

КАРИОТИПИРОВАНИЕ ХРОМОСОМ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

Л.З. БАЗЮТА, С.П. ПОЛЕВАЯ, В.П. ПОЛЕВОЙ

Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова, Украина, г. Винница
Буковинский государственный медицинский университет, Украина, г. Черновцы

ЭНДОМЕТРИЯ ГИПЕРПЛАЗИЯСИДА БЕМОРЛАР ҚОНИ ЛИМФОЦИТЛАРИ ХРОМОСОМАЛАРИНИ КАРИОТИПЛАШ

Л.З. БАЗЮТА, С.П. ПОЛЕВАЯ, В.П. ПОЛЕВОЙ

М.И.Пирогов номидаги Винница миллий медицина университети, Украина, Винница
Буковина давлат медицина университети, Украина, Черновци

BLOOD LYMPHOCYTES CHROMOSOME KARYOTYPING IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

L.Z. BAZYUTA, S.P. POLEVAYA, V.P. POLEVOY

Vinnitsa National Medical University named after M.I. Pirogov, Ukraine, Vinnytsia
Bukovina State Medical University, Ukraine, Chernivtsi

Мақолада эндометрия гиперплазияси ва эндомиома ракига шубҳа қилинган аёллар қони лимфоцитлари хромосомаларини цитогенетик тахлили натижалари келтирилган. Хромосомаларнинг фрагил сохаларини аниқлаш, мутант генларнинг дастлабки стадиядаги экспрессиясини, кўпроқ онкогенларни аниқлаб бериб, бу онкологик касалликнинг бошланишини билдиради. Хромосомаларнинг нозик жойларида кўп ҳолларда қайта жойлашиш кузатилиб, кейинчалик шу хромосомалар ностабилиги кузатилиш тасдиқланди. Аёлларда эндометрий гиперплазиясида генетик омилларни ҳисобга олиш ва цитодиагностикани қўллаш бачадон ракиннинг дастлабки даврларида даволаш ва профилактикасида катта аҳамиятга эга эканлиги кўрсатилди.

Калит сўзлар: *эндометрий гиперплазияси, цитодиагностика, генетика, профилактика.*

The article presents data of cytogenetic analysis of chromosomes in blood lymphocytes of women with endometrial hyperplasia and suspected endometrial cancer. By definition of fragile sections of chromosomes were revealed initial stages of expression of mutant genes, often oncogenes, which may indicate the beginning of cancer. It is found that the fragile sites of chromosomes often initiated by chromosomal rearrangements, and later there is chromosomal instability. It is shown that taking into account genetic factors and cytodiagnosics use in women with endometrial hyperplasia has high importance on prognosis, prophylaxis and treatment of endometrial cancer in the early stages of its development.

Key words: *endometrial hyperplasia, cytodiagnosics, genetics, prophylaxis.*

Вступление. Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) составляют 15-40% в структуре онкологической патологии, а при сочетании с лейомиомой матки этот показатель повышается до 76% [1,2,4]. Рост заболеваемости гиперпластическими процессами эндометрия связывают как с неблагоприятной экологической ситуацией, так и с ростом уровня соматических заболеваний и снижением иммунитета у женщин. Около 10% случаев рака эндометрия считают наследственным, что, возможно, связано с высоким пролиферативным потенциалом клеток, или с повышенной вероятностью мутаций в протоонкогенах и опухолевых супрессорах. Кроме того, актуальность исследования гиперпластических процессов эндометрия обусловлена высоким риском злокачественной трансформации [2,3,6,7].

Фрагильные или хрупкие сайты хромосом представляют участки ДНК с тандемными ди- или тринуклеотидными повторами, которые формируют необычные структуры ДНК и вызы-

вают динамические мутации, метилирования. Последние включаются в сестринские хроматидные обмены, делеции и транслокации, где происходят амплификации генов и интеграции плазмид. Именно в хрупких участках хромосом, которые особенно чувствительны, чаще всего происходит разрыв хроматиды с дефектом и перестройкой хромосомы. Цитогенетическим фрагильный сайт представляется в виде неоднородности в структуре хромосомы. В зависимости от индукции фрагильные сайты делятся на: редкие и общие. Общие - оказываются в популяции под действием химических мутагенов. Редкие - встречаются в менее 5% лиц и являются наследственными. Большинство редких фрагильных сайтов индуцируются дефицитом фолатов, которые являются ко-факторами для синтеза пуринов и пиримидинов, а дефицит последних приводит к индукции гипометилирования геномной ДНК [3,5,8,9]. Поэтому дефицит фолатов индуцирует разрывы ДНК, ухудшает репарацию ДНК и приводит к различным мутациям. Редкие фолат-

чувствительные фрагильные сайты ассоциированные с генами не транскриптируются, а отдельные общие фрагильные сайты могут привлекаться к экспрессии гена при возникновении участков хромосомной нестабильности. Фолат-чувствительные фрагильные сайты хромосом не выявляются у здоровых людей.

Однако природа общих фрагильных сайтов еще до конца не изучена. Отдельные ученые склонны считать общие фрагильные сайты частью нормальной ДНК, другие - обращают внимание на большое количество динуклеотидных повторов в локусах общих фрагильных сайтов, которые приводят к нарушению репликации. Некоторые фолат-чувствительные фрагильные сайты были клонированы и содержали большое количество тандемных CGG-микросателлитных повторов, которые способны принимать нетипичную ДНК-структуру и могут нарушать элонгацию репликации [7,8,9]. Все это послужило основанием для проведения генетического исследования у пациенток, страдающих ГПЭ.

Цель. Провести анализ возникновения фрагильных сайтов хромосом у пациенток с гиперплазией эндометрия с целью прогнозирования и особенностей клинического ее течения.

Материал и методы исследования. Обследовано 260 пациенток репродуктивного возраста с гистологически верифицированным ГПЭ, которые разделены на четыре клинические группы: I - 80 пациенток с железистой гиперплазией эндометрия (простая гиперплазия), II - 70 женщин с железисто-кистозной ГПЭ (сложная гиперплазия), III - 50 женщин с атипичной ГПЭ (простой и сложной). Четвертую группу составили 30 пациенток с гистологически верифицированным раком тела матки. Группу контроля составили 30 практически здоровых женщин.

Культивирование лимфоцитов периферической крови пациенток проводили с использованием полумикрометода за модификациями, которые широко применяются в лаборатории молекулярной генетики Одесского национального медицинского университета. В шприц набирали 0,1 мл стерильного раствора гепарина (5000 ME). Путем венепункции локтевой вены забирали 5 мл гепаринизированной стерильной крови. Посадку крови на искусственные питательные среды проводили в ламинар-боксе Jouane MSC.12. на каждую пациентку по 3-4 флакона. В каждый флакон добавляли 5 мл среды 199 или Игла (Sigma), которые не содержат фолатов и фолиевой кислоты, (что является важным для выявления фрагильных сайтов хромосом), 75-125 мкл фитогемаглютинаина (ФГА) (Sigma), 0,5 мл эмбриональной телячьей сыворотки (Sigma), 0,5 мл цельной гепаринизированной крови.

Лимфоциты культивировали 72 ч в термостате при температуре 37°C. Препараты окрашивали по методике G-окраски. Использовали буфер Соренсена (pH 6,8), для которого готовили два раствора: 1/15M раствор двухзамещенного фосфата натрия (Sigma) и раствор однозамещенного фосфата калия (Sigma), которые смешивали в соотношении 1:1 по 5 мл и добавляли 15 капель красителя Романовского. Продолжительность окраски - 5 мин., после чего препараты промывали трижды дистиллированной водой и высушивали на воздухе.

Хромосомный анализ проводили на системе кариотипирования MetaSystems (Германия) с использованием программы "Ikaros". Проанализированы не менее 20 метафазных пластинок для каждой пациентки. Анализ хромосом лимфоцитов содержал: подсчет числа хромосом в метафазных пластинках, идентификацию хромосом, установки частоты aberrантных клеток (в % к общему числу исследуемых метафаз), характеристику aberrаций хромосом. Учитывали хроматидные и хромосомные aberrации, кариотипово-аномальные клетки и фрагильные сайты хромосом. Цифровой материал обрабатывали статистически.

Результаты исследования и их обсуждение. У пациенток с патологией эндометрия наблюдалась фрагильность хромосом (табл. 1). Наименьшее количество фрагильных сайтов хромосом выявляли у пациенток с железистой гиперплазией эндометрия (1p3.3-3.4, 2q2.2-2.3, 2q3.3-3.5, 5q2.3-3.1, 4q2.8-3.1), которые имели отягощенный семейный анамнез, так и без него. С данной выборки пациенток с железистой гиперплазией эндометрия только в нескольких замечены единичные фрагильные сайты хромосом. В 30 здоровых женщин фрагильных сайтов не обнаружено.

По атипичной гиперплазии эндометрия количество фрагильных сайтов возрастала в несколько раз, практически в каждой пациентки с атипичной гиперплазией эндометрия. В одной пациентки можно было обнаружить от пяти до десяти различных хрупких сайтов в разных хромосомах. У пациенток с атипичной гиперплазией и аденокарциномой эндометрия с отягощенным онкоанамнезом были обнаружены новые фрагильные сайты (17q2.2; 1q2.2; 1q1.4; 2p1.5-2.2), которых не встречали у пациенток соответствующих групп без отягощенного онкоанамнеза. У пациенток с аденокарциномой эндометрия имело место увеличение количества и спектра фрагильных сайтов, при этом наблюдались различия в группах с отягощенным и без отягощенного онкоанамнеза.

Значительное количество хрупких сайтов совпадает или локализованы вблизи онкогенов и протоонкогенов, участвующих в возникновении, прогрессии рака эндометрия или способствуют его появлению (табл.1). Мутации в генах репарации PMS1, MSH6 / GTBP, MSH2, COCA, LCFS2, NF1 выявляются при наследственных формах рака эндометрия (синдромы Tuir-Morre, Lynch, нейрофиброматоз 1). Именно в участках расположения указанных генов обнаружены фрагильные сайты хромосом у больных раком эндометрия.

В развитии эстрогензависимых форм рака эндометрия участвуют гены PTEN, CYP1B1, CYP17, ER1, ER2 COX-1, COX2 и др. Размещение фрагильных сайтов у больных раком эндометрия также совпадало с хромосомным расположением этих генов. В патогенезе эстрогензависимого рака эндометрия большую роль играют факторы риска: ожирение, синдром поликистозных яичников, диабет, гипертония и т.д. Оказалось, что хромосомная локализация некоторых из известных генов, ответственных за эти заболевания, совпадает с локализацией фрагильных сайтов в обследованных нами пациенток больных раком эндометрия.

Установлены гены, отвечающие за наследственные формы ожирения (HCHOLA3, CLF, FHCA), гены синдрома поликистозных яичников (HSD3B2, FSHR, GCCR, FST), диабета (SLC2A1 (GLUT1), SORBS1, GYS2, IRS2, HNF4A), гипертонии (AGTR1, HYT4, CYP8). Хромосомная локализация этих генов также совпадала с выявленными фрагильными сайтами.

Таким образом, можно предположить, что наследственная отягощенность по экстрагенитальным заболеваниям может играть большую роль в развитии эстроген-зависимого рака эндометрия. Учет наследственных факторов, указывающих на предрасположенность к заболеванию, может иметь большое значение для профилактики и лечения рака эндометрия на ранних этапах его развития. Анализ полученных результатов позволяет предположить, что часть обследованных больных может иметь герминальные мутации в генах репарации (MSH6 / GTBP, MSH2, RAD1, PMS1). На поздних этапах развития опухоли могут проявляться соматические мутации в генах, контролирующих клеточный цикл (hCDC4), в гене рецептора-2 фактора роста фибробластов, в генах интерлейкинов, участвующих в патогенезе опухоли (IL10, IL8).

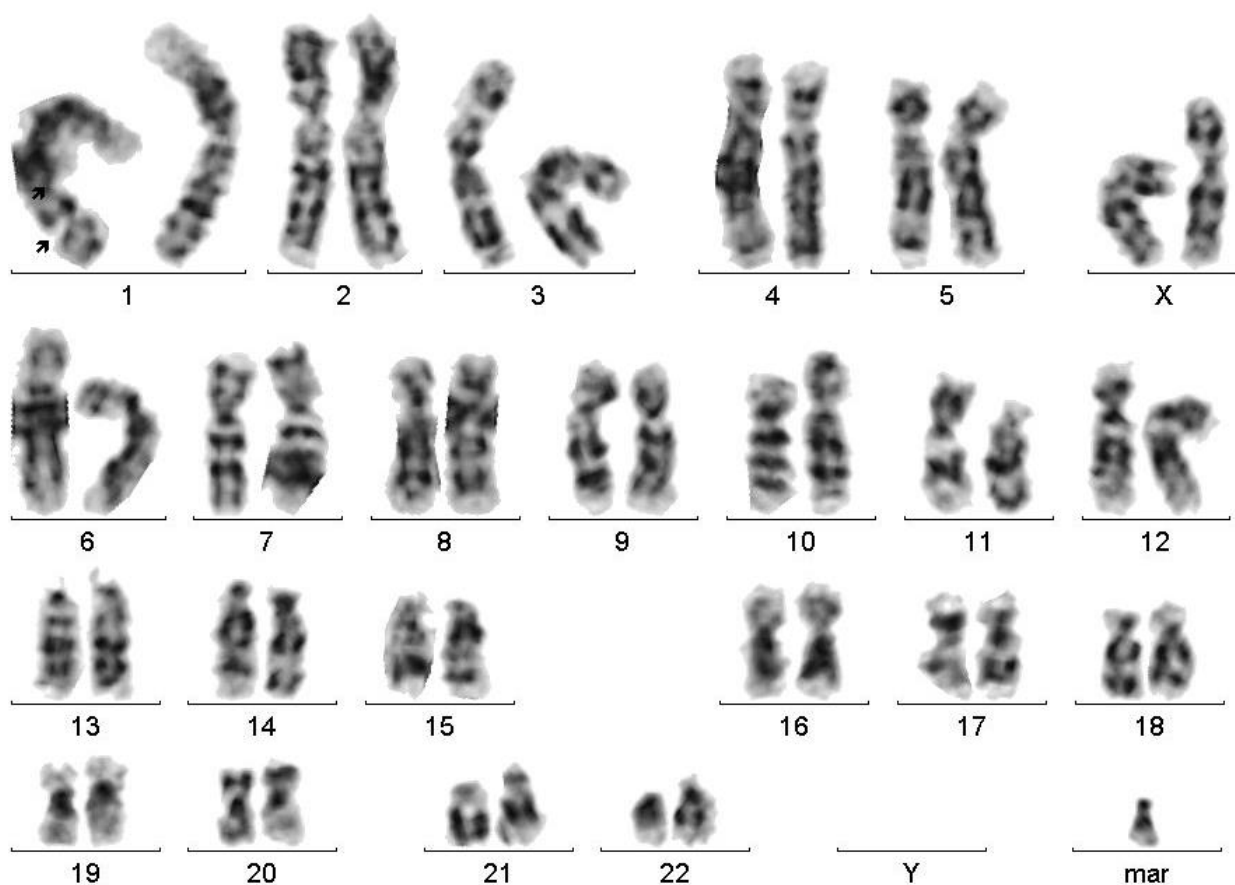


Рис. 1. Кариотип лимфоцитов периферической крови больной раком эндометрия 47, XX, + mar; 11p-; FRA1q3.2; хрупкий участок хромосомы показан стрелкой.

Таблица 1.

Фрагильные сайты, которые встречаются в пациентов с патологией эндометрия и установленные
фрагильные сайты и гены из этих локусов

№	Фрагильный сайт	Предсказываемый тип фрагильного сайта	Известные гены-кандидаты, принимающие участие в развитии рака эндометрия
1.	1p2.1	FRA1D(1p22) амфидиколиновый, общий; FRA1E (1p212) амфидиколиновый, общий;	
2.	1q1.4		
3.	1q2.2	FRA1F, (1q21) амфидиколиновый, общий;	
4.	1q2.5-3.1	FRA1G(1q25.1), амфидиколиновый, общий; FRA1K(1q31), амфидиколиновый, общий;	COX2 (ген циклооксигеназы-2) IL10 (ген интерлейкина-10)
5.	1p3.3-3.4	FRA1B(1p32), амфидиколиновый, общий;	SLC2A1(GLUT1) (переносчик глюкозы 1) TNFRSF1B (ген рецептора фактора некроза опухоли) HCHOLA3 (ген гиперхолесте-ронлемии)
6.	1p1.2		HSD3B2 (ген 3β-гидроксистеро-иддегидрогеназы); NRAS (онкоген)
7.	1q1.1	FRA1J(1q12), 5-азациитидиновый, общий;	
8.	2q3.3-3.5	FRA2I (2q33) амфидиколиновый, общий;	
9.	2q2.2-2.3	FRA2F(2q21.3) амфидиколиновый, общий; FRA2K(2q22.3), фолат-чувствительный, редкий	
10.	2q2.4-3.1	FRA2G(2q31), амфидиколиновый, общий;	PMS1 (ген мис-мач репарации) COX-1 (ген циклооксигеназы 1) GPD2 (ген глицеролфосфат-дегидрогеназы)
11.	2p1.5-2.2	FRA2D(2p16.2), амфидиколиновый, общий;	MSH6/GTBP (ген мис-мач репарации);CYP1B1 (ген цитохром-оксидазы - 450) COCA (ген, ответственный за синдром Линча) NF1 (нейрофиброматоз, тип 1) MSH2 (синдром Tuir-Motte) FSHR (ген рецептора фолликулостимулирующего гормона)
12.	3q2.6-27	FRA3C(3q27), амфидиколиновый, общий;	AGTR1(ген рецептора ангиотензина)
13.	4q1.5	FRA4A(4p16.1), амфидиколиновый, общий;	IL8 (ген интерлейкина-8)
14.	4q2.8-3.1	FRA4D(4q31.1), амфидиколиновый, общий; FRA4E(4q27), неклассифицируемый, общий	hCDC4 (ген циклин-зависимой киназы - 2)
15.	5q2.1		APC (ген аденоматозного полипоза толстой кишки)
16.	5q2.3-3.2	FRA5C, амфидиколиновый, общий	GCCR (ген глюкокорти-коидного рецептора)
17.	5q1.6	FRA5D, амфидиколиновый, общий	RAD1 (белок контроля клеточного цикла, ДНК-репарирующая экзонуклеаза) FST (ген фоллистатина, синдром поликистозных яичников)
18.	5p1.4	FRA5E, амфидиколиновый, общий	ER1(ген эстрогенового рецеп-тора-1)
19.	6q2.6	FRA6E(6q26), амфидиколиновый, общий	DDM8 (ген инсулинзависимого диабета)
20.	7q3.1-3.2	FRA7G (7q31.2) амфидиколиновый, общий, FRA7H (7q32.3) амфидиколиновый, общий	LEP, OB Leptin (ген, ответственный за развитие ожирения)
21.	9q1.1	FRA9F(9q12),5-азациитидиновый, общий	FHCA (ген гиперхоланемии)
22.	10q1.1	FRA10G(10q11.2), амфидиколиновый, общий	
23.	10q2.5-2.6	FRA10E(10q25.2), амфидиколиновый, общий FRA10F(10q26.1), амфидиколиновый, общий	PTEN (гомолог фосфатазы и тензина) CYP17 (ген цитохрома P450) SORBS1(ген гомолога сорбина человека, диабет) FGFR2 (ген рецептора 2, способствующего росту фибробластов)
24.	12q1.1	FRA12A (12q13.1) фолат-чувствительный, редкий	GYS2 (ген гликогенсинтетазы, ожирение) HYT4 (ген гипертонии)
25.	13q1.3	FRA13A (13q13.2) амфидиколиновый, общий	BRCA2 (ген рака груди)
26.	13q2.1-2.2	FRA13B(13q21), BrdU-тип, общий FRA13C(13q21.1), амфидиколиновый, общий	CLF (ген холестерол-снижающего фактора)
27.	13q3.2	FRA13D(13q32), амфидиколиновый, общий	IRS2 (ген субстрата инсулинового рецептора)
28.	17q2.2	FRA17B (17q23.1) амфидиколиновый, общий	ERBB2(HER2/neu) (ген транс-мембранного ре-цептора тирозинкиназы)
29.	18q1.1	FRA18A (18q12.2) амфидиколиновый, общий	LCFS2 (синдром Lynch 2)
30.	20p1.1	FRA20A(20p11), фолатчувствительный, редкий	HNF4A (ген нуклеарного фактора гепатоцитов, инсулиннезависимый диабет); CYP8 (ген проста-гландин-12-синтетазы, гипертония)
31.	Xq2.3-2.4	FRAXC(Xq22.1), амфидиколиновый, общий	

Статистически большинство случаев рака эндометрия (90%) являются спорадическими. Значительная часть пациенток, принимавших участие в исследованиях, имела разные формы гиперплазии эндометрия. Анализ данных анамнеза пациенток с патологией эндометрия показал, что заболеваемость диабетом, ожирением и гипертонией были значительно выше, чем в контрольной группе. При анализе родословных пациенток с различными формами гиперплазии эндометрия чаще всего встречались рак желудка, матки и рак молочной железы. Нередко встречался рак печени, поджелудочной железы, рак легких и опухоли головного мозга. Большинство родословных можно было бы отнести к наследственному раковому синдрому Линча, главным отличием которого является развитие опухолей толстой кишки, эндометрия, желудка и др. в молодом возрасте, при котором жировые клетки эндокринных желез секретируют различные факторы (простагландин, ангиотензиноген, фактор- α некроза опухолей, интерлейкина-1,6 и др.).

На данном этапе исследования результаты показали, что своевременное медико-генетическое консультирование и профилактическое обследование членов семей с отягощенным онкоанамнезом позволит диагностировать опухолевую патологию на ранних стадиях ее развития. Поскольку риск заболеть раком эндометрия для женщин - носителей мутаций генов мес-мАч репарации составляет от 30 до 60% (по разным источникам). В связи с этим профилактическое обследование таких женщин рекомендуется начинать с 25-35 лет.

Ренин-ангиотензиновая система играет основную роль в контроле артериального давления и гомеостазе ионов натрия. Мутации в некоторых генах, контролирующих эту систему, могут вызывать наследственно-обусловленную гипертензию. Как следствие, в организме пациенток, страдающих этими заболеваниями, возникает аномальный гормональный фон. В результате у многих из обследованных пациенток возникают кисты яичников, мастопатии, миоматоз матки и др.

Существует прямая связь между инсулин-зависимым диабетом и синдромом поликистозных яичников.

В табл.1 использована информация электронных баз данных OMIM (Online Mendelian Inheritance on Men). Пролиферативная активность эстрадиола в ткани эндометрия проявляется повышением экскреции в ткани стромы инсулинзависимого фактора роста-1 (IGF-1). Инсулин может вести себя как фактор роста (по действию похож на IGF-1), также стимулировать синтез андрогенов в яичниках и способствовать

избытку эстрогенов и дефициту прогестерона. Кроме того, обращают на себя внимание данные анамнеза пациенток о частоте спонтанных выкидышей и бесплодия. В группе пациенток с опухолевой патологией эндометрия с отягощенным семейным онкоанамнезом, частота спонтанных выкидышей и бесплодия выше (13,6%), чем в группе пациенток без отягощенного семейного онкоанамнеза (9,0%) и в контрольной группе (3,7% и 3,2 %; 3,3% и 3,3%). Возможно, что герминальные мутации в генах мес-мАч репарации и аномальный гормональный фон могут стать причиной таких последствий. В группе пациенток с опухолевой патологией эндометрия с отягощенным онкоанамнезом практически половина (45,5%) обследованных имела контакт с мутагенами, которые в подавляющем большинстве и являются канцерогенами. Влияние мутагенов/канцерогенов и слабость системы репарации с большой долей вероятности может стать причиной онкозаболевания. Для того, чтобы этого можно было избежать, необходимо проводить медико-генетическое консультирование в семьях с онкологической предрасположенностью, разъяснять опасность работы с мутагенами/канцерогенами для людей. При цитогенетическом исследовании лимфоцитов периферической крови пациентов с патологией эндометрия обнаружены фрагильные (хрупкие) сайты хромосом, которые по локализации совпадают со многими генами, участвующими в развитии рака эндометрия. Среди них гены мес-мАч репарации (MSH6 / GTBP, PMS1, MSH2), ERBB2 (HER2 / neu), PTEN, NRAS. Гены семьи gas кодируют семейства белков, работающих как переключатели на сигнальных путях между рецепторами клеточной оболочки и ядра и играют жизненно важную роль в контроле клеточного роста и дифференциации. PTEN блокирует вступление клеток в S-фазу клеточного цикла через обратную регуляцию циклина D1 и активацию апоптотических молекул. Ген HER2/neu кодирует трансмембранный рецептор тирозин-киназы, похожий на рецептор фактора роста эпидермиса (EGF-R), и играет важную роль в координации сигнальной передачи комплекса ErbB, а также участвует в регуляции клеточного роста и дифференциации.

В патогенезе эстроген-зависимого рака эндометрия большую роль играют факторы риска: ожирение, синдром поликистозных яичников, диабет, гипертония. Как оказалось, хромосомная локализация некоторых из известных генов, ответственных за эти заболевания, совпадает с локализацией фрагильных сайтов в обследованных нами больных раком эндометрия. Так, известны гены, ответственные за наследственные формы

ожирения (HCHOLA3, CLF, FHCA), синдрома поликистозных яичников (HSD3B2, FSHR, GCCR, FST), диабета (SLC2A1 (GLUT1), SORBS1, GYS2, IRS2, HNF4A), гипертонии (AGTR1, HYT4, CYP8). Хромосомная локализация этих генов также совпадала с выявленными фрагильными сайтами.

Таким образом, мы можем наблюдать в световой микроскоп следствие динамической мутации (до нескольких сотен повторов нуклеотидов) в определенном хромосомном регионе в виде ломкости хромосомы. Мы нашли специфические фрагильные сайты хромосом у пациенток с атипичной гиперплазией и аденокарциномой эндометрия как с отягощенным семейным онкоанамнезом, так и без него - 1q2.5-4.1; 2q2.4-31; 4q1.5; 5q1.4. Цитогенетический метод диагностики фрагильных сайтов хромосом лимфоцитов периферической крови с использованием фолат-дефицитной среды может служить дополнительным методом выявления группы высокого риска развития как наследственного, так и спорадически рака эндометрия. Дефицит фолатов, вызывая неправильное встраивания урацила в ДНК-клетки человека, индуцирует хромосомные повреждения, которые являются одной из возможных причин возникновения рака. Была выдвинута гипотеза о возможном механизме: недостаток метилирования дУМФ к дТНФ и частичное встраивания урацила в ДНК с помощью ДНК-полимеразы. Во время встраивания урацила в ДНК формируются дефекты в комплементарной цепи, а два противоположных дефекта могут привести к фрагильности (ломки) хромосомы. Дефицит фолиевой кислоты может вызвать нарушение соотношения предшественников нуклеотидов, ошибочные встраивания урацила в ДНК и, в результате этого - дефекты в хромосомах. Нарушение метаболизма фолатов и мутация в гене метилентетрагидродефолатредуктазы (МТГФР) могут быть факторами риска развития онкозаболеваний. Недостаточность фолата сопровождается патологическим преобразованием гомоцистеина на метионин, на которое влияет фолиевая кислота, что приводит к гиперметилированию ДНК и нарушению нормального разделения хромосом. Многочисленные исследования подтверждают защитную роль фолиевой кислоты на ранних стадиях рака груди, рака толстой кишки, при лейкемии. Такие пациентки, как правило, имеют мутации в генах ферментов метаболизма фолиевой кислоты и им нужны более высокие дозы фолиевой кислоты, чем обычно. Но проблема дозы фолиевой кислоты, а также сопутствующих витаминов (витамины В6, В12, С) пока остается нерешенной и требует дополнительных исследований.

На основании проведенного нами исследования можно сделать вывод, что в группе пациенток с отягощенным онкоанамнезом частота рака желудка (19,3%), рака матки (15,8%) и рака молочной железы (15,6%) выше, чем частота опухолевой патологии другой локализации. При этом пациентки с опухолевой патологией эндометрия из группы с отягощенным онкоанамнезом больше контактировали с мутагенами (45,5%), чем пациентки с опухолевой патологией без отягощенного онкоанамнеза (29,6%). У пациенток с отягощенным онкоанамнезом чаще наблюдались нарушения репродуктивной функции: спонтанные выкидыши составили 13,6% против 3,7% лиц и бесплодие - 9,0% против 3,2% лиц без отягощенного анамнеза онкопатологии. Выявлено, что уровень спонтанных хромосомных aberrаций у пациенток с железистой гиперплазией эндометрия достоверно ниже по сравнению с группой женщин с отягощенным онкоанамнезом, так и без такового ($19,5 \pm 2,0\%$ и $7,1 \pm 2,5\%$), чем в пациенток с атипичной гиперплазией ($29,1 \pm 6,5\%$ и $29,9 \pm 4,1\%$) и аденокарциномой эндометрия ($36,4 \pm 6,1\%$ и $36,4 \pm 6,1\%$). Вместе с тем у больных с патологией эндометрия выявлен 31 сайт фрагильности хромосом; 4 сайта фрагильности (1q2.5-4.1; 2q2.4-31; 4q1.5; 5q1.4) обнаружили у пациенток с атипичной гиперплазией и аденокарциномой эндометрия как с отягощенным онкоанамнезом, так и без него. У пациенток с отягощенным анамнезом онкопатологии обнаружены 4 фрагильные сайты (17q2.2; 1q2.2; 1q1.4; 2p1.5-2.2), которые не встречались в таких без отягощенного онкоанамнезу.

Вывод. Прогноз течения и лечения гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста должен базироваться на онкологической отягощенности анамнеза пациенток с учетом групп генетического риска.

Перспективы научных исследований. Генетическая предрасположенность к онкопатологии у женщин с гиперплазией эндометрия обусловлена уровнем спонтанных хромосомных aberrаций, отдельные патогенные факторы которых углубленно изучаться в перспективе.

Литература:

1. Акушерство та гінекологія: У 4 т.: національний підручник / Кол. авт.; за ред. акад. НАМН України, проф. В.М. Запорожана. - Т.3: Неоперативна гінекологія / К.: ВСВ «Медицина», 2014. - С. 502- 526.
2. Базюта Л.З. Роль спадковості у пацієнток з гіперплазією ендометрія / Л.З. Базюта // Збірник матер. міжнародної науково-практичної конференції «Сучасний вимір медичної науки та практики»(м. Дніпропетровськ, 15-16 травня 2015р.) -

Дніпропетровськ: Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2015.- С.30- 35.

3. Базюта Л.З. Діагностика порушень клітинного імунітету у жінок із гіперплазією ендометрія / Л.З. Базюта // Бук. мед. вісник - 2015.- Т.19, № 3 (75).- С.7-10.

4. Пересунько О.П. Генетичні підходи до ранньої діагностики гіперпластичних процесів та профілактики раку ендометрія / О.П. Пересунько, С.А. Цинтар, Р.В. Сенютювич //X Конгрес світової федерації українських лікарських товариств (Матер. науково-практичної конференції). – м. Чернівці, 2004. -С 168-170.

5. Пересунько О.П. Перспективи генетичних підходів до профілактики та діагностики гіперпластичних процесів та раку ендометрія / О.П. Пересунько, С.А. Цинтар //Актуальні питання променевої діагностики та лікування онкологічних захворювань (Матер. науково-практичної конференції). – м. Чернівці, 2004.- С.125-127.

6. Пересунько О.П. Генетико-математична оцінка родоходів хворих на рак ендометрія / О.П. Пересунько, Л.І. Бізер, С.А. Цинтар //Актуальні питання променевої діагностики та лікування онкологічних захворювань (Матер. науково-практичної конференції). – м. Чернівці, 2004.- С.25-29.

7. Цинтар С.А. Чинники апоптозу в жінок із гіперплазіями ендометрія залежно від онкологічного спадкового анамнезу / С.А. Цинтар, О.П. Пересунько // Буковинський медичний вісник. – 2007.-№ 3. – С. 96-99.

8. Peresunko A. The genetic in the peculiarities of clinical development of endometrial cancer in patients with aggrated oncopathology of clinico – genetical anamnesis / A.Peresunko, E. Oliynyk, S.Tsintar // European Journal of Cancer. - 2004.- Vol. 2., № 1. – Р.8.

9. Peresunko A.P. Peculiarities of endometrial cancer development in patients with complicated clinical-genealogical anamnesis / A. Peresunko, I. Gushul, S.Tsyntar // Third International Scientific Conference of Medical Students and Young Doctors. Bialystok. 10-11 May 2007. – 10-11 P.106-107.

КАРИОТИПИРОВАНИЕ ХРОМОСОМ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

Л.З. БАЗЮТА, С.П. ПОЛЕВАЯ, В.П. ПОЛЕВОЙ

Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова, Украина, г. Винница
Буковинский государственный медицинский университет, Украина, г. Черновцы

В статье приведены данные цитогенетического анализа хромосом лимфоцитов крови у женщин с гиперплазией эндометрия и с подозрением на рак эндометрия. По определению фрагильных участков хромосом выявлены начальные стадии экспрессии мутантных генов, чаще всего онкогенов, которые могут указывать на начало онкозаболевания. Установлено, что в хрупких участках хромосом чаще инициируются хромосомные перестройки, а в дальнейшем возникает хромосомная нестабильность. Показано, что учёт генетических факторов и применения цитодиагностики у женщин при гиперплазии эндометрия имеет большое значение для прогноза, профилактики и лечения рака эндометрия на ранних этапах его развития.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, цитодиагностика, генетика, профилактика.