

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ СТЕРОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ТКАНЯХ МАТКИ И СЫВОРОТОЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ, ЦИТОКИНОВ, ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ ПРИ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

**Шрамко С.В.¹, Зорина В.Н.¹, Зорин Н.А.¹, Ботвиньева И.А.²,
Архипова С.В.¹, Лихачева В.В.¹**

¹ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

² ГБУЗ «Новокузнецкий перинатальный центр», г. Новокузнецк, Россия

Резюме. Патогенетические механизмы лейомиомы матки, аденомиоза и сочетанной патологии сложны и не до конца изучены, дифференциальная диагностика лейомиосаркомы матки затруднительна.

Цель исследования – сравнительный анализ сыровоточного содержания $\alpha 2$ -МГ, АБГ, некоторых цитокинов, половых стероидов, а также показателей экспрессии генов стероидных рецепторов при различных вариантах пролиферативных заболеваний матки для уточнения их патогенетической роли, диагностической и прогностической значимости.

При аденомиозе экспрессия генов эстрогеновых рецепторов в узлах в 1,5-2 раза выше, чем при лейомиоме, сочетанная патология демонстрирует промежуточные значения, при лейомиосаркоме экспрессия генов *ER* и *PGR* минимальна. При клеточной лейомиоме экспрессия генов рецепторов *ER* в окружающем миометрии в 2-3 раза выше, чем при простой. При этом концентрация эстрогена и прогестерона в крови сопоставима между группами и с нормой. У всех больных обнаруживается дефицит иммуномодуляторного $\alpha 2$ -МГ (12-13% при лейомиоме, 20% при аденомиозе и 23% при злокачественной патологии), при сочетанной патологии и лейомиосаркоме увеличена концентрация иммуносупрессивного АБГ. Параллельно растет содержание IL-6 и TNF α , уровень фактора роста VEGF превышает норму в 4-4,5 раза при лейомиоме, в 5,5 при сочетанной патологии, в 6,5 при аденомиозе и в 10 при лейомиосаркоме.

Полученные результаты подтверждают, что иммуномодуляторные белки, цитокины и усваиваемые клетками гормоны оказывают взаимозависимое влияние друг на друга при изученных заболеваниях, а их достоверные изменения могут использоваться в диагностике и прогнозе.

Ключевые слова: лейомиома, гены стероидных рецепторов, цитокины, альфа-2-макроглобулин

Адрес для переписки:

Зорина Вероника Николаевна
Новокузнецкий государственный институт
усовершенствования врачей
654005, Россия, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5.
Тел.: 8 (3843) 45-84-18.
E-mail: macroglobulin@yandex.ru

Address for correspondence:

Zorina Veronika N.
Novokuznetsk State Institute for the Postgraduate Education
of Physicians
654005, Russian Federation, Novokuznetsk, Stroiteley ave, 5.
Phone: 7 (3843) 45-84-18.
E-mail: macroglobulin@yandex.ru

Образец цитирования:

С.В. Шрамко, В.Н. Зорина, Н.А. Зорин, И.А. Ботвиньева, С.В. Архипова, В.В. Лихачева «Взаимосвязь экспрессии генов стероидных рецепторов в тканях матки и сыровоточных концентраций иммунорегуляторных белков, цитокинов, половых стероидов при пролиферативных заболеваниях» // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 5. С. 731-738.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-5-731-738

© Шрамко С.В. и соавт., 2018

For citation:

S.V. Shramko, V.N. Zorina, N.A. Zorin, I.A. Botvinyeva, S.V. Arkhipova, V.V. Likhacheva "Interrelation of steroid receptor gene expression in uterine tissues and serum concentrations of immunoregulatory proteins, cytokines, sex steroids in proliferative diseases", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2018, Vol. 20, no. 5, pp. 731-738.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-5-731-738

DOI: 10.15789/1563-0625-2018-5-731-738

INTERRELATION OF STEROID RECEPTOR GENE EXPRESSION IN UTERINE TISSUES AND SERUM CONCENTRATIONS OF IMMUNOREGULATORY PROTEINS, CYTOKINES, SEX STEROIDS IN PROLIFERATIVE DISEASES

Shramko S.V.^a, Zorina V.N.^a, Zorin N.A.^a, Botvinyeva I.A.^b, Arkhipova S.V.^a, Likhacheva V.V.^a

^a Novokuznetsk State Institute for the Postgraduate Education of Physicians, Novokuznetsk, Russian Federation

^b Novokuznetsk Perinatal Center, Novokuznetsk, Russian Federation

Abstract. Pathogenetic mechanisms of uterine leiomyoma, adenomyosis and their combination are complicated and poorly understood, a differential diagnosis of leiomyosarcoma of the uterus is difficult. Our study aimed for a comparative analysis of the serum contents of $\alpha 2$ -MG, PAG, some cytokines, sex steroids and the expression of steroid receptor genes in the patients with different variants of uterine proliferative diseases, in order to determine their pathological role, diagnostic and prognostic value.

Expression of estrogen receptor genes adenomyosis nodes was 1.5 to 2-fold higher than in leiomyoma, the combined pathology showed intermediate values, and expression of *ER* and *PGR* genes in leiomyosarcoma was minimal. In cellular leiomyoma, expression of *ER* receptor genes in the surrounding myometrium was 2 to 3-fold higher than in cases of simple leiomyomas. At the same time, concentration of estrogen and progesterone in the blood is comparable between the groups and control groups. All the patients have a deficiency of immunomodulatory $\alpha 2$ -MG (12-13% for leiomyomas, 20% for adenomyosis, and 23% for malignant pathology). The concentration of immunosuppressive PAG is increased in combined conditions and leiomyosarcoma. In addition, the contents of IL-6 and TNF α increase, the VEGF levels exceed normal values 4 to 4.5-fold, in leiomyoma, 5.5-fold, in combined pathology, 6.5, in adenomyosis, and 10-fold, in leiomyosarcoma.

The obtained results confirm that immunomodulatory proteins, cytokines and cell-targeting sex hormones exert an interdependent influence upon each other in the studied diseases, and their significant changes may be used in diagnostics and prognosis.

Keywords: leiomyoma, steroid receptor genes, cytokine, alpha2-macroglobulin

Введение

Лейомиома матки (ЛМ) является распространенным заболеванием среди женщин репродуктивного возраста [8, 13]. Патогенетические механизмы ЛМ до конца не выяснены, но ключевая роль отводится дефектам иммунного надзора, дисбалансу половых гормонов, нарушениям синтеза и рецепции прогестерона [13]. В подавляющем большинстве случаев (85%) миома матки сочетается с аденомиозом (А) – эстроген-зависимой патологией, характеризующейся инвазией железистого и стромального компонента базального слоя эндометрия в миометрий [5]. Противорецидивная терапия сочетанной патологии затруднительна и в ряде случаев безуспешна [2]. Считается, что ЛМ никогда не малигнизируется [15], а злокачественная трансформация А, напротив, активно обсуждается [8]. Значительно реже (3-7/100 000 случаев в год) встречается лейомиосаркома матки (ЛМС) – не ассоциированная с гормональным фоном гладкомышечная

опухоль с агрессивным течением и отсутствием чувствительности к лучевой и химиотерапии [10]. Предоперационная дифференциальная диагностика ЛМС и крупной ЛМ является чрезвычайно сложной задачей [12], приобретающей все большую актуальность в связи с увеличением органосохраняющих оперативных и регрессионных методов лечения ЛМ.

Сложность изучения патогенеза и, соответственно, диагностики заключается в том, что реакция матки на стероидную стимуляцию является многокомпонентным процессом, включающим различные межклеточные взаимодействия [7]. В частности, изменения гормонального профиля взаимозависимы с концентрацией ряда цитокинов и факторов роста, моделирующих процессы пролиферации в тканях [9]. В свою очередь, полифункциональные белки семейства макроглобулинов (альфа-2-макроглобулин [$\alpha 2$ -МГ], ассоциированный с беременностью альфа-2-гликопротеин [АБГ]) осуществляют транспорт

гормонов и цитокинов к клеткам, одновременно защищая их от разрушения протеазами и контролируя их синтез [3]. Кроме того, АБГ обладает выраженными иммуносупрессивными свойствами, является чувствительным неспецифическим маркером не только беременности, но и злокачественной эстрогензависимой пролиферации [3]. Необходимо учитывать, что деление и апоптоз в тканях регулируется протеинкиназами, протеазами, эндонуклеазами [1] и $\alpha 2$ -МГ, способными ингибировать данные ферменты [4]. Определенные сложности диагностики и прогноза связаны с тем, что степень влияния гормонов на ткани обусловлена не столько их фактической концентрацией в биожидкостях, сколько способностью клетки отвечать на их стимулирующие воздействия, обусловленной состоянием стероидных рецепторов. При этом даже представители одного семейства могут различаться по функциям – изомеры эстрогенового рецептора α ($ER\alpha$) преимущественно способствуют пролиферации, отдельные изомеры $ER\beta$, напротив, подавляют [6].

Таким образом, моделирование пролиферативного процесса в миометрии чрезвычайно многогранно и обусловлено взаимодействием ауто- и паракринных механизмов [7] с участием гормонов и цитокинов (включая факторы роста), баланса содержания иммуномодуляторных, транспортных белков и протеиназ, а также изменениями уровней экспрессии стероидных рецепторов и кодирующих их генов.

Целью исследования был сравнительный анализ сывороточного содержания $\alpha 2$ -МГ, АБГ, некоторых цитокинов, половых стероидов, а также показателей экспрессии генов стероидных рецепторов при различных вариантах лейомиомы и лейомиосаркоме матки для уточнения их патогенетической роли и диагностической значимости.

Материалы и методы

В исследовании участвовали: 41 пациентка с клеточной лейомиомой (КЛМ); 92 – с простой лейомиомой (ЛМ); 31 – с сочетанием простой миомы и аденомиоза (ЛМ+А); 10 женщин с лейомиосаркомой (ЛМС), а также 15 больных аденомиозом (А) в качестве группы сравнения и 21 практически здоровых женщин-доноров (контрольная группа). Все женщины подписали информированное согласие на участие в исследовании, получение образцов для коллекций осуществлялось по стандартному протоколу этического комитета.

Для определения экспрессии генов стероидных рецепторов были использованы образцы ткани матки (узлов аденомиоза, миомы и окружающего их миометрия), удаленные в ходе хи-

рургического вмешательства. Образцы замораживали в жидком азоте для последующего анализа. Выделение суммарной РНК из образцов и ДНК-азную обработку проводили с использованием наборов Qiagen (Rneasy Lipid Tissue Mini Kit и RNase-Free DNase Set соответственно, США), согласно рекомендациям производителя. Количество РНК в пробе определяли спектрофотометрическим методом. Качественный анализ выделенной РНК выполняли методом электрофоретического разделения в 1,5% агарозном геле. Уровень экспрессии исследуемых генов выявляли ПЦР в режиме реального времени (ОТ-ПЦР) с использованием Maxima SYBR Green qPCR Master Mix (Fermentas) на амплификаторе IQ5 (Bio-Rad, США). В качестве гена сравнения использовали GAPDH. При проведении ПЦР использовали специфические праймеры к последовательностям генов стероидных рецепторов: эстрогеновых α ($ER\alpha$), эстрогеновых β ($ER\beta$), прогестероновых (PGR).

Содержание $\alpha 2$ -МГ, АБГ, IL-6, TNF α , VEGF определялось в сыворотке крови. Образцы крови были получены из локтевой вены до проведения операции, сыворотка отделена центрифугированием (3000 об/мин), образцы замораживались до проведения исследования коллекции. Концентрация $\alpha 2$ -МГ и АБГ определялась методом количественного ракетного иммуноэлектрофореза, с использованием исследовательских тест-систем, разработанных на базе НИИ иммунологии. Уровень цитокинов оценивался методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем (АО «Вектор-Бест», Россия), а также оборудования и программного обеспечения для ИФА (Bio-Rad, США).

Содержание гормонов определяли при помощи иммунофлуоресцентного анализа на Vidas 60 (Италия) с использованием реагентов BioMerieux (Франция).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы InStat-II (GraphPad, США); статистически значимым считали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным результатам (табл. 1), средние сывороточные концентрации эстрадиола и прогестерона во всех группах больных и здоровых женщин были сопоставимы между собой. Необходимо отметить, что средняя концентрация эстрадиола при ЛМ была на четверть выше, чем при ЛМС, однако статистической значимости различий нами не установлено. Полученные результаты еще раз подтвердили данные о том, что концентрации половых гормонов в общей

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ КОНЦЕНТРАЦИИ ГОРМОНОВ И ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ СТЕРОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ($M \pm m$)
TABLE 1. INDICATORS OF HORMONE CONCENTRATION AND EXPRESSION OF STEROID RECEPTORS GENES ($M \pm m$)

Показатели Indicators		Аденомиоз (А) Adenomyosis	Простая лейомиома (ЛМ) Leiomyoma	Лейомиома + аденомиоз (ЛМ+А) Leiomyoma + adenomyosis	Клеточная лейомиома (КЛМ) Cell leiomyoma	Лейомиосаркома (ЛМС) Leiomyosarcoma
Эстрадиол (пмоль/л) Здоровые Estradiol Control 201,9±25,9 (n = 21)	КР BL	240,2±60,44 n = 13	274,40±96,13 n = 20	252,17±31,22 n = 17	200,0±27,77 n = 20	208,60±43,58 n = 10
Экспрессия гена рецептора ERα Receptor ER α gene expression	УЗ NO	11,12±1,0 n = 11	4,93±1,46 n = 15 $p_1 = 0,002$	6,68±1,22 n = 10 $p_1 = 0,010$	6,03±1,24 n = 11 $p_1 = 0,004$	3,24±1,7 n = 6 $p_1 = 0,007$
	МИ MY	2,65±0,52 n = 11	2,59±0,63 n = 15	2,48±0,51 n = 10	4,89±0,9 n = 11 $p_1 = 0,030$ $p_2 = 0,040$ $p_3 = 0,030$	1,93±0,33 n = 6 $p_4 = 0,030$
Экспрессия гена ERβ Receptor ER β gene expression	УЗ NO	7,35±2,46 n = 11	3,34±1,02 n = 15	5,77±1,58 n = 10	4,63±1,43 n = 11	1,63±0,6 n = 6
	МИ MY	0,81±0,15 n = 11	1,21±0,33 n = 15	1,2±0,39 n = 10	3,95±1,47 n = 11 $p_1 = 0,030$ $p_2 = 0,040$	2,340,9 n = 6 $p_1 = 0,030$
Прогестерон (нмоль/л) Здоровые Progesterone Control 2,47±0,39 (n = 21)	КР BL	3,63±0,55 n = 14	3,58±0,50 n = 20	3,82±0,79 n = 11	3,94±0,98 n = 14	2,66±1,94 n = 10
Экспрессия гена PGR Receptor PGR gene expression	УЗ NO	7,16±1,06 n = 11	6,83±1,36 n = 15	6,86±1,06 n = 10	9,48±1,69 n = 11	1,41±0,53 n = 6 $p_1 = 0,002$ $p_2 = 0,020$ $p_3 = 0,002$ $p_4 = 0,003$
	МИ MY	2,15±0,59 n = 11	5,87±0,87 n = 15 $p_1 = 0,002$	3,14±1,01 n = 10	6,3±1,13 n = 11 $p_1 = 0,003$	2,36±0,19 n = 6 $p_2 = 0,020$ $p_4 = 0,020$

Примечание. КР – кровь; МИ – окружающий миометрий; УЗ – узел; p_1 – степень значимости различий с группой сравнения (аденомиоз); p_2 – степень значимости различий с группой «лейомиома»; p_3 – степень значимости различий с группой «лейомиома + аденомиоз»; p_4 – степень значимости различий с группой «клеточная лейомиома».

Note. BL, blood; MY, surrounding myometrium; NO, node; p_1 , the significance of differences with the comparison group (adenomyosis); p_2 , the significance of differences with the "leiomyoma" group; p_3 , the significance of differences with the group "leiomyoma + adenomyosis"; p_4 , the significance of differences with the group "cellular leiomyoma".

циркуляции подвержены значительной индивидуальной вариабельности [7, 8], не отражают реального состояния в очаге патологии, а потому не могут использоваться в качестве уточняющих критериев патологических изменений непосредственно в очаге.

Уровень экспрессии генов *ERα*, *ERβ* и *PGR* в узлах при простой, клеточной и сочетанной формах лейомиомы (ЛМ, КЛМ и ЛМ+А) был сопоставим. При «чистом» аденомиозе показатели экспрессии гена *ERα* значительно превышали таковые при любых формах лейомиомы матки (2,5 раза выше, чем в группе с простыми узлами). Показатели экспрессии *ERβ* в узловых образованиях аденомиоза в среднем также определялись в 2 раза выше, чем в узлах ЛМ, но без статистически достоверных отличий. Значительное превышение уровня экспрессии *ERα* и тенденция к повышению экспрессии гена *ERβ* в аденомиозных узлах, при сопоставлении с простой лейомиомой, подтверждает не только данные о роли гиперэстрогемии в патогенезе аденомиоза [5], но и тот факт, что решающее значение имеет «эффективная» на тканевом уровне гиперэстрогения, а не общая концентрация эстрогенов в циркуляции.

Сочетание лейомиомы и аденомиоза характеризовалось промежуточными значениями экспрессии генов стероидных рецепторов по сравнению с «чистыми» группами ЛМ и А. Это объясняет низкую эффективность медикаментозного противорецидивного лечения у такой категории больных [2, 8] за счет «наложения» различных патологических эффектов в общей схеме развития заболевания.

Лейомиосаркома выделялась самыми низкими показателями экспрессии генов *ERα*, *ERβ* и *PGR* в узлах. Выявление низкого уровня экспрессии генов стероидных рецепторов непосредственно в узле уже сформированной лейомиосаркомы подтверждает минимизацию экспрессии рецепторов на поверхности сформированного злокачественного образования [11] для максимальной защиты от иммунной системы организма. Этот факт обосновывает отсутствие чувствительности к экзогенным гормонам при данной злокачественной гладкомышечной опухоли [10].

Обращает на себя внимание значительно более активная экспрессия *ERα* и *ERβ* в окружающем миометрии при клеточной форме лейомиомы по сравнению с простой, на фоне самой низкой сывороточной концентрации эстрадиола. Известно, что озлокачествленные клетки активно поглощают эстрогены и экспрессируют рецепторы к ним на ранних этапах развития опухоли при сниженной экспрессии рецепторов эндцитоза [11], поглощающих комплексы $\alpha 2$ -МГ, в том числе с половыми стероидами в сформированном новообразовании. Возможно, в данном случае наблюдается тенденция к малигнизации,

и, при отсутствии адекватного иммунного контроля на фоне сохранения неблагоприятных факторов, процесс может в дальнейшем перейти в онкопатологию. Необходимо отметить, что хотя, согласно общепринятому мнению, лейомиома не малигнизируется [15], ретроспективный клинический анализ 29 обследованных нами больных лейомиосаркомой установил в каждом втором случае наличие в анамнезе клинически незначимой лейомиомы матки.

По результатам исследования установлено, что при ЛМ и КЛМ показатели экспрессии *PGR* в тканях окружающего узел миометрия были значительно выше, чем при аденомиозе и злокачественной ЛМС. В целом изучение экспрессии генов стероидных рецепторов в узлах и окружающем миометрии продемонстрировало, что при лейомиоме экспрессия генов прогестероновых рецепторов идет несколько активнее, чем экспрессия эстрогеновых, что совпадает с литературными данными одних авторов [13] и противоречит другим, не выявлявшим различий, вне зависимости от размеров лейомиомы [14].

Анализ сывороточного содержания (табл. 2) иммуномодуляторных белков семейства макроглобулинов позволил выявить, что уровень $\alpha 2$ -МГ во всех группах больных был статистически значимо снижен в сравнении с показателями здоровых женщин и не зависел от морфологического гистотипа миомы матки. Содержание АБГ было значимо повышенным в группах ЛМ+А и ЛМС в сравнении с таковым у здоровых женщин. Выявленное нами значительное снижение содержания $\alpha 2$ -МГ может являться следствием сопутствующего воспаления – данный белок активно расходуется на быстрое связывание и утилизацию протеиназ, высвобождающихся при гибели клеток [3]. Однако нельзя исключать и врожденный дефицит синтеза данного полифункционального белка, способствующий повышенной предрасположенности к возникновению патологических пролиферативных процессов в матке, в том числе за счет менее эффективного влияния на гормональный и цитокиновый профили. Обращает на себя внимание тенденция к повышению АБГ при лейомиоме, превращающаяся в значимое повышение при сочетанной патологии и при злокачественной ЛМС. Данный белок обладает выраженными иммуносупрессивными свойствами, является неспецифическим маркером эстроген-зависимой онкопатологии [3] и однозначно способствует выживаемости трансформированных клеток.

Концентрация IL-6 в крови была выше нормы во всех группах больных. При простой лейомиоме содержание IL-6 определялось в 1,5-2 раза ниже, чем в других группах. Наименее выраженное (статистически значимое) повышение уровня TNF α и VEGF по сравнению с контролем

ТАБЛИЦА 2. КОНЦЕНТРАЦИЯ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ И ЦИТОКИНОВ (M±m)

TABLE 2. CONCENTRATION OF IMMUNOREGULATORY PROTEINS AND CYTOKINES (M±m)

Показатели Indicators	$\alpha 2$ -МГ (г/л) $\alpha 2$ -macro- globulin ($\alpha 2$ -MG) g/l	АБГ (г/л) Pregnancy associated $\alpha 2$ - glyco-protein (PAG) g/l	IL-6 (пкг/мл) pkg/ml	TNF α (пкг/мл) pkg/ml	VEGF (пкг/мл) pkg/ml
Здоровые Healthy donors n = 21	2,48±0,08	0,010±0,001	1,29±0,11	0,28±0,01	74,8±16,7
Аденомиоз (А) Adenomyosis n = 15 p ₀ = 0,0030	1,99±0,15 n = 15 p ₀ = 0,0030	0,013±0,003 n = 11	3,54±0,64 n = 11 p ₀ < 0,0001	3,15±0,50 n = 11 p ₀ < 0,0001	485,6±98,5 n = 15 p ₀ < 0,0001
Простая лейомиома (ЛМ) Leiomyoma n = 92 p ₀ = 0,0001	2,03±0,05 n = 92 p ₀ = 0,0001	0,018±0,003 n = 92	2,46±0,33 n = 45 p ₀ = 0,0200	1,76±0,24 n = 44 p ₀ < 0,0001 p ₁ = 0,0100	288,1±27,4 n = 65 p ₀ < 0,0001 p ₁ = 0,0090
Лейомиома + аденомиоз (ЛМ+А) Leiomyoma + adenomyosis n = 31 p ₀ = 0,0200	2,19±0,09 n = 31 p ₀ = 0,0200	0,020±0,002 n = 31 p ₀ = 0,0003	4,48±0,60 n = 20 p ₀ < 0,0001 p ₂ = 0,0020	4,26±0,71 n = 19 p ₀ < 0,0001 p ₂ < 0,0001	436,1±84,6 n = 18 p ₀ < 0,0001; p ₂ = 0,0030
Клеточная лейомиома (КЛМ) Cell leiomyoma n = 41 p ₀ = 0,0300	2,16±0,10 n = 41 p ₀ = 0,0300	0,015±0,002 n = 41	4,25±0,95 n = 30 p ₀ = 0,0100 p ₂ = 0,0400	3,41±0,43 n = 29 p ₀ < 0,0001 p ₂ = 0,0006	349,7±51,9 n = 34 p ₀ = 0,0002
Лейомиосаркома (ЛМС) Leiomyosarcoma n = 10 p ₀ = 0,0010	1,91±0,34 n = 10 p ₀ = 0,0010	0,019±0,002 n = 10 p ₀ < 0,0001	5,70±1,04 n = 10 p ₀ < 0,0001 p ₂ = 0,0004	6,70±0,90 n = 10 p ₀ < 0,0001 p ₁ = 0,0020 p ₂ < 0,0001 p ₃ = 0,0400 p ₄ = 0,0008	764,0±37,7 n = 10 p ₀ < 0,0001 p ₁ = 0,0300 p ₂ < 0,0001 p ₃ = 0,0090 p ₄ = 0,0001

Примечание. p₀ – статистическая значимость отличий от здоровых; p₁ – от группы сравнения (аденомиоз); p₂ – от группы простой лейомиомы (ЛМ); p₃ – от группы ЛМ+А; p₄ – от группы КЛМ.

Note. p₀, statistical significance of differences from healthy donors; p₁, from the comparison group (adenomyosis); p₂, from the group of simple leiomyoma; p₃, from the group "leiomyoma + adenomyosis"; p₄, from group of cell leiomyoma.

также зафиксировано при простой лейомиоме. Самые высокие средние концентрации провоспалительного TNF α , фактора роста VEGF и иммуномодуляторного IL-6 отмечены при ЛМС.

Известно, что синтез белков семейства макроглобулинов взаимозависимо стимулируется IL-6. Наблюдаемый нами дефицит $\alpha 2$ -МГ, несмотря на повышение уровня IL-6 у больных, особенно при ЛМС, свидетельствует в пользу теории дефекта синтеза иммунорегуляторных белков у женщин, предрасположенных к развитию пролиферативных процессов в матке, особенно злокачественной трансформации. Подобные тенденции, совпадающие с литературными данными [9], демонстрирует и содержание TNF α в крови больных. При этом известно, что у окисленного продуктами воспалительной реакции

$\alpha 2$ -МГ повышено сродство к TNF α и снижено к рецепторам [4], в то время как экспрессия стероидных рецепторов взаимосвязана с уровнями цитокинов [13], а транспорт стероидных гормонов – с белками семейства макроглобулинов [3]. Свою лепту в патогенез, особенно при злокачественной пролиферации, несомненно, вносит и гиперсинтез васкулярно-эндотелиального фактора роста (VEGF), транспортируемого к клеткам при помощи $\alpha 2$ -МГ [4].

Необходимо отметить, что если содержание VEGF и выраженность экспрессии генов стероидных рецепторов в группе ЛМ+А занимали промежуточное место между различающимися «чистыми группами», то концентрация АБГ, IL-6 и TNF α у больных с сочетанной патологией оказалась не только достоверно выше, чем при ЛМ,

но и немного выше, чем при А. Концентрация IL-6 и TNF α при КЛМ определялась статистически значимо повышенной по сравнению с простой лейомиомой.

Заключение

Таким образом, патогенез пролиферативных заболеваний матки является сложным и многоуровневым процессом, в реализации которого задействованы взаимозависимый дефицит иммунорегуляторного $\alpha 2$ -МГ и повышение концентрации иммуносупрессивного АБГ, гиперсинтез цитокинов (включая факторы роста) на системном уровне, а также изменения выраженности экспрессии генов стероидных рецепторов, зависящие от вида патологии, на фоне стабильных концентраций стероидных гормонов крови. При этом аденомиоз имеет ряд отличий от простой лейомиомы (в уровне экспрессии генов эстрогеновых рецепторов в узлах и прогестероновых – в окружающей миометрии, в синтезе TNF α и VEGF). Сочетание лейомиомы и аденомиоза

сопровождается усреднением большинства изученных показателей и наложением патогенетических механизмов, что оказывает влияние на эффективность лечения. Клеточная лейомиома характеризуется более активными экспрессией генов эстрогеновых рецепторов в окружающем узел миометрии и синтезом провоспалительных цитокинов по сравнению с простой, что, вероятнее всего, является единым взаимозависимым механизмом в патогенезе. Лейомиосаркома характеризуется минимальной экспрессией генов рецепторов стероидных гормонов на фоне максимальных концентраций изученных цитокинов, включая фактор роста, а также значимого повышения уровня иммуносупрессивного АБГ и дефицита регуляторно-транспортного $\alpha 2$ -МГ в циркуляции, что создает условия злокачественной трансформации и способствует прогрессии заболевания. Данные различия могут быть использованы при составлении комплексного алгоритма для верификации диагноза и выбора оптимальной тактики ведения.

Список литературы / References

1. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Программированная клеточная смерть (апоптоз) // Российский онкологический журнал, 1996. № 1. С. 64-66. [Baryshnikov A.Yu., Shishkin Yu.V. Programmed cell death (apoptosis). *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Cancer Journal*, 1996, no. 1, pp. 64-66. (In Russ.)]
2. Гурьев Т.Д., Сидорова И.С., Унанян А.Л. Сочетание миомы матки и аденомиоза. М.: МИА, 2012. 251 с. [Guriev T.D., Sidorova I.S., Unanyan A.L. Combination of uterine fibroids and adenomyosis]. Moscow: Moscow News Agency, 2012. 251 p.
3. Зорин Н.А., Зорина В.Н. Эволюция белков семейства макроглобулинов – от бактерий до приматов // Журнал эволюционной биохимии и физиологии, 2017. Т. 53, № 6. С. 389-397. [Zorin N.A., Zorina V.N. Evolution of macroglobulin family proteins – from bacteria to primates. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii = Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, 2017, Vol. 53, no. 6, pp. 389-397. (In Russ.)]
4. Левченко В.Г., Зорина В.Н., Баженова Л.Г., Зорина Р.М., Зорин Н.А. Некоторые аспекты патогенеза преэклампсии у беременных // Российский вестник акушера-гинеколога, 2010. Т. 10, № 3. С. 21-25. [Levchenko V.G., Zorina V.N., Bazhenova L.G., Zorina R.M., Zorin N.A. Some aspects of preeclampsia pathogenesis at pregnancy. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*, 2010, Vol. 10, no. 3, pp. 21-25. (In Russ.)]
5. Печеникова В.А., Акопян Р.А., Кветной И.М. К вопросу о патогенетических механизмах развития и прогрессии внутреннего генитального эндометриоза – аденомиоза // Журнал акушерства и женских болезней, 2015. Т. LXIV, вып. 6. С. 51-57. [Pechenikova V.A., Akopyan R.A., Kvetnoy I.M. To a question of pathogenetic mechanisms of development and a progression of internal genital endometriosis – an adenomyosis. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*, 2015, Vol. LXIV, issue 6, pp. 51-57. (In Russ.)]
6. Родионова М.В., Воротников И.К., Родионов В.В., Чхиквадзе Н.В., Дудко Е.А., Рябчиков Д.А., Ошкина Е.В., Богуш Т.А. Эстрогеновые рецепторы бета как маркеры эффективности гормональной терапии рака молочной железы // Российский биотерапевтический журнал, 2015. Т. 14, № 2. С. 39-46. [Rodionova M.V., Vorotnikov I.K., Rodionov V.V., Chkhivadze N.V., Dudko E.A., Ryabchikov D.A., Oshkina E.V., Bogush T.A. Role of estrogen receptor beta in the development and treatment of breast cancer. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal*, 2015, Vol. 14, no. 2, pp. 39-46. (In Russ.)]
7. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Агеев М.Б., Ведерникова Н.В., Жолобова Н.М. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста // Акушерство, гинекология, репродукция, 2012. Т. 6, № 4. С. 22-28. [Sidorova I.S., Unanyan A.L., Ageev M.B., Vedernikova N.V., Zholobova N.M. The current state of the issue of the pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment of uterine fibroids in women of reproductive age. *Akusherstvo, ginekologiya, reproduksiya = Obstetrics, Gynecology, Reproductology*, 2012, Vol. 6, no. 4, pp. 22-28. (In Russ.)]
8. Стрижаков А.Н., Давыдов А.В., Пашков В.М., Лебедев В.А. Доброкачественные заболевания матки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 304 с. [Strizhakov A.N., Davydov A.V., Pashkov V.M., Lebedev V.A. Benign uterine diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 304 p.]

9. Сысоев К.А., Кулагина Н.В., Тотолян А.А. Особенности экспрессии цитокинов в перитонеальной жидкости у больных с лейомиомой матки // Медицинская иммунология, 2006. Т. 8, № 4. С. 547-556. [Sysoev K.A., Kulagina N.V., Totolian A.A. Cytokine expression profiles of peritoneal fluid in patients with uterine leiomyoma. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2006, Vol. 8, no. 4, pp. 547-556. doi: 10.15789/1563-0625-2006-4-547-556.

10. Cui R.R., Wright J.D., Hou J.Y. Uterine leiomyosarcoma: a review of recent advances in molecular biology, clinical management and outcome. *BJOG*, 2017, Vol. 124, no. 7, pp. 1028-1037.

11. Foca C., Moses E.K., Quinn M.A., Rice G.E. Differential expression of the alpha(2)-macroglobulin receptor and the receptor associated protein in normal human endometrium and endometrial carcinoma. *Mol. Hum. Reprod.*, 2000, Vol. 6, no. 10, pp. 921-927.

12. Kobayashi H., Uekuri C., Akasaka J., Ito F., Shigemitsu A., Koike N., Shigetomi H. The Biology of uterine sarcomas: A review and update. *Mol. Clin. Oncol.*, 2013, Vol. 1, no. 4, pp. 599-609.

13. Manta L., Suci N., Toader O., Purcărea R.M., Constantin A., Popa F. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis. *J. Med. Life.*, 2016, Vol. 9, no. 1, pp. 39-45.

14. Plewka D., Marczyński J., Morek M., Bogunia E., Plewka A. Receptors of hypothalamic-pituitary-ovarian-axis hormone in uterine myomas. *Biomed. Res. Int.*, 2014, Vol. 2014, 521313. doi: 10.1155/2014/521313.

15. Zhang Q., Ubago J., Li L., Guo H., Liu Y., Qiang W., Kim J.J., Kong B., Wei J.J. Molecular analyses of 6 different types of uterine smooth muscle tumors: Emphasis in atypical leiomyoma. *Cancer*, 2014, Vol. 120, no. 20, pp. 3165-3177.

Авторы:

Шрамко С.В. — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

Зорина В.Н. — д.б.н., главный научный сотрудник НИЛ иммунологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

Зорин Н.А. — д.б.н., профессор, заведующий НИЛ иммунологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

Ботвиньева И.А. — к.б.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией, ГБУЗ «Новокузнецкий перинатальный центр», г. Новокузнецк, Россия

Архипова С.В. — к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ иммунологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

Лихачева В.В. — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

Authors:

Shramko S.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novokuznetsk State Institute for the Postgraduate Education of Physicians, Novokuznetsk, Russian Federation

Zorina V.N., PhD, MD (Biology), Main Research Associate, Research Laboratory of Immunology, Novokuznetsk State Institute for the Postgraduate Education of Physicians, Novokuznetsk, Russian Federation

Zorin N.A., PhD, MD (Biology), Professor, Head, Research Laboratory of Immunology, Novokuznetsk State Institute for the Postgraduate Education of Physicians, Novokuznetsk, Russian Federation

Botvinyeva I.A., PhD (Biology), Head, Clinical Diagnostic Laboratory, Novokuznetsk Perinatal Center, Novokuznetsk, Russian Federation

Arkhipova S.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Research Laboratory of Immunology, Novokuznetsk State Institute for the Postgraduate Education of Physicians, Novokuznetsk, Russian Federation

Likhacheva V.V., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novokuznetsk State Institute for the Postgraduate Education of Physicians, Novokuznetsk, Russian Federation

Поступила 11.01.2018

Отправлена на доработку 17.01.2018

Принята к печати 08.02.2018

Received 11.01.2018

Revision received 17.01.2018

Accepted 08.02.2018