

каждой женщины. С помощью пошагового дискриминантного анализа были выделены наиболее информативные параметры для построения математической модели. В результате в линейную дискриминантную функцию в качестве наиболее информативных были включены следующие показатели: количество лейкоцитов, спонтанный НСТ-тест (%), лизосомальная (%) и фагоцитарная активность нейтрофилов в цервикальной слизи, а также уровень сывороточного IgA. В результате вычисления диагностических коэффициентов распространенности хронического воспаления предложены следующие формулы:

$$\begin{aligned} \text{Здоровые} &= 0,593656 \times \text{Leis} + 0,0197895 \times \text{NSTsPro} - 0,0415556 \times \\ &\times \text{LizPro} + 0,768214 \times \text{AktFag} + 6,34229 \times \text{IgA} - 28,1341 \\ \text{Хронический цервицит} &= 1,55787 \times \text{Leis} + 0,220634 \times \text{NSTsPro} + \\ &+ 0,275967 \times \text{LizPro} + 0,371881 \times \text{AktFag} + 4,26836 \times \text{IgA} - 38,6921 \\ \text{Хронический цервицит и эндометрит} &= 1,52212 \times \text{Leis} + \\ &+ 0,222217 \times \text{NSTsPro} - 0,197011 \times \text{LizPro} + 0,471176 \times \text{AktFag} + \\ &+ 3,18069 \times \text{IgA} - 35,6703, \end{aligned}$$

где: число лейкоцитов цервикальной слизи (Leis), спонтанный НСТ-тест (%) нейтрофилов цервикальной слизи (NSTsPro), лизосомальная активность (%) нейтрофилов цервикальной слизи (LizPro), фагоцитарная активность нейтрофилов цервикальной слизи (AktFag), уровень сывороточного IgA (IgA). Для постановки диагноза надо произвести расчет по каждой из формул и сравнить результаты. Женщина включается в ту группу, для которой полученное классификационное значение максимально. Итог валидации полученных линейных дискриминантных функций показал, что точность диагностики распространенности хронического воспалительного процесса гениталий при помощи этой модели составляет 83,08%. При этом изолированный хронический цервицит и сочетание хронического цервицита и эндометрита распознаются с одинаковой эффективностью.

Данный диагноз ныне выставляется врачом акушером-гинекологом на основании клинических, кольпоскопических данных и требует верификации на основании морфологического исследования аспирата, а предложенная методика имеет несомненное достоинство – неинвазивность.

Литература

1. Андреева Ю.С. Роль нейтрофилов в регуляции микробиотоза влагалища женщин: Автореф. дис... к.м.н. – Челябинск, 2005.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999.
3. Долгушин И.И., Бухарин О.В. Нейтрофилы и гомеостаз – Екатеринбург : УРОАН. – 2001.
4. Иммунологические методы / Под ред. Г. М. Фримеля. – М.: Медицина, 1987.
5. Иммунологические методы исследования: Уч. пос./Под ред. Е.А. Олейникова, Л.Я. Эберта. – Саранск, 1981.
6. Э.Н. Коробейникова и др. Показатели липидного обмена в сыворотке крови здорового населения, проживающего в южно-уральском регионе в условиях адаптации к климатическим и техногенным воздействиям: Метод. рек. – Челябинск, 2001.
7. Савочкин, А.Ю. Иммунологические показатели в диагностике хронического цервицита и при его сочетании с хроническим эндометритом : автореф. дис. ... к. м. н. – Челябинск, 2006.
8. Телешева Л.Ф. Иммунологические факторы секретов репродуктивного тракта женщин: Дис. ... д. м. н. – Челябинск, 2000.

УДК 618.1-002: 615.838.7

ГЕНЫ ДЕТОКСИКАЦИИ КАК КАНДИДАТНЫЕ ГЕНЫ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

М.М. СОНОВА*

Генитальный эндометриоз остается одним из самых распространенных гинекологических заболеваний, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию [1–3,5]. По данным разных авторов, эндо-

метриоз встречается у 12-50% женщин репродуктивного периода и по частоте занимает третье место после воспалительных процессов и миомы матки [1,2,4]. В связи с нарастающей широкой распространенностью, высокой частотой бесплодия составляющей от 10 до 50%, выраженным болевым синдромом, приводящим к снижению качества жизни, эндометриоз превращается в медико-социальную проблему [5,6]. Наряду с общепринятыми теориями происхождения заболевания последнее время большое внимание уделяется изучению воздействия так называемых экзогенных факторов на развитие и течение эндометриоза [4,5]. Воздействия на окружающую среду полигалогеновых ароматических гидрокарбонатов, включающие диоксины и полихлорированные бифенилы (PCB), как предполагается, участвуют в развитии эндометриоза. Эти молекулы находятся в окружающей среде. Диоксины образуются во время горения органических материалов, а также являются побочным продуктом различных промышленных процессов. Больше воздействие на человека происходит через накопление в пищевой цепочке [3–5]. PCB находятся в коммерческих продуктах, включая электрическое оборудование, краски, пестициды. Предполагается, что действие диоксинов и PCB происходит через взаимодействие с арилгидрокарбонным рецептором (AhR). Последний является ядерным рецептором с неизвестным естественным лигандом, который действует как транскрипционный фактор. Также PCB может действовать независимо от AhR и может влиять на эстрогенную активность [3].

In vitro исследования Zhao et al. установили экспрессию AhR эндометриальными стромальными клетками и эндометриальными стромальными клетками под действием диоксина. Используя модель с участием резус-мака, Rieg и др сообщили [3,6] о повышенной распространенности эндометриоза у животных, которые имели хроническое воздействие диоксинов и PCB. Эта группа исследователей также выявила нарушения функции иммунно-компетентных клеток под действием этих веществ. Выявлено повышение продукции TNFα и снижение цитолитической активности NK-клеток периферическими мононуклеарными клетками крови [2]. Eskinazi и соавт провели популяционное когортное исследование в Seveso (Италия), где произошел взрыв на фабрике, который привел к известнейшему воздействию на популяцию 2,3,7,8- тетрахлордibenзодиоксина (TCDD). У женщин с высокими уровнями диоксина в крови относительный риск эндометриоза был в 2,1 раза выше по сравнению с женщинами с низкими уровнями [3]. Другим негативным действием диоксина отмечают повышение транскрипции RANTES, показанные на обоих стромальных клеточных типах [3,4].

Этот цитокин является продуктом Т-лимфоцита, который участвует в активации макрофагов. Действию тех или других повреждающих факторов противостоит слаженная система детоксикации ксенобиотиков. Десинхронизация их активности приводит к нарушению антиоксидантной защиты с последующим окислительным стрессом, губительно действующего на клетку, запуская даже процессы канцерогенеза. К примеру, ферменты суперсемейства глутатион-S-трансферазы играют ключевую роль в обеспечении защиты от перекисного окисления липидов, свободных радикалов и т.д. [7], являются внутриклеточными переносчиками билирубинов, гормонов, участвуют в синтезе простагландинов. Уточнение вклада ферментов системы детоксикации в этиопатогенез заболевания представляется актуальным.

Цель – выявление связи между полиморфизмом генов детоксикации, а также гена ароматазы с развитием генитального эндометриоза.

Материал и методы. В соответствии с целью исследования обследованы 22 пациентки в возрасте от 22 до 38 лет (средний возраст 34 ± 2 лет) с эндометриальными кистами яичников и перитонеальным эндометриозом. Согласно классификации Американского Общества Фертильности (R-AFS), у всех пациенток расценивали как III-IV степень распространения. Всем больным проведено хирургическое лечение лапароскопическим доступом в объеме: цистэктомия и/или резекция яичников – 22, иссечение и коагуляция очагов наружного эндометриоза – 18. Во всех случаях диагноз верифицирован гистологически. В послеоперационном периоде у всех больных в плазме крови исследованы 2 гена 2-й фазы детоксикации – GSTM1 и GSTT1 и их связь с геном ароматазы (CYP19). Образцы ДНК получали из лимфоцитов периферической крови по специальной методике. Контрольную группу составили 8 пациенток репродуктивного возраста без клинических проявлений эндометриоза. Исследования проводили в лабо-

* Кафедра репродуктивной хирургии и медицины ФПДО МГМСУ

ратории молекулярной генетики Московской Медицинской Академии им Сеченова (зав.лаб д.м.н., проф. Залетаев Д.М.). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica-6. Сравнение выборок проводилось по U-критерию Манна – Уитни и T-критерию Вилкоксона.

Результаты. Исследования гена 2-й фазы детоксикации глутатион-трансферазы M1 (GSTM1) выявили следующие закономерности между основной и контрольной группой. Частота генотипа GSTM1 0 и GSTM1+ составила 25,2% и 74,8% в группе больных эндометриозом, 15,3% и 84,7% – соответственно в контрольной группе. Как видно из приведенных данных, частота нулевого, или функционально ослабленного генотипа GSTM1 0 у больных эндометриозом превышает таковую в контрольной группе, однако, эти различия являются статистически недостоверными ($p > 0,05$). Исследования второго гена 2-й фазы детоксикации GSTT1 в сравниваемых группах выявили следующие изменения. Частота генотипа GSTT1 0 и GSTT1+ у больных эндометриозом составила 33,3% и 66,7% соответственно, а в контрольной группе 17,8% и 82,2% соответственно. В группе больных эндометриозом, частота нулевого, или «функционально неблагоприятного» генотипа GSTT1 0 достоверно превышает таковую в контрольной группе ($p < 0,05$). Полученные данные согласуются с результатами других исследователей, полученными ранее, когда при исследовании «функционально неполноценных» вариантов генов детоксикации или «нулевых» вариантов глутатион-Странсфераз обнаружили ассоциации с эндометриозом [7].

При анализе ТТТА-повторов в интроне 4 гена CYP19 нами выявлено 4 различных аллелей изучаемого гена, содержащего 7,8,11,12 повторов. Частота их в группе больных эндометриозом составила 45,8, 29,2, 20,8, 4,2% соответственно, а в группе контроля 50, 14,3, 28,6, 7,1% соответственно. Сравнительный анализ частот аллелей гена CYP19 ((TTTA) $_n$ полиморфизм) не выявил статистических различий между сравниваемыми группами ($p > 0,05$). При анализе генотипов по гену CYP19 ((TTTA) $_n$ полиморфизм) выявлена следующая частота в группе больных эндометриозом: (TTTA)7(TTTA)7 – 16,7%, (TTTA)7(TTTA)8 – 16,7%, (TTTA)7(TTTA)11 – 33,3%, (TTTA)7(TTTA)12 – 8,3%, (TTTA)8(TTTA)8 – 8,3%, (TTTA)8(TTTA)11 – 16,7%, тогда как в контрольной группе эта частота составила соответственно 28,6%, 14,3%, 14,3%, 14,3%, 14,3%. Обращает на себя внимание, что частота генотипа (TTTA)7(TTTA)11 в 2,3 раза выше в группе больных эндометриозом, чем в группе контроля (33,3% и 14,3% соответственно). Таким образом, можно предположить, что выявленный генотип (TTTA)7(TTTA)11 является фактором риска развития и течения эндометриоза. Аналогичные данные получены и другими авторами.

Этот генотип не только является фактором риска развития эндометриоза, но и увеличивает резистентность к медикаментозному лечению в 7 раз. Принимая во внимание большую частоту распространения эндометриоза в цивилизованных странах, а также ассоциацию эндометриоза с повышенным уровнем диоксинов в окружающей среде по данным многих авторов, предполагается, что диоксин и другие поллютанты могут через арилкарбиновые рецепторы стимулировать активность ряда цитохромов, в том числе фермент ароматазы, который кодируется геном CYP19 [4,7]. По последним данным, именно ароматаза отводится ключевая роль в развитии так называемой локальной гиперэстрогении, одного из факторов, обеспечивающих выживание, адгезию и инвазию эндометриальных клеток в различных экстрагенитальных местах. [4,6]. Полиморфизм (TTTA) $_n$ влияет на транскрипцию гена, в результате которого экспрессируется фермент с повышенной активностью. Есть также данные об ассоциации полиморфных вариантов гена ароматазы с развитием эстрогензависимых заболеваний как эндометриоз, миома матки, рак эндометрия [3,6]. При сравнении частоты сочетанного генотипа GSTM1 0 и (TTTA)7(TTTA)11 в основной и контрольной группе обнаружены достоверные различия, составившие в основной группе – 28,7% против 3,2% в контрольной группе. Анализ частоты сочетания GSTT1 0 и (TTTA)7(TTTA)11 показал, что в группе больных эндометриозом частота составила 29,2%, в контроле – 4,2%.

Определение генотипа (TTTA)7(TTTA)11 гена CYP19 наряду с наличием одного из двух нулевых, или «функционально неблагоприятных» генотипов GSTM1 0 и/или GSTT1 0 по генам детоксикации ксенобиотиков в геноме у пациента является фактором риска развития эндометриоза и неблагоприятного течения

болезни. Наиболее неблагоприятным выступает генотип (TTTA)7(TTTA)11 в сочетании с GSTM1 0 или с GSTT1 0.

Результаты проведенных исследований подтверждают ассоциацию между возникновением эндометриоза и функциональным состоянием генов системы детоксикации. Выявленная связь с развитием заболевания акцентирует важную роль неблагоприятных факторов окружающей среды в этиопатогенезе генитального эндометриоза [1,5,7]. Изучение позволит глубже понять сущность заболевания и оптимизировать лечение и профилактику, а также обратить внимание общественности на эндометриоз как медико-социальную проблему.

Литература

1. Адамян Л.В. и др. Генетические аспекты гинекологических заболеваний. – М., 1998. – 216 с.
2. Адамян Л.В., Кулаков В.И.. Эндометриозы: Рук-во для врачей. – М., 1998. – 317 с.
3. Баранов В.С. и др. Генетические аспекты профилактики и лечения эндометриоза. – СПб: Н-Л, 2004. – С.4–21.
4. Brockmoller J. et al. // Cancer Res. – 1996. – Vol. 56. – P. 3915–3925.
5. Koninckx P.D. et al. // J. Reprod. Med. – 1989. – Vol. 24. – P. 257–260.
6. Koninckx P.R. et al. // Gynecol Obstet Invest. – 1999. – Vol.47(1). – P. 23–33.
7. Peng D.X. et al. // Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. – 2003. – Vol.23(5). – P.458–462.

УДК618.33; 618.531.532

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПУПОВИНЫ ПЛОДА

Ж.О. АБДУЛАЕВА*

Своевременная диагностика патологии пуповины и выбор метода родоразрешения имеет большое значение в снижении перинатальной заболеваемости и смертности. К патологии пуповины относят обвитие вокруг шеи и частей тела плода, истинный узел, короткую пуповину, патологию сосудов. Обвитие пуповины вокруг частей тела плода является нередким осложнением беременности. По данным разных авторов [1,2], частота его колеблется от 15 до 38% и в 7,7-21,4% случаев является причиной асфиксии новорожденного, в 1,7-4,3% – причиной мертворождаемости и в 1,5-1,6% – постнатальной смертности. Признаки хронической гипоксии выявляются в 2 раза, а признаки острой гипоксии в 11 раз чаще у детей, родившихся с тугим обвитием пуповины [3,4]. Исход родов для плода зависит от своевременной диагностики этой патологии. Короткость пуповины, возникающая в результате многократных обвитий вокруг шеи и тела плода, приводит к значительному увеличению мертворождаемости, преждевременных родов, преждевременной отслойки плаценты. Кроме того, относительная короткость пуповины в результате тугого обвития может стать причиной тромбоза артерий пуповины. Одним из частых осложнений родового процесса при патологии пуповины являются затяжные роды (7,4-9,5%) в результате удлинения второго периода родов, и как следствие этого – гипоксия плода и асфиксия новорожденного. Пороки развития пуповины наблюдаются в 13,3% всех родов. Наибольшее значение для плода при этом имеют оболочечное прикрепление, абсолютная короткость канатика и грыжи пуповины. В настоящее время внедрены в акушерскую практику высокоинформативные диагностические технологии – эхо-графия, доплерометрия, кардиотокография, цветное доплеровское картирование. Однако вопрос о критериях антенатальной и интранатальной диагностики патологии пуповины, пренатальной подготовки и выбора метода родоразрешения окончательно не решен.

Цель исследования – улучшение исходов гестации для плода, снижение перинатальных потерь.

Материалы и методы. Наблюдаемые были распределены следующим образом: основная группа – 110 беременных с патологией пуповины, которым проведен полный комплекс диагностических мероприятий и составлен план родоразрешения; контрольная группа – 52 женщины без акушерской патологии; груп-

* Кафедра акушерства и гинекологии ДГМА