

УДК 618.14

DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4

Демакова Н.А.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ И ПОЛИПАМИ ЭНДОМЕТРИЯ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет»,
344090, Россия, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/1
E-mail: demakova05@gmail.com

Аннотация: *Актуальность.* Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) являются одними из наиболее частых гинекологических заболеваний, приводят к потере репродуктивной функции и снижению качества жизни женщин, являются основой для формирования злокачественных опухолей эндометрия. *Цель исследования.* Изучить вовлеченность генов-кандидатов цитокинов в формирование гиперплазии и полипов эндометрия. *Материалы и методы.* Выборка для исследования составила 243 женщины с гиперпластическими процессами эндометрия и 249 женщин контрольной группы. В выборки больных и контроля были включены женщины русской национальности. Всем больным с ГПЭ и женщинам контрольной группы методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК проводилось генотипирование девяти молекулярно-генетических маркеров: -308 G/A TNF α , +252 A/G Lta, +36 A/G TNFR1, +1663G/A TNFR2, -403A/G RANTES, A/G I-TAC (rs4512021), +1931A/T MIP1 β , C/G MCP1 (rs2857657), -801G/A SDF1. *Результаты.* Установлено, что с развитием гиперплазии эндометрия ассоциированы четырнадцать комбинаций полиморфных маркеров -308 G/A TNF α , +252 A/G Lta, +36 A/G TNFR1, +1663A/G TNFR2, +1931 A/T MIP1 β , C/G MCP1 (rs2857657), -801 G/A SDF1. Данные комбинации увеличивают риск развития гиперплазии эндометрия. Формирование полипов эндометрия ассоциировано с тремя комбинациями генетических вариантов: +252 AA Lta и +36 AG TNFR1 (OR=2.22); +252 AA Lta и +36 A TNFR1 (OR=1,71); +36 A TNFR1 и -801 GG SDF1 (OR=1,70). *Заключение.* Комбинации полиморфных локусов 308 G/A TNF α , +252 A/G Lta, +36 A/G TNFR1, +1663A/G TNFR2, +1931 A/T MIP1 β , C/G MCP1 (rs2857657), -801 G/A SDF1 ассоциированы с развитием гиперплазии эндометрия, а сочетания полиморфизмов +252 A/G Lta, +36 A/G TNFR1, -801 G/A SDF1 ассоциированы с развитием полипов эндометрия.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия; полип эндометрия; генетический полиморфизм

Информация для цитирования: Демакова Н.А. Молекулярно-генетические характеристики пациенток с гиперплазией и полипами эндометрия // Научный результат. Медицина и фармация. 2018. Т. 4, N 2. С. 26-39. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4

N.A. Demakova

**MOLECULAR AND GENETIC CHARACTERISTICS
OF PATIENTS WITH HYPERPLASIA
AND ENDOMETRIC POLYPS**

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Southern Federal University",
194/1 Stachki Ave., Rostov-on-Don, Russia, 344090
E-mail: demakova05@gmail.com

Abstract. *Background.* Hyperplastic processes of the endometrium (GGE) are among the most frequent gynecological diseases, leading to a loss of reproductive function and a decrease in the quality of life of women, and are the basis for the formation of malignant endometrial tumors. *The aim of the study.* To study the involvement of cytokine candidate genes in the formation of endometrial hyperplasia and polyps. *Materials and methods.* The sample for the study was 243 women with hyperplastic endometrial processes and 249 women in the control group. Samples of patients and control included women of Russian nationality. All patients with GGE and women of the control group were subjected to genotyping of nine molecular-genetic markers by the polymerase chain reaction of DNA synthesis: -308 G/A TNF α , +252 A/G Lta, +36 A/G TNFR1, +1663G/A TNFR2, 403A/G RANTES, A/G I-TAC (rs4512021), +1931A/T MIP1 β , C/G MCP1 (rs2857657), -801G/A SDF1. *Results.* It was found that with the development of endometrial hyperplasia, fourteen combinations of polymorphic markers -308 G/A TNF α , +252 A/G Lta, +36 A/G TNFR1, +1663A/G TNFR2, +1931 A/T MIP1 β , C/G MCP1 (rs2857657), -801 G/A SDF1. These combinations increase the risk of developing endometrial hyperplasia (OR = 2.05-4.11). The formation of endometrial polyps is associated with three combinations of genetic variants: +252 AA Lta and +36 AG TNFR1 (OR = 2.22); +252 AA Lta and +36 A TNFR1 (OR = 1.71); +36 A TNFR1 and -801 GG SDF1 (OR = 1.70). *Conclusion.* Combinations of polymorphic loci 308 G/A TNF α , +252 A/G Lta, +36 A/G TNFR1, +1663A/G TNFR2, +1931 A/T MIP1 β , C/G MCP1 (rs2857657), -801 G/A SDF1 are associated with the development of endometrial hyperplasia, and the combinations of the polymorphisms +252 A/G Lta, +36 A/G TNFR1, -801 G/A SDF1 are associated with the development of endometrial polyps.

Keywords: hyperplastic processes of the endometrium; polyps of the endometrium; genetic polymorphism

Information for citation: Demakova NA. Molekulyarno-geneticheskiye kharakteristiki patsiyentok s giperplaziyey i polipami endometriya [Molecular and genetic characteristics of patients with hyperplasia and endometrial polyps]. Research Result. Medicine and Pharmacy. 2018;4(2):26-39. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4

Введение. Одной из актуальных проблем современной медицины являются гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ), частота которых в структуре гинекологических заболеваний составляет от 15 до 50% [8, 10, 15, 18, 22]. ГПЭ являются причиной не только снижения качества жизни женщины, но и могут привести к потере репродуктивной функции [3, 16, 20, 21]. А в 20-25% случаев ГПЭ являются основой для

формирования злокачественных опухолей эндометрия [1, 2, 12].

Большинство работ, посвященных изучению патогенеза ГПЭ, указывают на нарушения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси с формированием относительной или абсолютной гиперэстрогении, сочетающейся с недостаточностью прогестерона [6]. Однако в последнее время взгляды на патогенез ГПЭ несколько изме-

нились. Работы последних лет доказывают, что в формировании ГПЭ имеют место: гормон-независимая пролиферация [3], воспаление [7, 23], сниженный апоптоз [9, 11], патологический неангиогенез [10, 17], а также нарушения иммунного статуса в эндометрии [10, 24]. Регуляция данных процессов осуществляется за счет взаимодействия широкого спектра цитокинов: факторов некроза опухолей, хемокинов, факторов роста, интерферонов и др. [4, 13, 23].

Согласно гистологической классификация ВОЗ (1997) выделяют два основных вида гиперпластических процессов эндометрия: полипы эндометрия (ПЭ) и гиперплазия эндометрия (ГЭ). Морфологически полипы эндометрия могут иметь некоторые признаки эндометриальной гиперплазии, но по происхождению они принципиально отличаются от доброкачественной эндометриальной гиперплазии [7].

Цель исследования: изучение вовлеченности генов-кандидатов в формирование гиперплазии и полипов эндометрия с использованием биоинформатического анализа.

Материалы и методы. Осуществлен анализ результатов наблюдений 243 женщин с ГПЭ (с гиперплазией эндометрия (n=69) и с полипами эндометрия (n=174)) и 249 женщин контрольной группы. Женщины с ГПЭ включались в соответствующую группу больных только после подтверждения диагноза, с помощью клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования пациенток. В контрольную группу вошли практически здоровые женщины без гинекологических патологий. Всем больным с ГПЭ и женщинам контрольной группы проводилось генотипирование девяти молекулярно-генетических маркеров: -308 G/A *TNFα*, +252 A/G *Lta*, +36 A/G *TNFR1*, +1663G/A *TNFR2*, -403A/G *RANTES*, A/G *I-TAC* (*rs4512021*), +1931A/T *MIP1β*, C/G *MCP1* (*rs2857657*), -801G/A *SDF1*.

Материалом для исследования послужила венозная кровь в объеме 8-9 мл, взятая из локтевой вены пробанда. Выделение геномной ДНК из периферической крови проведено стандартным методом фенол-хлороформной экстракции [19]. Анализ ис-

следуемых локусов осуществлялся методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК с использованием олигонуклеотидных праймеров и зондов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов «STATISTICA for Windows 6.0» и «Microsoft Excel 2007». Для анализа соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга, использован критерий χ^2 [5]. Изучение вклада комбинаций генетических полиморфизмов цитокинов в развитие ГПЭ проводили с помощью программного обеспечения APSampler [14].

Результаты исследования и их обсуждение. В результате проведенного анализа носительства сочетаний аллелей и генотипов исследуемых локусов цитокинов выявлен целый ряд достоверных различий между анализируемыми группами пациенток с ГПЭ и контролем (таблица). В формировании значимых комбинаций генетических вариантов, отличающих пациенток с гиперплазией эндометрия от группы контроля участвуют следующие генетические полиморфизмы: -308 G/A *TNFα*, +252 A/G *Lta*, +36 A/G *TNFR1*, +1663A/G *TNFR2*, +1931 A/T *MIP1β*, C/G *MCP1* (*rs2857657*), -801 G/A *SDF1* (табл.1). Выявлена наибольшая частота сочетания аллелей -308 A *TNFα*, +36 G *TNFR1*, +1663A *TNFR2* и +1931 A *MIP1β* среди пациенток с гиперплазией эндометрия, которая составила 23.33%, тогда как в контрольной группе этот показатель равен 6.90% ($p=0.0006$, $p_{\text{cor}}=0.009$). Такая комбинация генетических вариантов цитокинов служит фактором риска развития гиперплазии эндометрия (OR=4.11, 95%CI 1.88-9.01). Установлено, что у женщин с гиперплазией эндометрия, частота сочетания аллелей -308 A *TNFα*, +36G *TNFR1* и +1663 A *TNFR2* составила 24.19%, что в 2.84 раза больше по сравнению с группой контроля (8.51%, $p=0.0014$, $p_{\text{cor}}=0.011$). Это сочетание является фактором риска развития гиперплазии эндометрия (OR=3.43, 95%CI 1.64-7.19). Такое сочетание генетических вариантов наблюдается у 6.75% больных с полипами эндометрия.

Таблица 1

Распространенность сочетаний некоторых аллелей/генотипов генов цитокинов у больных с ГПЭ в зависимости от их морфологических вариантов (начало)

Table 1

The prevalence of combinations of some alleles / genotypes of cytokine genes in patients with HEP, depending on their morphological variants (beginning)

Полиморфизмы	Сочетания (аллели/генотипы)	Контрольная группа (n=248)		Больные с ГПЭ (n= 243)						
		n/N	%	с гиперплазией эндометрия (n= 69)			с полипами эндометрия (n= 174)			Различия между больными ГПЭ с гиперплазией эндометрия и с полипами эндометрия χ^2 (p), OR (95% CI)
				n/N	%	Различия с группой контроля p (p _{cor}), OR (95% CI)	n/N	%	Различия с группой контроля p (p _{cor}), OR (95% CI)	
-308G/A TNF α (rs 1800629), +36 A/G TNFR1 (rs 767455), +1663A/G TNFR2 (rs 1061624)	-308 A TNF α совместно с +36 G TNFR1, +1663A TNFR2	16/232	6.90	14/60	23.33	0.0006 (0.009) 4.11 (1.88-9.01)	9/161	5.59	0.76 (12.16) 1.25 (0.51-3.16)	12.92 (0.001)
-308G/A TNF α (rs 1800629), +36 A/G TNFR1 (rs 767455), +1663A/G TNFR2 (rs 1061624)	-308 A TNF α совместно с +36 G TNFR1 и +1663A TNFR2	20/235	8.51	15/62	24.19	0.0014 (0.011) 3.43 (1.64-7.19)	11/163	6.75	0.65 (5.20) 0.78 (0.34-1.77)	11.72 (0.001)
-308G/A TNF α (rs 1800629), +1663A/G TNFR2 (rs 1061624), +1931A/T MIP1 β (rs 102114)	-308 A TNF α совместно с +1663A TNFR2, +1931 A MIP1 β и	23/234	9.83	16/62	25.81	0.0017 (0.027) 3.19 (1.56-6.51)	12/157	7.64	0.58 (9.28) 0.76 (0.34-1.66)	11.57 (0.001)

Полиморфизмы	Сочетания (аллели/генотипы)	Контрольная группа (n=248)		Больные с ГПЭ (n= 243)						
		n/N	%	с гиперплазией эндометрия (n= 69)			с полипами эндометрия (n= 174)			Различия между больными ГПЭ с гиперплазией эндометрия и с полипами эндометрия χ^2 (p), OR (95% CI)
				n/N	%	Различия с группой контроля p (p _{cor}), OR (95% CI)	n/N	%	Различия с группой контроля p (p _{cor}), OR (95% CI)	
<i>1719153</i>), <i>-801G/A SDF1</i> (rs <i>1801157</i>)	<i>-801 G SDF1</i>									
<i>+252A/G Lta</i> (rs <i>909253</i>), <i>+36 A/G TNFR1</i> (rs <i>767455</i>), <i>+1931A/T MIP1β</i> (rs <i>1719153</i>)	<i>+252 G Lta</i> совместно с <i>+36 G TNFR1</i> и <i>+1931 A MIP1β</i>	66/240	27.50	31/65	47.69	0.0019 (0.015) 2.40 (1.37- 4.22)	50/163	30.68	0.56 (4.48) 1.17 (0.74- 1.75)	5.16 (0.023)
<i>-308G/A TNFα</i> (rs <i>1800629</i>), <i>+1663A/G TNFR2</i> (rs <i>1061624</i>), <i>-801G/A SDF1</i> (rs <i>1801157</i>)	<i>-308 A TNF α</i> совместно с <i>+1663 A TNFR2</i> и <i>-801 G SDF1</i>	28/236	11.86	18/64	28.13	0.0021 (0.016) 2.91 (1.48- 5.70)	16/170	9.41	0.53 (4.24) 0.77 (0.38- 1.54)	11.65 (0.001)
<i>-308G/A TNFα</i> (rs <i>1800629</i>), <i>+252A/G</i> <i>Lta</i> (rs <i>909253</i>), <i>+1663A/G TNFR2</i> (rs <i>1061624</i>)	<i>-308 A TNF α</i> совместно с <i>+252 G Lta</i> и <i>+1663 A TNFR2</i>	28/232	11.86	18/64	28.13	0.0021 (0.016) 2.91 (1.48- 5.70)	16/170	9.41	0.53 (4.24) 0.77 (0.38- 1.54)	11.65 (0.001)
<i>+252A/G Lta</i> (rs <i>909253</i>), <i>+1931A/T MIP1β</i> (rs	<i>+252 G Lta</i> совместно с	53/244	21.72	27/67	40.30	0.0022 (0.012)	34/170	20.00	0.76 (4.56) 0.90 (0.54-	9.33 (0.003)

Полиморфизмы	Сочетания (аллели/генотипы)	Контрольная группа (n=248)		Больные с ГПЭ (n= 243)						
		n/N	%	с гиперплазией эндометрия (n= 69)			с полипами эндометрия (n= 174)			Различия между больными ГПЭ с гиперплазией эндометрия и с полипами эндометрия χ^2 (p), OR (95% CI)
				n/N	%	Различия с группой контроля p (p _{cor}), OR (95% CI)	n/N	%	Различия с группой контроля p (p _{cor}), OR (95% CI)	
1719153)	+1931 AA MIP1 β					2.43 (1.37-4.32)			1.50)	
-308G/A TNF α (rs 1800629), +1663A/G TNFR2 (rs 1061624), +1931A/T MIP1 β (rs 1719153)	-308 A TNF α совместно с +1663A TNFR2 и +1931 A MIP1 β	24/235	10.21	16/62	25.81	0.0023 (0.016) 3.06 (1.51-6.21)	15/167	8.98	0.81 (6.48) 0.87 (0.42-1.79)	9.55 (0.003)
-308G/A TNF α (rs 1800629), +1663A/G TNFR2 (rs 1061624)	-308 A TNF α совместно с +1663A TNFR2	29/238	12.19	18/64	28.13	0.0026 (0.010) 2.82 (1.44-5.51)	17/170	10.00	0.60 (2.40) 0.80 (0.41-1.57)	10.63 (0.002)
-308G/A TNF α (rs 1800629), +36 A/G TNFR1 (rs 767455), +1931A/T MIP1 β (rs 1719153)	-308 A TNF α совместно с +36 G TNFR1 и +1931 A MIP1 β	28/241	11.62	17/65	26.15	0.004 (0.032) 2.69 (1.37-5.31)	18/163	11.04	0.99 (7.92) 0.95 (0.48-1.85)	7.05 (0.009)
+1663A/G TNFR2 (rs 1061624), C/G MCP1 (rs2857657)	+1663 A TNFR2 совместно с CC MCP1	101/239	42.26	39/64	60.94	0.006 (0.036) 2.13 (1.21-3.74)	72/170	42.35	1.00 (6.00) 1.00 (0.66-1.53)	5.72 (0.017)
+252A/G Lta (rs 909253), +36 A/G TNFR1 (rs	+252 G Lta совместно с	78/243	32.10	33/67	49.25	0.0077 (0.030)	53/166	31.93	1.00 (4.00) 0.99 (0.64-	5.43 (0.02)

Полиморфизмы	Сочетания (аллели/генотипы)	Контрольная группа (n=248)		Больные с ГПЭ (n= 243)						
		n/N	%	с гиперплазией эндометрия (n= 69)			с полипами эндометрия (n= 174)			Различия между больными ГПЭ с гиперплазией эндометрия и с полипами эндометрия χ^2 (p), OR (95% CI)
				n/N	%	Различия с группой контроля p (p _{cor}), OR (95% CI)	n/N	%	Различия с группой контроля p (p _{cor}), OR (95% CI)	
767455)	+36 G TNFR1					2.05 (1.18-3.56)			1.55)	
-308G/A TNF α (rs 1800629), +36 A/G TNFR1 (rs 767455)	-308 A TNF α совместно с +36 G TNFR1	34/244	13.93	18/67	26.87	0.012 (0.04) 2.27 (1.18-4.35)	20/166	12.05	0.69 (2.76) 0.85 (0.45-1.59)	6.63 (0.01)
+252A/G Lta (rs 909253), +36 A/G TNFR1 (rs 767455)	+252 AA Lta совместно с +36 AG TNFR1	59/243	24.28	15/67	22.39	0.87 (7.83) 0.90 (0.45-1.79)	69/166	41.57	0.0001 (0.0009) 2.22 (1.44-3.40)	6.81 (0.01)
+36 A/G TNFR1 (rs 767455), +1931A/T MIP1 β (rs 1719153) C/G MCP1 (rs2857657)	+36 AG TNFR1 совместно с +1931 A MIP1 β и C MCP1	97/243	39.92	34/65	52.31	0.10 (1.20) 1.65 (0.92-2.97)	95/163	58.28	0.0002 (0.0024) 2.10 (1.41-3.15)	0.45 (0.50)
+36 A/G TNFR1 (rs 1719153)	+36 AG TNFR1 совместно с +1931 A MIP1 β	102/243	41.98	34/65	52.31	0.18 (1.08) 0.52 (0.75-2.72)	98/163	60.12	0.0002 (0.0012) 2.08 (1.39-3.12)	0.87 (0.35)
-308G/A TNF α (rs 1800629), +252A/G Lta (rs 909253),	-308 G TNF α совместно с +252 G Lta ,	28/241	11.62	5/67	7.46	0.45 (7.20) 0.61 (0.20-1.76)	6/166	3.62	0.002 (0.032) 0.29 (0.12-0.71)	0.83 (0.36)

Полиморфизмы	Сочетания (аллели/генотипы)	Контрольная группа (n=248)		Больные с ГПЭ (n= 243)							
		n/N	%	с гиперплазией эндометрия (n= 69)			с полипами эндометрия (n= 174)			Различия между больными ГПЭ с гиперплазией эндометрия и с полипами эндометрия χ^2 (p), OR (95% CI)	
				n/N	%	Различия с группой контроля p (p _{cor}), OR (95% CI)	n/N	%	Различия с группой контроля p (p _{cor}), OR (95% CI)		
+36 A/G <i>TNFR1</i> (rs 767455), -801G/A <i>SDF1</i> (rs 1801157)	+36 A <i>TNFR1</i> и -801 A <i>SDF1</i>										
+252A/G <i>Lta</i> (rs 909253), +36 A/G <i>TNFR1</i> (rs 767455), -801G/A <i>SDF1</i> (rs 1801157)	+252 G <i>Lta</i> совместно с +36 A <i>TNFR1</i> и -801 A <i>SDF1</i>	29/242	11.98	5/67	7.46	0.41 (7.20) 0.59 (0.19-1.70)	7/166	4.22	0.004 (0.032) 0.32 (0.14-0.76)	0.47 (0.49)	
+36 A/G <i>TNFR1</i> (rs 767455), A/G <i>I-TAC</i> (rs4512021)	+36 GG <i>TNFR1</i> совместно с G <i>I-TAC</i>	49/239	20.50	11/66	16.67	0.60 (3.60) 0.78 (0.35-1.67)	17/162	10.49	0.005 (0.030) 0.46 (0.25-0.82)	0.14 (0.29)	
+252A/G <i>Lta</i> (rs 909253), +36 A/G <i>TNFR1</i> (rs 767455),	+252 AA <i>Lta</i> совместно с +36 A <i>TNFR1</i>	91/243	37.45	22/67	32.84	0.06 (0.36) 0.56 (0.31-1.03)	84/166	50.60	0.0056 (0.0336) 1.71 (1.15-2.55)	5.38 (0.02)	
+36 A/G <i>TNFR1</i> (rs 767455), -801G/A <i>SDF1</i> (rs 1801157)	+36 A <i>TNFR1</i> совместно с 801 GG <i>SDF1</i>	114/245	46.53	22/67	40.00	0.06 (0.36) 0.56 (0.31-1.03)	99/166	59.64	0.0059 (0.0354) 1.70 (1.14-2.53)	12.69 (0.001)	

Обнаружена ассоциация сочетания аллелей -308 A TNF α , +1663A TNFR2, +1931 A MIP1 β и -801 G SDF1 с гиперплазией эндометрия. Такая комбинация встречается среди 25,81% больных с гиперплазией эндометрия и у 9,83% женщин контрольной группы ($p=0.0017$, $p_{\text{cor}}=0.027$). Данная комбинация полиморфных вариантов генов цитокинов является фактором риска развития гиперплазии эндометрия (OR=3.19, 95%CI 1.56-6.51). В группе пациенток с полипами эндометрия данное сочетание аллелей встречалось у 7,64% индивидов ($p=0.58$ при сравнении с контрольной группой и $\chi^2=11.57$, $p=0.001$ при сравнении с больными с гиперплазией эндометрия).

Выявлены достоверные различия в концентрациях сочетания трех генетических маркеров +252 G Lta, +36 G TNFR1 и +1931 A MIP1 β между больными с гиперплазией эндометрия (47,69%) и контрольной группой (27,50%). Такое сочетание аллелей является фактором риска развития гиперплазии эндометрия ($p=0.0019$, $p_{\text{cor}}=0.015$, OR=2.40, 95%CI 1.37-4.22). У пациенток с полипами эндометрия частота данной комбинации генетических вариантов составила 30,68%, что соответствует аналогичному показателю контрольной группы ($p=0.56$) и значительно ниже этого показателя среди больных с гиперплазией эндометрия ($\chi^2=5.16$, $p=0.023$).

Установлено, что сочетание аллелей -308 A TNF α , +1663 A TNFR2 и -801 G SDF1 встречается у 28,13% пациенток с гиперплазией эндометрия, что в 2,37 раза превышает аналогичный показатель группы контроля (11,86%) и в 2,99 раза больше значения соответствующего показателя группы пациенток с полипами эндометрия (9,41%, $\chi^2=11.65$, $p=0.001$). Следует отметить, что такое сочетание аллелей является фактором риска развития гиперплазии эндометрия ($p=0.0021$, $p_{\text{cor}}=0.016$, OR= 2.91, 95%CI 1.48-5.70).

Зарегистрированы различия в концентрациях сочетаний аллелей -308 A TNF α , +252 G Lta и +1663 A TNFR2 между груп-

пой больных с гиперплазией эндометрия и контрольной группой. Это сочетание наблюдается среди 28,13% пациенток с гиперплазией эндометрия, тогда как в группе контроля частота данной комбинации составила 11,86% ($p=0.0021$, $p_{\text{cor}}=0.016$). Такая комбинация генетических вариантов цитокинов служит фактором риска развития гиперплазии эндометрия (OR=2.91, 95%CI 1.48-5.70). Такое сочетание встречается у 9,41% пациенток с полипами эндометрия.

Комбинация генетических факторов, которая наблюдается у 40,30% больных с гиперплазией эндометрия и у 21,72% женщин контрольной группы, включает сочетание двух генетических маркеров: +252 G Lta и +1931 AA MIP1 β ($p=0.0022$, $p_{\text{cor}}=0.012$). Данное сочетание является фактором риска развития гиперплазии эндометрия (OR=2.43, 95%CI 1.27-4.32). Следует отметить, что это сочетание встречается среди 20,00% пациенток с полипами эндометрия, что достоверно меньше показателя группы больных с гиперплазией эндометрия (40,30%, $\chi^2=9.33$, $p=0.003$) и аналогично данным группы контроля (21,72%, $\chi^2=0.76$, $p=4.56$).

Сочетание аллелей -308 A TNF α , +1663A TNFR2 и +1931 A MIP1 β встречается у 25,81% пациенток с гиперплазией эндометрия, что в 2,53 раза превышает аналогичный показатель группы контроля (10,21%, $p=0.0023$, $p_{\text{cor}}=0.016$) и в 2,87 раз больше значения соответствующего показателя группы пациенток с полипами эндометрия (8,98%, $\chi^2=9.55$, $p=0.003$). Такое сочетание аллелей является фактором риска развития гиперплазии эндометрия (OR=3.06, 95%CI 1.51-6.21).

Также выявлена «рисковая» комбинация аллелей -308 A TNF α и +1663A TNFR2, которая встречалась у 28,13% больных с гиперплазией эндометрия и среди 12,19% женщин контрольной группы ($p_{\text{cor}}=0.010$, OR=2.82, 95% CI 1.44-5.51). Это сочетание генетических вариантов цитокинов наблюдалось среди 10,00% женщин с полипами эндометрия, что соответствует аналогично-

му показателю контрольной группы ($p=0.60$) и значительно ниже данного показателя среди больных с гиперплазией эндометрия ($\chi^2=10.63$, $p=0.002$).

Выявлена ассоциация сочетания аллелей $-308 A$ *TNF α* , $+36 G$ *TNFR1* и $+1931 A$ *MIP1 β* с формированием гиперплазии эндометрия. Эта комбинация встречается среди 26.15% больных с гиперплазией эндометрия и у 11.62% женщин контрольной группы ($p_{\text{cor}}=0.032$). Такая комбинация генетических вариантов цитокинов является фактором риска развития гиперплазии эндометрия (OR=2.69, 95%CI 1.37-5.31). Среди пациенток с полипами эндометрия данное сочетание аллелей встречалось у 11.04% индивидов ($p=0.99$ при сравнении с контрольной группой и $\chi^2=7.05$, $p=0.009$ при сравнении с больными с гиперплазией эндометрия).

Установлены различия в частоте сочетания аллеля $+36 A$ *TNFR1* с генотипом *CC MCP1* между группой больных с гиперплазией эндометрия и контрольной группой. Частота этой комбинации генетических вариантов в контрольной группе составила 42.26%, тогда как среди пациенток с ГПЭ данный показатель равен 60.94% ($p=0.006$, $p_{\text{cor}}=0.036$). Такое сочетание является фактором риска развития гиперплазии эндометрия (OR=2.13, 95%, CI 1.21-3.74). Следует отметить, что это сочетание встречается среди 42.35% пациенток с полипами эндометрия, что достоверно меньше показателя группы больных с гиперплазией эндометрия (60.94%, $\chi^2=5.72$, $p=0.017$) и аналогично данным среди женщин контрольной группы (42.26%, $p=1.00$).

Зарегистрированы достоверные различия в концентрации сочетания двух генетических маркеров $+252 G$ *Lta* и $+36 G$ *TNFR1* между больными с гиперплазией эндометрия (49.25%) и контрольной группой (32.10%). Это сочетание аллелей является фактором риска развития гиперплазии эндометрия ($p=0.0077$, $p_{\text{cor}}=0.030$, OR=2.05, 95%CI 1.18-3.56). Среди пациенток с полипами эндометрия частота данной комбинации генетических вариантов составила

31.93%, что соответствует аналогичному показателю контрольной группы ($p=1.00$) и достоверно ниже данного показателя среди больных с гиперплазией эндометрия ($\chi^2=5.43$, $p=0.02$).

Показано, что у женщин с гиперплазией эндометрия, частота сочетания $-308 A$ *TNF α* и $+36 G$ *TNFR1* составила 26.87%, что в 1.93 раза больше по сравнению с контрольной группой (13.93%, $p=0.012$, $p_{\text{cor}}=0.04$). Это сочетание является фактором риска развития гиперплазии эндометрия (OR=2.27, 95%CI 1.18-4.35). Это сочетание генетических вариантов наблюдается у 12.05% больных с полипами эндометрия.

Наряду с этим, при анализе носительства сочетаний генетических вариантов цитокинов, установлен ряд достоверных отличий между группой пациенток с полипами эндометрия и контролем. В формировании значимых комбинаций генетических вариантов, отличающих больных с полипами эндометрия от контрольной группы участвуют следующие генетические полиморфизмы: $-308 G/A$ *TNF α* , $+252 A/G$ *Lta*, $+36 A/G$ *TNFR1*, *A/G I-TAC* (*rs4512021*), $+1931A/T$ *MIP1 β* , *C/G MCP1* (*rs2857657*), $-801G/A$ *SDF1* (см. табл.).

Так, сочетание генотипов $+252 AA$ *Lta* и $+36 AG$ *TNFR1* выявлено среди 41.57% пациенток с полипами эндометрия, что в 1.71 раза больше аналогичного показателя контрольной группы (24.28%, $p=0.0001$, $p_{\text{cor}}=0.0009$) и в 1.86 раза больше соответствующего показателя группы пациенток с гиперплазией эндометрия (22.39%, $\chi^2=6.81$, $p=0.01$). Такое сочетание генотипов служит фактором риска развития полипов эндометрия (OR=2.22, 95%CI 1.44-3.40).

Установлены достоверные различия в частоте сочетания генотипа $+252 AA$ *Lta* с аллелем $+36 A$ *TNFR1* между группой пациенток с полипами эндометрия и контрольной группой. Частота этой комбинации генетических вариантов в группе контроля составила 37.45%, тогда как среди пациенток с полипами эндометрия данный показатель равен 50.60% ($p=0.0056$, $p_{\text{cor}}=0.0336$).

Такое сочетание является фактором риска развития полипов эндометрия (OR=1.71, 95%CI 1.15-2.55). Следует отметить, что это сочетание встречается среди 32.84% женщин с гиперплазией эндометрия, что достоверно ниже соответствующего показателя в группе больных с полипами эндометрия (50.60%, $\chi^2=5.38$, $p=0.02$) и аналогично данным среди женщин контрольной группы (37.45%, $p=0.06$).

Также выявлено сочетание генетических вариантов цитокинов +36 A TNFR1 и -801 GG SDF1, которое служит фактором риска развития полипов эндометрия (OR=1.70, 95%CI 1.14-2.53). Частота этого сочетания среди пациенток с полипами эндометрия составила 59.64%, а в группе контроля данный показатель равнялся 46.53% ($p=0.0059$, $p_{\text{кор}}=0.0354$). Данное сочетание было зарегистрировано среди 40.00% больных с гиперплазией эндометрия, что достоверно отличается от аналогичного показателя среди пациенток с полипами эндометрия (59.64%, $\chi^2=12.69$ $p=0.001$).

Следует отметить, что сочетания генетических вариантов цитокинов +36 AG TNFR1, +1931 A MIP1 β и C MCP1; +36 AG TNFR1 и +1931 A MIP1 β ; -308 G TNF α , +252 G Lta, +36 A TNFR1 и -801 A SDF1; +252 G Lta и -801 A SDF1; +36 GG TNFR1 и G I-TAC не являются «специфическими» маркерами развития полипов эндометрия, так как хотя их частоты среди женщин с полипом эндометрия и превышают соответствующие показатели индивидуумов контрольной группы ($p_{\text{кор}} < 0.03-0.001$), однако они не отличаются ($p > 0.05$) от аналогичных данных пациенток с гиперплазией эндометрия.

Заключение. В результате проведенного исследования, выявлены сочетания генетических вариантов исследуемых цитокинов, ассоциированные с определенными морфологическими формами гиперпластических процессов эндометрия. Факторами риска развития гиперплазии эндометрия служат следующие сочетания генетических вариантов: -308 A TNF α , +36 G TNFR1, +1663A TNFR2 и +1931 A MIP1 β (OR=4.11);

-308 A TNF α , +36G TNFR1 и +1663 A TNFR2 (OR=3.43); -308 A TNF α , +1663A TNFR2, +1931 A MIP1 β и -801 G SDF1 (OR=3.19); -308 A TNF α , +1663A TNFR2, +1931 A MIP1 β и -801 G SDF1 (OR=3.19); +252 G Lta, +36 G TNFR1 и +1931 A MIP1 β (OR= 2.40); -308 A TNF α , +1663 A TNFR2 и -801 G SDF1 (OR= 2.91); -308 A TNF α , +252 G Lta и +1663 A TNFR2 (OR= 2.91); +252 G Lta и +1931 AA MIP1 β (OR=2.43); -308 A TNF α , +1663A TNFR2 и +1931 A MIP1 β (OR=3.06); -308 A TNF α и +1663A TNFR2 (OR=2.82); -308 A TNF α , +36 G TNFR1 и +1931 A MIP1 β (OR=2.69); +1663 A TNFR2 и CC MCP1 (OR=2.13); +252 G Lta и +36 G TNFR1 (OR= 2.05); -308 A TNF α и +36 G TNFR1 (OR=2.27). Выявлено, что генетическими факторами риска развития полипов эндометрия являются следующие сочетания генетических маркеров: +252 AA Lta и +36 AG TNFR1 (OR=2.22); +252 AA Lta и +36 A TNFR1 (OR=1.71); +36 A TNFR1 и -801 GG SDF1 (OR=1.70). Обращает на себя внимание тот факт, что генетические полиморфизмы +252 A/G Lta, +36 A/G TNFR1 и -801G/A SDF1 принимают участие в формировании, как полипов эндометрия, так и гиперплазии эндометрия.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Доброхотова Ю.Э. Методы лечения атипической гиперплазии эндометрия // Лечебное дело. 2011. N 1. С. 71-79.
2. Запорожан В.Н., Татарчук Т.Ф., Дубинина В.Г., Косей Н.В. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия // Репродуктивная эндокринология. 2012. N 1. С. 5-12.
3. Киселев В.И. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика // Москва: Медпрактика-М, 2011. 467 с.
4. Лысенко О.В. Новые подходы к терапии гиперпластических процессов и полипов эндометрия // Цитокины и воспаление. 2011. Т. 10, N 4. С. 125-129.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета

прикладных программ STATISTICA // Москва: Медиа Сфера, 2006. 305 с.

6. Сидорова И., Унанян А., Власов Р., Евтина И., Карпов Д. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности клиники и терапии // Врач. 2011. N 6. С. 58-60.

7. Стрижаков А.Н. Доброкачественные заболевания матки // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 281 с.

8. Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Исаева Л.В., Богатырева Л.Н. Комбинированный метод лечения рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия у женщин с метаболическим синдромом // Уральский медицинский журнал. 2011. N 4(82). С. 72-75.

9. Чернуха Г.Е. Экспрессия генов, регулирующих апоптоз, при разных типах гиперплазии эндометрия и эндометриоидной карциноме / Г.Е. Чернуха, М.Р. Думановская, О.В. Бурменская, Е.С. Шубина, Е.А. Коган, Д.Ю. Трофимов // Акушерство и гинекология. N 1. С. 63-69.

10. Шешукова Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом // Акушерство, гинекология и репродукция. 2011. N 3. С. 10-15.

11. Chandra V., Fatima I., Saxena R., Kitchlu S., Sharma S., Hussain M., Hajela K., Bajpai P., Dwivedi A. Apoptosis induction and inhibition of hyperplasia formation by 2-[piperidinoethoxyphenyl]-3-[4-hydroxyphenyl]-2H-benzo(b)pyran in rat uterus // Am. J. Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 205(4). P. 362.

12. Daya D. Endometrial hyperplasia and carcinoma with superimposed secretory changes: a double whammy // Int. J. Gynecol. Pathol. 2014. Vol. 33(2). P. 105-106.

13. Eritja N., Mirantes C., Llobet D., Yeramian A., Bergadà L., Dosil M., Domingo M., Matias-Guiu X., Dolcet X. Long-term estradiol exposure is a direct mitogen for insulin/EGF-primed endometrial cells and drives PTEN loss-induced hyperplastic growth // Am. J. Pathol. 2013. Vol. 183(1). P. 277-287.

14. Favorov A., Lvovs D., Speier W., Parmigiani G., Ochs M. OnionTree XML: A Format to Exchange Gene-Related Probabilities // J. Biomol. Struct. Dyn. 2010. Vol. 29(2). P. 417-423.

15. Giuntoli R.L., Gerardi M.A., Yemelyanova A.V., Ueda S.M., Fleury A.C., Diaz-Montes T.P., Bristow R.E. Stage Inoninvasive and minimally invasive uterine serous carcinoma:

comprehensive staging associated with improved survival // Int. J. Gynecol. Cancer. 2012. Vol. 22(2). P. 273-279.

16. Goncharenko V.M., Beniuk V.A., Kalenska O.V., Demchenko O.M., Spivak M.Y., Bubnov R.V. Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalized therapeutic strategy in fertile age women // EPMA J. 2013. Vol. 4(1). P. 24.

17. Hvingel B., Lieng M., Roald B., Orbo A. Vascular markers CD31, CD34, actin, VEGFB, and VEGFR2, are prognostic markers for malignant development in benign endometrial polyps // Open J. Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 2(1). P. 18-26.

18. Lacey Jr. J.V., Sherman M.E., Rush B.B., Ronnett B.M., Ioffe O.B., Duggan M.A., Glass A.G., Richesson D.A., Chatterjee N., Langholz B. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28(5). P. 788-792.

19. Miller B. A potential prognostic factor in adenocarcinoma of the endometrium // Gynecol. Oncol. 1994. Vol. 54(2). P. 137-141.

20. Munro M.G., Dickersin K., Clark M.A., Langenberg P., Scherer R.W., Frick K.D. The Surgical Treatments Outcomes Project for Dysfunctional Uterine Bleeding: summary of an Agency for Health Research and Quality-sponsored randomized trial of endometrial ablation versus hysterectomy for women with heavy menstrual bleeding // Menopause. 2011. Vol. 18(4). P. 445-452.

21. Trimble C.L., Method M., Leitao M., Lu K., Ioffe O., Hampton M., Robert H., Zaino R., Mutter G.L. Management of endometrial precancers // Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 120(5). P. 1160-1175.

22. Truskinovsky A.M. Hyperplasia and carcinoma in secretory endometrium: a diagnostic challenge // Int. J. Gynecol. Pathol. 2014. Vol. 33(2). P. 107-113.

23. Wang T., Rohan T.E., Gunter M.J., Xue X., Wactawski-Wende J., Rajpathak S.N., Cushman M., Strickler H.D., Kaplan R.C., Wassertheil-Smoller S., Scherer P.E. A prospective study of inflammation markers and endometrial cancer risk in postmenopausal hormone nonusers // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2011. Vol. 20(5). P. 971-977.

24. Witkiewicz A.K., McConnell T., Potoczek M., Emmons R.V., Kurman R.J. Increased natural killer cells and decreased regulatory T cells are seen in complex atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with

progestins // Hum. Pathol. 2010. Vol. 41(1). P. 26-32.

References

1. Dobrokhotova Yu. Metody lecheniya atipicheskoy giperplazii endometriya [Methods of treatment of atypical endometrial hyperplasia]. Russian.

2. Zaporozhan VN, Tatarchuk TF, Dubinina VG, Kosey NV. Sovremennaya diagnostika i lecheniye giperplasticheskikh protsessov endometriya [Modern diagnostics and treatment of endometrial hyperplastic processes]. Reproaktivnaya endokrinologiya. 2012;1:5-12. Russian.

3. Kiselev VI. Giperplasticheskiye protsessy organov zhenskoy reproduktivnoy sistemy: teoriya i praktika [Hyperplastic processes of the organs of the female reproductive system: theory and practice]. Moscow: Medpraktika-M; 2011. 467 p. Russian.

4. Lysenko OV. Novyye podkhody k terapii giperplasticheskikh protsessov i polipov endometriya [New approaches to the therapy of endometrial hyperplastic processes]. Russian.

5. Rebrova OYu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh: primeneniye paketa prikladnykh programm STATISTICA. Moscow: Russian.

6. Sidorova I, Unanyan A, Vlasov R, Evtina I, Karpov D. Giperplasticheskiye protsessy endometriya: osobennosti kliniki i terapii [Hyperplastic processes of the endometrium: clinical features and treatment]. Russian.

7. Strizhakov AN. Dobrokachestvennyye zabolvaniya matki [Benign uterine diseases]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 281 p. Russian.

8. Tkachenko LV, Sviridova NI, Isayeva LV, Bogatyreva LN. Kombinirovannyi metod lecheniya retsidiviruyushchikh giperplasticheskikh protsessov endometriya u zhenshchin s metabolicheskim sindromom [Combined method of treatment of recurrent endometrial hyperplastic processes in women with metabolic syndrome]. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. 2011;4(82):72-75. Russian.

9. Chernukha GE, Dumanovskaya MR, Burmenskaya OV, et al. Ekspressiya genov, reguliruyushchikh apoptoz, pri raznykh tipakh giperplazii endometriya i endometrioidnoy [Expression of the genes that regulate apoptosis, with different types of endometrial hyperplasia and endometrioid]. Russian.

10. Sheshukova NA. Giperplasticheskiye protsessy endometriya: osobennosti proliferativnoy

aktivnosti pri sochetanii s khronicheskim endometritom [Hyperplastic processes of the endometrium: features of proliferative activity in combination with chronic endometritis]. Akusherstvo, gynekologiya i reproductsia. 2011;3:10-15. Russian.

11. Chandra V, Fatima I, Saxena R, Kitchlu S, Sharma S, Hussain M, Hajela K, Bajpai P, Dwivedi A. Apoptosis induction and inhibition of hyperplasia formation by 2-[piperidinoethoxyphenyl]-3-[4-hydroxyphenyl]-2H-benzo(b)pyran in rat uterus. Am. J. Obstet. Gynecol. 2011;205(4):362.

12. Daya D. Endometrial hyperplasia and carcinoma with superimposed secretory changes: a double whammy. Int. J. Gynecol. Pathol. 2014;33(2):105-106.

13. Eritja N, Mirantes C, Llobet D, Yeramian A, Bergada L, Dosil M, Domingo M, Matias-Guiu X, Dolcet X. Long-term estradiol exposure is a direct mitogen for insulin/EGF-primed endometrial cells and drives PTEN loss-induced hyperplastic growth. Am. J. Pathol. 2013;183(1):277-287.

14. Favorov A, Lvovs D, Speier W, Parmigiani G, Ochs M. OnionTree XML: A Format to Exchange Gene-Related Probabilities. J. Biomol. Struct. Dyn. 2010;29(2):417-423.

15. Giuntoli RL, Gerardi MA, Yemelyanova AV, Ueda SM, Fleury AC, Diaz-Montes TP, Bristow RE. Stage Inoninvasive andminimallyinvasive uterine serous carcinoma: comprehensive staging associated with improved survival. Int. J. Gynecol. Cancer. 2012;22(2):273-279.

16. Goncharenko VM, Beniuk VA, Kalenska OV, Demchenko OM, Spivak MY, Bubnov RV. Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalized therapeutic strategy in fertile age women. EPMA J. 2013;4(1):24.

17. Hvingel B, Lieng M, Roald B, Orbo A. Vascular markers CD31, CD34, actin, VEGFB, and VEGFR2, are prognostic markers for malignant development in benign endometrial polyps. Open J. Obstet. Gynecol. 2012;2(1):18-26.

18. Lacey JrJV, Sherman ME, Rush BB, Ronnett BM, Ioffe OB, Duggan MA, Glass AG, Richesson DA, Chatterjee N, Langholz B. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. J. Clin. Oncol. 2010;28(5):788-792.

19. Miller B. A potential prognostic factor in adenocarcinoma of the endometrium. Gynecol. Oncol. 1994;54(2):137-141.

20. Munro MG, Dickersin K, Clark MA, Langenberg P, Scherer RW, Frick KD. The Surgical Treatments Outcomes Project for Dysfunctional Uterine Bleeding: summary of an Agency for Health Research and Quality-sponsored randomized trial of endometrial ablation versus hysterectomy for women with heavy menstrual bleeding. *Menopause*. 2011;18(4):445-452.

21. Trimble CL, Method M, Leitao M, Lu K, Ioffe O, Hampton M, Robert H, Zaino R, Mutter GL. Management of endometrial precancers. *Obstet. Gynecol.* 2012;120(5):1160-1175.

22. Truskinovsky AM. Hyperplasia and carcinoma in secretory endometrium: a diagnostic challenge. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2014;33(2): 107-113.

23. Wang T, Rohan TE, Gunter MJ, Xue X, Wactawski-Wende J, Rajpathak SN, Cushman M, Strickler HD, Kaplan RC, Wassertheil-Smoller S, Scherer PE. A prospective study of inflam-

mation markers and endometrial cancer risk in postmenopausal hormone nonusers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2011;20(5):971-977.

24. Witkiewicz AK, McConnell T, Potoczek M, Emmons RV, Kurman RJ. Increased natural killer cells and decreased regulatory T cells are seen in complex atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins. *Hum. Pathol.* 2010;41(1):26-32.

Демакова Наталья Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Академии биологии и биотехнологии.

Demakova Natalia Alexandrovna, Candidate of Biological Sciences, Senior Research Officer, Academy of Biology and Biotechnology.

Статья поступила в редакцию 10 ноября 2017 г.