

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

На основании комплексного обследования 145 больных с гиперпластическими заболеваниями органов репродуктивной системы (миома матки, внутренний эндометриоз, эндометриоз яичников) изучены некоторые аспекты, раскрывающие роль генетических факторов в генезе данных заболеваний. Полученные данные позволяют считать, что отсутствие у женщин в аллеле PL-AII гена GP IIIa является фактором риска в возникновении и развитии гиперпластических заболеваний репродуктивной системы.

Работа посвящена изучению генетических аспектов гиперпластических заболеваний репродуктивной системы, в частности аллельного распределения гена GP IIIa, контролирующего синтез интегринов; лизосомальной активности ферментов; уровня продукции эмбриотропных антител. На основе сопоставления результатов генетического исследования с состоянием иммунной системы, уровнем активности лизосомальных ферментов предпринята попытка раскрыть механизм возникновения и рецидивирования гиперпластических заболеваний репродуктивной системы. Предложены новые критерии для прогнозирования и профилактики рецидивов гиперпластических заболеваний репродуктивной системы.

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению этиопатогенеза так называемых «пролиферативных заболеваний», в том числе миомы матки и эндометриоза, последние представляют собой проблему, в решении которой хирургическое вмешательство нередко является лишь одним из этапов лечения. Нарушения менструальной функции, утрата способности к зачатию и вынашиванию, риск малигнизации – это неполный перечень неблагоприятных последствий лечения, заставляющих выработать более приемлемую концепцию профилактики и лечения.

Исследования последних лет убедительно показывают, что в модуляции пролиферативных изменений важная роль принадлежит не только повышенной клеточной пролиферации, но и нарушениям процессов их запрограммированной клеточной гибели [Новиков В. С., 1998].

Среди внеклеточных факторов, регулирующих апоптоз, все большее внимание уделяется сигналам, генерируемым при матрикс-клеточных взаимодействиях [Porter J. C., Hogg N., 1998]. Главными участниками такого рода взаимодействий являются интегрины – большая группа рецепторов клеточной поверхности, определяющая адгезию клеток к компонентам матрикса (ламнина, фибронектина, коллагена и др.) или к поверхности других клеток путем связывания с поверхностными молекулами Ig-суперсемейства. Функция интегринов в прогаммированной клеточной гибели представляется как передача сигналов, влияющих на активность специфических генов или их продуктов, которые непосред-

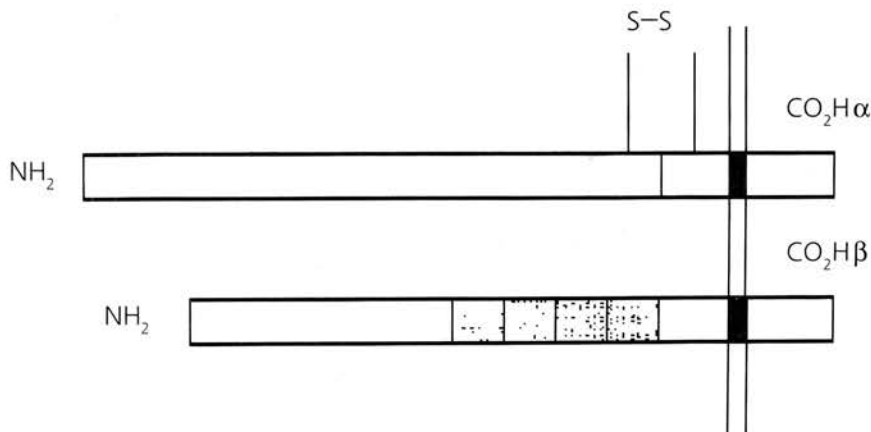
ственно реализуют гибель клетки. Можно предполагать, что молекулы межклеточной адгезии играют ключевую роль в прикреплении, последующей имплантации, инвазии и метастазировании эндометриальных клеток, а также росте и пролиферации узлов лейомиомы, тем более, что отмечена высокая частота сочетания различных форм гиперпластических процессов миометрия, в частности, миомы матки, аденомиоза и эндометриоидных кист яичников. Кроме того, наличие наследственной предрасположенности к заболеванию миомой матки и эндометриозу побуждает к поиску новых генетических факторов риска, которые в комплексе с другими клиническими и лабораторными критериями повысят возможности профилактики, ранней диагностики и лечения указанных заболеваний. В этой связи для исследования был выбран ген GP IIIa, который контролирует синтез β_3 субъединицы интегриновых рецепторов. Ген GP IIIa локализован в длинном плече 17 хромосомы и представлен двумя аллельными формами PL-AI и мутантной PL-AII (рисунок).

Цель исследования: изучить роль генетических факторов в генезе «пролиферативных заболеваний» репродуктивной системы для разработки методов прогнозирования и доклинической диагностики, а также профилактики их рецидивирования.

Материалы и методы исследования

Было комплексно обследовано 145 женщин, проходивших курс стационарного лечения в отделениях консервативной и оперативной

Рисунок Структура интегринового рецептора



гинекологии ГKB № 64 и АМО МСЧ № 1 ЗИЛ Москвы. Все пациентки были разделены на четыре группы в зависимости от основного диагноза: 32 женщины с миомой матки, средний возраст которых составил 43,9 лет; 22 пациентки с внутренним эндометриозом, средний возраст – 42,8 лет; 41 – с сочетанием аденомиоза и миомы матки в возрасте 45,5 лет, в четвертую группу вошли 50 пациенток с эндометриоидными кистами яичников, средний возраст которых 37,6 лет.

У всех пациенток проведено исследование периферической крови на носительство аллеля PL-AI и PL-AII гена гликопротеина GP IIIa: изучали ДНК периферической крови с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР). Размер амплифицированного фрагмента ДНК имел длину 270 нуклеотидных пар, после его расщепления рестриктазой Msp-1 аллелю PL-AI соответствовал фрагмент 212 нуклеотидных пар, а аллелю PL-AII – 164 нуклеотидных пары.

Проводилось определение иммунореактивности организма по содержанию естественных эмбриотропных антител (ЭА), взаимодействующих с белками ОБМ (основной белок миелина), S100, белком ядерного хроматина АСВР 14/18 и МР–65 (представитель семейства интегринов): определяли методом «ЭЛИ-П-тест» (ELISA-detected Probably of patho-

logy). В работе использовались следующие оценочные критерии. Если интенсивность реакции исследуемой сыворотки с любым из изучаемых белков-антигенов составляла 5–40% от интенсивности реакции исследуемой сыворотки-эталона, она считалась нормальной, 41% и более – гиперреактивной, ниже 5% – гипореактивной. Определение уровня α_2 -микроглобулина фертильности в сыворотке крови и менструальном отделяемом осуществлялось с использованием иммуноферментного анализа на тест – системах с использованием моноклональных антител к АМГФ, созданных в лаборатории клеточной иммунологии и биотехнологии НИИ морфологии человека РАМН.

Результаты исследования

Все обследованные (30,5%) указали на наследственную отягощенность по данным заболевания, однако, на наш взгляд, это число представляется заниженным, так как многие опрошенные женщины отмечали, что ближайшие родственники страдали гинекологическими заболеваниями, по поводу которых были даже прооперированы, но точный диагноз назвать затруднялись.

По данным разных авторов, частота аллеля PL-AII в популяции равна примерно 14,5% [Dis-Goiran P. et. al, 1999]. Показатель частоты встречаемости аллеля отражает долю исследуемого аллеля по отношению к дру-

гим формам одного и того же гена. Поскольку у гена GP IIIa может быть две аллельных формы – PL-AI и PL-AII, и у человека имеется диплоидный набор хромосом, то каждая женщина могла быть как гетерозиготной (т.е. присутствуют оба аллеля), так и гомозиготной по одному из них. Мы провели определение частоты встречаемости мутантного аллеля среди 145 пациенток. Среднепопуляционная частота генотипов гена GP IIIa и распределение его аллелей в исследуемых группах представлены следующим образом. Все пациентки с миомой матки, аденомиозом и эндометриоидными кистами яичников являются гомозиготами по аллелю PL-AI, что достоверно отличается от среднепопуляционной частоты встречаемости данного генотипа (73,1%). Наличие в генотипе аллеля PL-AII выявлено только у двух (9,1%) пациенток с внутренним эндометриозом и у двух с аденомиозом в сочетании с миомой матки (4,9%), что достоверно ниже среднепопуляционной частоты встречаемости данного аллеля (14,5%). Среди общего числа обследованных этот показатель еще более отличается от среднепопуляционных данных, составляя 0,6% против 14,5%.

Иммунологическое исследование методом «ЭЛИ-П-тест» показало, что у всех пациенток с внутренним эндометриозом, его сочетанием с миомой матки и при эндометриоидных кистах яичника отмечались отклонения содержания регуляторов эмбриогенеза. Причем отклонения показателей уровня эмбриотропных антител в исследуемых группах носили неоднородный характер. У пациенток с аденомиозом в 100% случаев диагностирована гиперреактивность. В случаях сочетания внутреннего эндометриоза с миомой матки у 79% диагностирована гиперреактивность и у 21% – гипореактивность. У пациенток с эндометриоидными кистами яичников отклонения пока-

зателей уровня эмбриотропных антител были в 94% в сторону гипореактивности.

Наше исследование показало разнонаправленность «возмущения» иммунной системы. Определение уровня АМГФ у пациенток с аденомиозом показало, что сывороточная концентрация эндометриоидного протеина находилась практически на нулевых значениях и на протяжении менструального цикла представляла собой монофазную кривую, в то время как у пациенток с эндометриоидными кистами яичников отмечалось достоверное повышение сывороточной концентрации АМГФ на протяжении менструального цикла: на 20-й день АМГФ составил $62,1 \pm 16,7$ нг/мл, на 6–8 день – $23,7 \pm 5,3$ нг/мл; постепенно повышаясь, к концу лютеиновой фазы его концентрация достигала наиболее высоких значений, но не превышала 90 нг/мл и

составила $62,1 \pm 16,7$ нг/мл. Полученные результаты позволяют говорить о продукции АМГФ тканью эндометриоидной кисты, чем и объяснима повышенная экспрессия в сывороточном содержимом.

Выводы

Таким образом, анализ полученных данных показал, что носительство аллеля PL-AII гена GP IIIa исключает вероятность возникновения миомы матки, аденомиоза и эндометриоидных кист яичников, а его отсутствие является фактором риска их развития. Эндометриальный белок АМГФ является ассоциированным маркером развития и рецидивирования эндометриоидных кист яичников; определение уровня АМГФ в сыворотке крови в послеоперационном периоде может быть использовано для выделения групп риска по развитию

рецидива. Всем пациенткам с миомой матки, аденомиозом и эндометриоидными кистами яичников показано применение индукторов апоптоза, независимо от иммунореактивности.

Литература

1. Программированная клеточная гибель, под редакцией Новикова В. С. — СПб.: Наука, 1996. — 276 с.
2. Bates R., Lincz L. F., Burns G. et al. Involvement of integrins in cell survival // *Cancer Metastasis Rev.*, 1995, 14 (3). — P. 191–203.
3. Porter J. C., Hogg N. Integrins take partners: cross — talk between integrins and other membrane receptors // *Trends in Cell Biology.* — 1998. — Vol. 8. N 10 — P. 390–396.
4. Duc-Goiran P., Mignot T. M., Bourgeois C. et al. Embryo-maternal interactions site: a delicate equilibrium // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod.*