

ГИНЕКОЛОГИЯ

РОЛЬ ГЕНА GP-III α И ЭМБРИОТРОПНЫХ АУТОАНТИТЕЛ В РАЗВИТИИ ВНУТРЕННЕГО ЭНДОМЕТРИОЗА У ЖЕНЩИН ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА

**А.М. ГАСПАРЯН, И.М. ОРДИЯНЦ, Н.Ю. ПРУДНИКОВА, Р.Л.ГУМЕНЮК,
К.В. ВОЙТАШЕВСКИЙ, О.В.КАРПОВИЧ, Г.Р. АКМУРАДОВА**

Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии
Российский университет дружбы народов
Ул. Миклухо-Маклая, 8, Медицинский факультет, 117198 Москва, Россия

Изучены особенности состояния иммунной системы и аллельного распределения гена GP-III α у 30 женщин перименопаузального возраста, страдающих внутренним эндометриозом путем определения уровня естественных эмбриотропных аутоантител в сыворотке крови при помощи «ЭЛИ-П-Теста» (ELISA-detected Probably of pathology) и ПЦР диагностики.

Полученные результаты показывают, что аденомиоз развивается у женщин с генотипом A1A1 гена GPIII α . Наличие в генотипе аллеля PLAII снижает риск развития внутреннего эндометриоза. Выявленные изменения свидетельствуют об иммунных механизмах возникновения эндометриоза и диктуют необходимость обоснования иммунокорректирующей терапии.

В последнее время проблема менопаузального периода приобретает особую актуальность, главным образом благодаря увеличению продолжительности жизни женщин. В современном мире средняя продолжительность жизни женщин в развитых странах составляет 78,3 года, а средний возраст наступления менопаузы – 50,8 лет. Соответственно 1/3 своей жизни женщина проводит в постменопаузальном периоде.

В течение последнего десятилетия наблюдается рост частоты гиперпластических процессов матки в структуре гинекологической заболеваемости. Частота различных форм гиперпластических процессов эндометрия составляет 23% случаев из всех гинекологических заболеваний.

В структуре гинекологической патологии внутренний эндометриоз занимает третье место после воспалительных процессов и миомы матки. Среди всех поражений эндометриозов на долю внутреннего эндометриоза приходится от 8,8 до 61,5%, а частота его сочетания с миомой матки колеблется от 33 до 85%.

Проблемы патогенеза и диагностики внутреннего эндометриоза привлекает все большее внимание исследователей. Это обусловлено высокой распространенностью данной патологии среди женщин перименопаузального возраста, значительным удельным весом аденомиоза в структуре гинекологических заболеваний.

Актуальность настоящего исследования обусловлена поиском новых подходов, направленных на уточнение нерешенных вопросов патогенеза и диагностики внутреннего эндометриоза.

В процессах межклеточных взаимодействий, адгезии, участии в инвазии эндометриодных гетеротопий в подлежащий миометрий и «приживаемость» их там не последнюю роль сегодня отводят рецепторам, располагающимся на мембране клеток эндометрия, в частности, интегринам. Такая функция интегринов непосредственно связана с их локализацией - интегрины являются трансмембранными молекулами, взаимодействующими с гликопротеидами межклеточного матрикса (коллагенами, ламинином, фибронектином и др.) и цитосклетными белками. Функционирование интегринов происходит под контролем родственных генов. Ген GP-III α кодирует образование специфических интегринновых рецепторов, отвечающих за межклеточные контакты, процессы инвазии и сосудистые нарушения на клеточном уровне.

Известно, чем выше адгезивная способность клетки, тем активнее пролиферативная ее функция, что представляет значительный интерес в плане изучения носительства аллелей PL-AI и PL-AII гена гликопротеина GPIII α .

Иммунная система организма способна быстро и универсально реагировать на разного рода эндо- и экзогенные влияния, поэтому не вызывает сомнения тот факт, что нарушения гормонального гомеостаза при гиперпластических процессах матки могут сопровождаться и нарушениями продукции регуляторов эмбриотропных антител.

В настоящем исследовании мы провели оценку иммунореактивности организма женщин, страдающих внутренним эндометриозом, с использованием метода ЭЛИ-П-тест, позволяющим выявлять изменения в сывороточном содержании эмбриотропных антител

Целью исследования явилось изучение особенностей состояния иммунной системы путем определения уровня естественных эмбриотропных аутоантител в сыворотке крови и выявление характера аллельного распределения гена GPIII α у пациенток, страдающих аденомиозом, миомой матки и гиперпластическими процессами эндометрия.

Материалы и методы исследования. Было обследовано 30 женщин в перименопаузального периода, страдающих аденомиозом в сочетании с миомой матки и гиперплазией эндометрия.

Для достижения поставленной цели была разработана индивидуальная карта обследования. Всем пациенткам было проведено общее клиническое обследование с изучением преморбидного фона, особенности менструальной и репродуктивной функции, перенесенные гинекологические и экстрагенитальные заболевания, выяснение сопутствующих заболеваний, характера течения менопаузы. Для верификации диагноза использовалось ультразвуковое сканирование, гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливания эндометрия с гистологическим исследованием соскобов.

У всех больных проведено исследование на выявление характера аллельного распределения гена GPIII α . Генетический анализ проводили с помощью ПЦР с последующей обработкой полученных фрагментов рестрикционной эндонуклеазой MspI.

С помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) определяли содержание заАТ к белкам ОБМ, 3100, АСВР14/18 и МР65 (ЭЛИ-П-тест). Иммунореактивность определяемых антител выражали в процентах (условные единицы) от иммунореактивности сыворотки-этанола и в зависимости от результата анализа исследуемые сыворотки относили к соответствующей классификационной группе.

Результаты и их обсуждение. Проведенный анализ клинико-анамнестических данных обследованных женщин показал, что возраст больных колебался от 45 до 59 лет.

По женской линии -- у каждой третьей женщины из всех обследованных была выявлена предрасположенность к гиперпластическим процессам матки. У 48% пациенток

ближайшие родственницы имели в анамнезе миому матки, гиперплазию эндометрия и внутренний эндометриоз.

Анализ перенесенных заболеваний обследованного контингента женщин показал, что все больные имели в анамнезе несколько инфекционных и соматических заболеваний. В детском возрасте и в периоде полового созревания детскими инфекциями, ОРВИ неоднократно болели 93,3% больных с внутренним эндометриозом. Структура и частота экстрагенитальной патологии у женщин с внутренним эндометриозом распределилась следующим образом: гастрит 20 (66,7%), гипертоническая болезнь – 24 (80%), сахарный диабет – 7 (23,3%), заболевание щитовидной железы – 13 (43,3%), в том числе, гипотиреоз – 7 (23,3%), гипертиреоз – 5 (16,7%), варикозное расширение вен нижних конечностей – 14 (46,7%). Избыточную массу тела имели 60 % обследованных женщин.

Одной из существенных особенностей преморбидного фона у женщин с внутренним эндометриозом явилась высокая частота перенесенных в прошлом различных гинекологических заболеваний. Их отмечали у 29 (96,7%) пациенток. Наиболее часто встречались заболевания шейки матки 26 (86,7%), доброкачественные заболевания молочных желез – 26 (73%), хронический эндометрит – 12 (40%), хронический сальпингоофорит – 10 (33,3%). Следует отметить, что гинекологические заболевания были выявлены задолго до первых клинических проявлений основного заболевания. Повторяющиеся дисфункциональные маточные кровотечения отмечали 22 (73,3 %) женщин.

Эти анамнестические данные подтверждают точку зрения о важной роли локальных изменений, происходящих в матке после различных гинекологических заболеваний, в возникновении гиперпластических процессов матки.

Анализ частоты носителей аллелей PL-AI и PL-AII гена гликопротеина GP III α показал, что все пациентки с изолированным внутренним эндометриозом были гомозиготами по аллелю PL-AI, т.е. в их генотипе присутствовала одна аллельная форма- PL-AI гена GP - III α . Наличие в генотипе аллеля PL-AII выявлено только у троих пациенток. Они имели в своем генотипе две аллельные формы GP III α : PL-AI и PL-AII, т.е. они были гетерозиготы (AI α II). Двое из них имели диагноз «внутренний эндометриоз в сочетании с миомой матки», один - внутренний эндометриоз.

При анализе полученных результатов мы пришли к выводу, что аллель PL-AI гена GPIII α определяет генетическую предрасположенность клеток эндометрия к активной пролиферации и имплантации. Аллель PL α II гена GPIII α , по всей вероятности, является протективной и препятствует развитию гиперпластических процессов в эндо- и миометрии.

Анализ сывороточной иммунореактивности показал, что из 30 обследованных больных у 28 (93,3%) содержание регуляторов эмбриогенеза имело отклонение от нормальных значений. Только 2 (6,7%) имели нормореактивную реакцию сыворотки. 23 из 30 (76,67%) пациенток вошли в категорию с аномально повышенной продукцией эмбриотропных антител, т.е. были гиперреактивны. Гипореактивными оказались 5 пациентки. Все больные с изолированной формой внутреннего эндометриоза относились к группе гиперреактивных.

Эти наблюдения позволяют предположить, что патологически увеличенное содержание эмбриотропных антител, характерное для большинства наблюдавшихся нами женщин, может быть первичным. Так как эти женщины в анамнезе не принимали гормональное лечение, в отличие от пациенток с гипореактивностью, которые до обследования применяли гормональную терапию по поводу основного заболевания.

Таким образом, на основании проведенного исследования можно предположить, что внутренний эндометриоз сопровождается специфическими иммунными изменениями. Но эти изменения выявляются не во всех случаях: по-видимому, у пациенток, относящихся к группе нормореактивных, пролиферативный процесс сопровождается преимущественно локальными проявлениями и не вызывает значительных системных наруше-

ний иммунитета, приводящих к изменениям нормального уровня продукции эмбриотропных антител.

Определение уровня эмбриотропных антител является необходимым компонентом алгоритма обследования пациенток с гиперпластическими процессами матки. Отклонение в содержании указанных антител диктует необходимость проведения иммунокорректирующей терапии.

Литература

1. Адамян Л.В., Андреева Л.В. Клинико-генетические аспекты аденомиоза // Акуш. и гинекол., 1999. - № 3. - С. 38-43.
2. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы. - М.: Медицина, 1998. - С. 25-27
3. Дамиров М.М. Гиперпластические процессы в матке: роль фосфоинотидов в патогенезе, диагностике и в оценке результатов лечения / Автореф. дисс. ... д.м.н. - М., 2001. - 35 с.
4. Карпова Е.В. Корреляция различных форм позднего гестоза с генотипом по гену GPIIIa b-цепи интегрин / Автореф. дисс. ... к.м.н. - М., 2000. - 17 с.
5. Уманский С.Р. Апоптоз: молекулярные и клеточные механизмы // Мол. биология. - 1996. - Т. 30. - С. 487-502.
6. Dmowski W P., Ding J., Shen J., Rana N., Fernandez BB., Braun DP., Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis // Hum Reprod. - 2001. Sep. 16 (9). - 3. 1802-8.
7. Gebel HM., Braun DP., Tambur A., Frame D., Rana N., Dmowski WP. Spontaneous apoptosis of endometrial tissue is impaired in women with endometriosis // Fertil Steril, 1998, Jun., 69(6): 1042-7.
8. McLaren J., Prentike A., Charnock-Jones DS., Sharkey AM., Smith SK. Immunolocalization of the apoptosis regulating proteins Bcl-2 and Bax in human endometrium and isolated peritoneal fluid macrophages in endometriosis // Hum Reprod. 1997, Jan., 12(1): 146-52.
9. Oosterlynck D.J. et al. Immunosuppressive activity of peritoneal fluid in women with endometriosis // Obstet Gynecol. - 1993. - № 82. - P. 206-212.

TUTOANHE GPIIIA IN END NATURAL EMBRYOTROPIC ATIBODIES DEVELOPMENTS ADENOMYOSIS IN WOMEN OF PERIMENOPAUSAL THE PERIOD

**A.M. GASPARYAN, I.M. ORDIJATS, N.Y. PRUDNIKOVA, R.L. GUMENYUK,
K.V. VOITASHEVSKY, O.V. KARPOVICH, G.R. AKMURADOVA**

Department of Obstetrics and Gynecology with course of Perinatology
Peoples' Friendship University of Russia

8, Miklukho-Makluka st., Medical faculty, 117198 Moscow, Russia

Aim: to investigate the parameters of immune system and to evaluate the allele distribution of GPIIIa gene among in women with internal endometriosis.

Methods: the level of the natural embryotropic autoantibodies in serum was detected by ELI-P-test (ELISA-detected Probably of pathology) and PCR analysis.

Material: 30 women of perimenopausal period.

Results: the data obtained testified the immune mechanism of appropriate immunocorrecting therapy. Adenomyosis associated with genotype A1A1 of GPIIIa gene PLAI1 allele of the gene reduces the risk of these diseases 10 times.