной полости, часто сравнивают с доброкачественной опухолью. Предполагают, что формирование и рост очагов эндометриоза в перитонеальной полости связаны с нарушением цитотоксической активности естественных киллерных клеток. Важную роль в развитии реакций клеточной цитотоксичности, по данным литературы, играют Т-лимфоциты с Т-клеточным рецептором $\gamma\delta$ типа. Известно, что этот клеточный пул непосредственно участвует в реализации цитотоксического ответа. Активированные TCR $\gamma\delta^+$ лимфоциты приобретают фенотип CD16⁺ и способность к быстрому высвобождению провоспалительных цитокинов (IFN γ и TNF α), что приводит к эффективной деструкции клеток-мишеней. В литературе присутствуют данные о повышении общего содержания уникальной популяции Т-лимфоцитов, несущих Т-клеточный рецептор $\gamma\delta$ типа, в периферической крови пациенток с эндометриозом. Однако особенности активации и функциональной активности TCR $\gamma\delta^+$ лимфоцитов при наружном эндометриозе до настоящего времени практически не изучены. **Цель исследования.** Оценить общее содержание и уровень активации $\gamma\delta$ Т-клеток в перитонеальной жидкости женщин с наружным эндометриозом для определения роли этой клеточной популяции на локальном уровне в механизмах развития эктопического эндометрия. **Материалы и**

методы. Использовали стандартный метод скоростного центрифугирования в градиенте плотности фиколл-урографина, метод трехцветной проточной цитометрии. Материалом для исследования служила перитонеальная жидкость 50 женщин с наружным генитальным эндометриозом и 15 здоровых женщин. **Результаты.** Анализ данных показал, что в перитонеальной жидкости женщин с наружным эндометриозом было достоверно выше общее содержание $\gamma\delta$ Т-клеток по сравнению с контрольной группой, что хорошо согласуется с ранее полученными данными. Кроме того, отмечено достоверное увеличение содержания TCR $\gamma\delta^+$ CD16⁺ лимфоцитов в перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом по сравнению с контрольной группой. Однако, несмотря на повышение относительного содержания в перитонеальной жидкости TCR $\gamma\delta^+$ и TCR $\gamma\delta^+$ CD16⁺ лимфоцитов, уровень функционально активных перитонеальных TCR $\gamma\delta^+$ клеток при эндометриозе был резко снижен. Об этом свидетельствовало уменьшение количества дабл-позитивных TNF α^+ CD16⁺ лимфоцитов в самой клеточной популяции $\gamma\delta$ Т-клеток у женщин с эндометриозом по сравнению с показателями здоровых фертильных женщин. **Выводы.** Несмотря на увеличение общего содержания TCR $\gamma\delta^+$ клеток и TCR $\gamma\delta^+$, экспрессирующих CD16 молекулы в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом, усиления функциональной активности этого клеточного пула при этом не происходит. По-видимому, неадекватная активация $\gamma\delta$ Т-клеток на локальном уровне может приводить к недостаточному ответу со стороны иммунной системы на эндометриальные клетки, попадающие в перитонеальную полость в результате менструального рефлюкса, определяя возможность развития и роста очагов эндометриоза в перитонеальной полости.

ИЗУЧЕНИЕ АССОЦИАЦИЙ ГЕНА TYMS 1122 A>G (RS2790) С РАЗВИТИЕМ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ МАТКИ

Н.А. Рудых, В.И. Евдокимов, В.И. Мельниченко

Научный руководитель – д.м.н., проф. М.И. Чурносков
Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

INVESTIGATION OF THE ASSOCIATION OF TYMS GENE 1122 A>G (RS2790) WITH THE DEVELOPMENT OF UTERUS HYPERPLASTIC PROCESSES

N.A. Rudykh, V.I. Evdakimov, V.I. Melnichenko

Scientific Advisor – DMedSci, Prof. M.I. Churnosov
Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Введение. В структуре гинекологической патологии гиперпластические процессы матки (миома, эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия) составляют от 5 до 25%, являясь актуальной медико-социальной проблемой в связи с высокой частотой развития рецидивов и возможностью малигнизации. За последние десятилетия, в связи с развитием молекулярной биологии, биотехнологии и геномной инженерии, достигнут значительный прогресс в исследовании механизмов управления экспрессией генов, задействованных в физиологических и патологических процессах человеческого организма. Изучение молекулярных механиз-