

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ДОФАМИНОВОГО РЕЦЕПТОРА D₂ ПРИ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ МАСТОПАТИИ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Н.П. АДХАМОВА¹, Д.К. НАЖМУТДИНОВА²

1 - Республиканский Центр Репродуктивного Здоровья Населения;

2 - Ташкентская Медицинская Академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент

ФЕРТИЛ ЁШИДАГИ АЁЛЛАР ФИБРОЗ-КИСТОЗЛИ МАСТОПАТИЯСИДА D₂ ДОФАМИНЛИ РЕЦЕПТОРИ ГЕНИНИНГ ПОЛИМОРФИЗМИ

Н.П. АДХАМОВА¹, Д.К. НАЖМУТДИНОВА²

1 - Ўзбекистон республикаси репродуктив саломатлик маркази;

2 - Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент шаҳри.

POLYMORPHISM OF THE DOPAMIN RECEPTOR D₂ GENE IN FIBROSY-CYSTIC MASTOPATHY IN FERTILE AGE WIVES

N.P. ADXAMOVA¹, D.K. NAJMUTDINOVA²

1 - Republican Center for Reproductive Health of the Population.

2 - Tashkent Medical Academy, The Republic of Uzbekistan, Tashkent

Тошкент тиббиёт академияси 3 сон клиникаси эндокринология бўлими ва консултацияв поликлиникасига ҳамда шаҳар диагностика марказига консултация мақсадида мурोजаат қилиб келган ўзбек миллатига мансуб 120 нафар фертил ёшидаги аёлларда генотиплаш ўтказилди. Фиброз-кистозли ўзгаришлар билан гиперлактимияли аёлларда DRD2 генининг ТТ генотипи С3420Т гетерезиготли полиморфизми устунлиги билан кечади. Аёлларнинг 75% да қалқонсимон без функциясининг камайиши кузатилади.

Калит сўзлар: мастопатия, аёллар, фертил ёш, генетик ўзгаришлар.

Genotyping of 120 women of childbearing age of Uzbek nationality, who consulted in the endocrinology department and consultative clinic of the clinic №3 Tashkent Medical Academy and in the city diagnostic center. In fibro-cystic changes in women with hyperprolactemia, the heterozygous type of polymorphism C3420T of the DRD2 gene with a mutation of the TT genotype predominates. In 75% of women there is a decrease in thyroid function.

Key words: mastopathy, women, fertile age, genetic changes

Около 75-80% женщин репродуктивного возраста страдают различными заболеваниями молочных желез, часто объединяемыми общим термином мастопатия [8]. Очень важным является своевременное выявление доброкачественных заболеваний молочных желез, поскольку фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ) является одним из основных заболеваний, относящихся к потенциальным источникам развития рака молочной железы [7]. По определению ВОЗ, фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ) представляет собой комплекс процессов, характеризующихся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани молочных желез с формированием ненормального соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов и образованием в молочной железе изменений фиброзного, кистозного, пролиферативного характера, которые часто, но не обязательно сосуществуют [5].

В генезе развития патологии молочных желез среди гормонов передней доли гипофиза особое место занимает пролактин, который оказыва-

ет многообразное действие на ткани молочных желез, стимулируя обменные процессы в их эпителии на протяжении всей жизни женщины. По данным исследований последних лет, у большинства пациенток развитие и прогрессирование мастопатии связано с повышением уровня пролактина. Еще на ранних этапах изучения мастопатии была отмечена связь между развитием доброкачественных заболеваний молочных желез и повышением его уровня, что связано со способностью пролактина стимулировать обменные процессы в тканях молочных желез, увеличивать число рецепторов эстрадиола в молочной железе, повышать местное содержание простагландинов в тканях. Под влиянием избытка простагландинов изменяется просвет сосудов, проницаемость сосудистой стенки, нарушаются гемодинамика и водно-солевые соотношения в тканях железы. При умеренно выраженной гиперпролактинемии на фоне относительно невысоких показателей секреции пролактина, при сохраненном менструальном цикле или олигоменорее молочные железы большей степени сохраняют свое строение, чаще с

тенденцией к развитию фиброзного компонента. В генезе этих изменений играет роль не столько повышенный уровень секреции пролактина, сколько связанная с этим состоянием гиперэстрогения и прогестерондефицитное состояние, поскольку действие пролактина осуществляется опосредовано, через индуцированный им, яичниковый стероидогенез. Таким образом, гиперпролактинемия как самостоятельный фактор и особенно в сочетании с гиперэстрогенией является фактором высокого риска развития заболеваний молочных желез [1, 7].

На сегодняшний день для оценки той или иной патологии, а также для выбора оптимальной методики лечения врачи проводят генетические исследования. Определение причины заболевания на молекулярном уровне позволяет сделать правильное заключение при неоднозначной симптоматике. Пролактин вырабатывается под ингибирующим действием дофамина (Quiqley M.E. et al). Дофамин, в свою очередь, вырабатывается тубероинфундибулярными (ТИДА) клетками гипоталамуса и достигает лактотрофов гипофиза через портальную систему. Любой фактор, нарушающий перенос дофамина или его сигналов в переднюю долю гипофиза, приводит к гиперпролактинемии. Дофаминовые рецепторы подразделяются на D1 и D2 подтипы, основываясь на различное влияние на активность аденилатциклазы. В аденогипофизе преобладающими являются D2 рецепторы. Проникновение их из межклеточного пространства в ряд клеток гипофиза приводит к снижению внутриклеточного цАМФ и ингибирует секрецию ПРЛ. Ген Дофаминового рецептора D2 (DRD2) локализован на 11 хромосоме. Этот ген имеет 2 изоформы. Изменение распределения этих изоформ могут изменить перенос сигнала, тем самым привести к повышению уровня ПРЛ. В DRD2 гене был определен ряд полиморфизмов. [9,10,11]

Гормоны щитовидной железы (тироксин, трийодтиронин) играют важную роль в морфогенезе и функциональной дифференцировке эпителиальных клеток молочной железы, влияют на процессы синтеза и метаболизма стероидных гормонов яичников [8]. Помимо того, что нарушение функциональной активности щитовидной железы выступает своеобразным пусковым моментом для развития патологических сдвигов в репродуктивной системе и тем самым способствует развитию дисгормональных процессов в молочной железе, можно выделить и ряд других механизмов возможного влияния измененного тиреоидного статуса на формирование мастопатий [1,5].

Анализ изменений в молочных железах в условиях длительно существующих гормональных нарушений имеет не только прикладное зна-

чение, но и представляет большой теоретический интерес, так как позволяет определить вклад определенных гормональных факторов в развитие патологических процессов в молочной железе. Все вышеизложенное свидетельствует о взаимосвязи изменений в молочной железе и в половых органах, а также указывает на единство механизмов, вызывающих патологическую перестройку всех органов репродуктивной системы.

Материалы и методы. Произведено генотипирование 120 женщин фертильного возраста узбекской национальности, обратившихся на консультацию в эндокринологическое отделение и консультативную поликлинику клиники №3 ТМА и в городской диагностический центр. Из 120 образцов 96 женщин составили группу больных с гиперпролактинемией и 24 с нормальным уровнем пролактина, которые составили группу контроля.

Больным проводились: сбор анамнеза, объективный осмотр (определение индекса массы тела, степень развития вторичных половых признаков), гормональные исследования – ТЗ, Т4, ТТГ, ФСГ, ЛГ, пролактин, тестостерон, эстрадиол, прогестерон, кортизол, а также инструментальные методы исследования (УЗИ, МРТ).

Генотипирование производилось из цельной крови, по полиморфному маркеру C3420T гена DRD2. Выделение ДНК производили из цельной крови с помощью набора «DiatomTM DNA Prep 200» по стандартному протоколу фирмы производителя (лаборатория ИзоГен РФ).

Результаты и обсуждение. Из 96 нами обследуемых женщин с гиперпролактинемией у 31 (32,3%) диагностирована фиброзно-кистозная болезнь молочных желез. Из 31 женщины с фиброзно-кистозной мастопатией у 10 (32,2%) – гиперпролактинемия вследствие микроаденомы гипофиза, у 2 (6,4%) – женщин симптом ПТС, у 19 (61,2%) женщин – без органических изменений со стороны гипофиза. Из 31 женщины у 8 (25,8%) женщин при пальпации и ультразвуковой диагностике не выявлено патологии со стороны щитовидной железы, у 7 (22,5%) женщин различные формы зоба с эутиреоидным состоянием, у 14 (45,2%) женщин выявлен субклинический гипотиреоз и 2 (6,4%) женщины с гипотиреозом.

По данным Степанова И.Г., Стефанцова А.А. (СГМУ, г. Томск) патология щитовидной железы является пусковым патогенетическим моментом в формировании мастопатии в 20% случаев. Среди нами обследуемых женщин у 23 (74%) женщин выявлена патология щитовидной железы, из которых у 16 (51,6%) с нарушенным функциональным состоянием. У 2 (6,4%) женщин выявлена узловатая форма мастопатии.

Далее больные с ФКМ были поделены нами по генотипу полиморфного маркера C3420T гена

ДРД2: СС-генотип у 12 женщин (38,7%); СТ-генотип у 16 женщин (51,6%); ТТ-генотип у 3 женщин (9,6%).

В этой группе женщин также преобладает гетерозиготный тип полиморфизма и составляет 51,6%. У всех носителей ТТ-генотипа наблюдается снижение функции щитовидной железы (2 женщины с субклиническим гипотиреозом и 1 больная с гипотиреозом).

Среди носителей СТ-генотипа 3 женщины без патологии щитовидной железы (18,7%), остальные 13 (81,3%) с различными заболеваниями щитовидной железы. Из 12 женщин с СС-генотипом у 5 (41,6%) больных с ФКМ не диагностированы нарушения со стороны щитовидной железы.

Следовательно, анализ полученных результатов свидетельствует о полиэтиологичности развития фиброзно-кистозной мастопатии у женщин с гиперпролактинемией, что диктует необходимость учета при планировании лечебно-профилактических мероприятий.

Выводы:

Фиброзно-кистозные изменения в молочных железах носят полиэтиологический характер.

Из 31 женщины с ФКМ у 8 (25,8%) при пальпации и ультразвуковой диагностике не выявлено патологии со стороны щитовидной железы, у 7 (22,5%) женщин различные формы зоба с эутиреоидным состоянием, у 14 (45,2%) женщин выявлен субклинический гипотиреоз и 2 (6,4%) женщины с гипотиреозом.

У женщин фертильного возраста узбекской национальности в распределении полиморфного маркера С3420Т гена DRD2 преобладают женщины с СТ-генотипом.

В группе больных с фиброзно-кистозными изменениями также преобладает гетерезиготный тип полиморфизма С3420Т гена DRD2.

У носителей мутантного ТТ-генотипа в группе больных с ФКМ у всех женщин наблюдается снижение функции щитовидной железы.

Литература:

- 1.Беляева Л.Е., Шебеко В.И. Гинекологическая эндокринология: патофизиологические основы – М.- 2009-239 с.
- 2.Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство) – М. - 2002., - 754 с.
- 3.Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье: проблемы, достижения и перспективы // пробл. репродукции. -1999. – 3 2 – с. 6-9.

4. Лейкок Дж., Вайт П.Г. Основы эндокринологии. – М. -2000.
5. Новикова В. А. Принципы лечения фиброзно-кистозной болезни на фоне йододефицита КГМУ, г. Краснодар АГ-инфо 2007-240
6. Осипова А.А. Гиперпролактинемия и функция репродуктивной системы у женщин// Consilium medicum/ Гинекология. – 2002. – Т. 4 , № 8.
- 7.Руководство по эндокринной гинекологии// под ред. Е.М. Вихляевой / мед. Информационное агентство. – Москва . – 2006. – 768 с.
- 8.Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология – М. 2004.- 520 с.
9. Caccavelli L, Cussac D, Pellegrini I, Audinot V, Jaquet P, Enjalbert A. D2dopaminergic receptors: normal and abnormal transduction mechanisms. Horm Res 1992;38:78 – 83
10. Grandy DK, Litt M, Allen L, Bunzow JR, Marchionni M, Makam H, et al. The human dopamine D2receptor gene is located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a TaqI RFLP. Am J Hum Genet 1989;45:778 – 85.
11. Hansen K.A., Zhang Y.,et al. The dopamine receptor D2 genotype is associated with hyperprolactinemia. // Fertility Sterility/, 2005 sep; 84(3) 711-8.
12. K. Jayakrishnan. Insights into infertility management. //Jaypee brothers medical publishers/ London, 2012. 280 p.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ДОФАМИНОВОГО РЕЦЕПТОРА D₂ ПРИ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ МАСТОПАТИИ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Н.П. АДХАМОВА¹, Д.К. НАЖМУТДИНОВА²

1 - Республиканский Центр Репродуктивного Здоровья Населения;

2 - Ташкентская Медицинская Академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент

Произведено генотипирование 120 женщин фертильного возраста узбекской национальности, обратившихся на консультацию в эндокринологическое отделение и консультативную поликлинику клиники №3 Ташкентской Медицинской Академии и в городской диагностический центр. При фиброзно-кистозных изменениях у женщин с гиперпролактинемией преобладает гетерезиготный тип полиморфизма С3420Т гена DRD2 с мутацией ТТ-генотипа. У 75% женщин отмечается снижение функции щитовидной железы.

Ключевые слова: мастопатия, женщины, фертильный возраст, генетические изменения.