

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ МАТКИ С ПОМОЩЬЮ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОБСЛЕДОВАНИЙ



Аскарова Зебо Зафаржоновна

Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

### БАЧАДОН ГИПЕРПЛАСТИК ЖАРАЁНЛАРИ БЎЛГАН АЁЛЛАРДА СУТ БЕЗЛАРИ ЯХШИ СИФАТЛИ КАСАЛЛИКЛАРИНИ РИВОЖЛАНИШИНИ ГЕНЕТИК ТЕКШИРИШ УСУЛЛАРИ ОРҚАЛИ БАШОРАТ ҚИЛИШ

Аскарова Зебо Зафаржоновна

Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

### FORECASTING THE DEVELOPMENT OF BENIGN BREAST DISEASES IN WOMEN WITH UTERINE HYPERPLASTIC PROCESSES USING GENETIC TESTS

Askarova Zebo Zafarjonovna

Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: [info@sammu.uz](mailto:info@sammu.uz)

**Резюме.** Тадқиқот асосига бачадон гиперпластик жараёнлари бўлган 82 нафар перименопауза давридаги аёллар олинган. Беморларга молекуляр генетик усул ёрдамида *GSTP1* (*Ile/Val*) генидаги генотип полиморфизми, аллеллар ва генотиплар полиморфизми аниқланган. Бутун дунёда касалликларни эрта аниқлаш ва олиб боришда генетик предикторлар аҳамиятини ўрганиш долзаб ҳисобланади. Мазкур тадқиқотда генлар полиморфизмини ўрганиш орқали бачадондаги гиперпластик жараёнлари ривожланишини олдини олиш, ушбу касалликда сут бези касалликларини олдини олиш ва неоплазиялар ривожланишини олдини олишга қаратилган.

**Калит сўзлар:** генлар полиморфизми, бачадон гиперпластик жараёнлари.

**Abstract.** Abstract. The study is based on the results of 82 patients with hyperplastic uterine processes (HUPU) who underwent molecular genetic testing to determine the frequency of allele distribution and genotypes of the rs1138272 polymorphism in the *GSTP1* gene (*Ile/Val*) in patients with HUPU, patients with HUPU and DDMJ and conditionally healthy female donors. Currently, an important area of modern research in the field of preventive medicine is determining the risk of developing pathology based on the search for significant molecular genetic predictors, and this method makes it possible to determine the predisposition to hyperplastic processes of the uterus and mammary glands, their relapses and the development of neoplasia.

**Keywords:** gene polymorphism, hyperplastic processes of the uterus.

**Актуальность.** Во всём мире, в последние годы обращает на себя внимание учащение случаев выявления доброкачественных дисплазий молочных желёз (ДДМЖ) у пациенток с гинекологической патологией. Гиперпластические процессы матки (ГППМ) и молочных желёз являются одним из наиболее распространённых заболеваний в гинекологической клинике и в нашей Республике.

Согласно данным литературы, ГППМ могут быть выявлены у женщин в 20-30-летнем, а иногда и в более раннем возрасте. Тем не менее, после 40 лет риск возникновения ГППМ возрастает до 76-80%, и заболевание продолжает оставаться достаточно частой патологией у женщин периода перименопаузы.

Нередко ГППМ являются единственной патологией репродуктивной системы, однако достаточно часто ей сопутствуют гиперпластические процессы мо-

лочных желёз, что объясняется однотипными нейроэндокринными изменениями в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и надпочечниковой системах.

Проведённые за последние годы исследования указывают на общность патогенеза патологии молочных желёз и дисгормональных заболеваний органов гениталий. По данным Г.М. Савельевой развитие миомы матки и мастопатии происходит одновременно и вероятность сочетания этих процессов равна 76-87%

По свидетельству одних авторов, наиболее тяжёлые формы ДДМЖ формируются у женщин с миомой матки, аденомиозом, гиперпластическими процессами эндометрия. Другие исследователи предлагают расценивать первоочередность поражения молочных желёз как маркер формирующихся единичных нарушений в репродуктивной системе.

Сформировавшееся в последние годы представление о мультифакториальности гиперпластических заболеваний женской репродуктивной системы предполагает особое участие эндокринных, иммунологических, гормональных, средовых, генетических факторов, относительная роль которых различна в генезе каждого заболевания

Несмотря на большое число исследований, касающихся изучению состояния молочных желез в аспекте гинекологической практики, многие вопросы, касающиеся принципов лечения и ведения больных с сочетанными гиперплазиями двух гормонально зависимых структур, методов предупреждения развития онкологических заболеваний и тяжелых форм мастопатии у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в период перименопаузы освещены недостаточно.

**Цель исследования:** Оптимизировать ведение женщин с гиперпластическими процессами матки путём определения полиморфизма гена GSTP1.

**Материалы и методы исследования.** Для анализа распределения частот аллелей и генотипов полиморфизмов rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val) в исследуемой группе проверяли их распределение по исследованным полиморфным локусам на соответствие РХВ с помощью точного теста Фишера в выборочной группе из 80 условно-здоровых женщин-доноров (контрольная группа) и 82 пациенток с ГППМ (I группа – пациентки с ГППМ (n=32) и II группа – пациентки с ГППМ у которых имелись ДДМЖ (n=50)).

Проведенный нами анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val) в группе условно-здоровых доноров (контроль) позволил установить следующие факты: частота встречаемости аллеля Ile составила 81,2%, а аллеля Val – 18,7% случая. Вместе с этим, носительство гомозиготного генотипа Ile/ Ile определялось в 66,2% (n=53), гетерозиготного генотипа (Ile/Val) в 30,0% (n=24), а гомозиготного Val / Val в 3,7% (n=3) случаях (смотрите табл. 1).

Далее, нами изучены особенности распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма

rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val) в основной группе больных с ГППМ, которые характеризовались тем, что частота встречаемости аллеля Ile составила 64,6% (n=106), а аллеля Val – 35,4% (n=58). Наряду с этим, в исследуемой группе больных частота носительства гомозиготного генотипа Ile/ Ile оказалась равной 45,1% (n=37), гетерозиготного генотипа Ile/Val – 39,0% (n=32), а гомозиготного мутантного генотипа Val / Val – 15,8% (n=13).

Кроме того, мы провели сравнительный анализ частот встречаемости аллелей и генотипов в разрезе групп больных с ГППМ. В частности, в I группе больных только с ГППМ частота носительства аллеля Ile составила 81,2% (n=52), а аллеля Val – 18,7% (n=12), тогда как носительство гомозиготного генотипа Ile/ Ile выявлялось в 68,7% (n=22), гетерозиготного генотипа Ile/Val в 25,0% (n=8) и гомозиготного генотипа Val / Val в 6,2% (n=2) случаях. Тогда как во II группе больных с ГППМ и ДДМЖ аллель Ile регистрировалась в 54,0% (n=54), а аллель Val в 46,0% (n=46) случаях. Носительство же гомозиготного генотипа Ile/ Ile определялось в 30,0% (n=15), гетерозиготного генотипа Ile/Val в 48,0% (n=24) и гомозиготного мутантного генотипа Val / Val в 22% (n=11) случаях.

Результаты оценки распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val) показывают, что в основной группе пациенток с ГППМ доля аллелей Ile и Val имело значимое различие от показателей в группе условно-здоровых доноров (контроль) ( $\chi^2=11,3$ ; p=0.01; OR=2,4; 95% CI: 0.68-2,32).

В отношении распределения генотипов также прослеживалась схожая картина т.е. имелось значимое различие по генотипу Ile/ Ile ( $\chi^2=7,3$ ; p=0.01; OR=0,4; 95% CI:0,37-1,24), а по генотипу Ile/Val была схожая картина с группой контроля ( $\chi^2=1,5$ ; p=0.3; OR=1.5; 95% CI:0.72-2,36). Результат оценки встречаемости мутантного генотипа Val / Val имело сравнительное различие между основными группами и группой контроля ( $\chi^2=6,7$ ; p=0.01; OR=4,8; 95% CI:2,39-7,48).

**Таблица 1.** Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val) в группе условно-здоровых доноров и у больных с гиперпластическими процессами

Группа	n	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		Ile		Val		Ile/ Ile		Ile/Val		Val / Val	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Основная группа больных	82	106	64,6	58	35,4	37	45,1	32	39,0	13	15,8
I - группа больных с ГППМ	32	52	81,2	12	18,7	22	68,7	8	25,0	2	6,2
II - группа больных с ГППМ и ДДМЖ	50	54	54,0	46	46,0	15	30,0	24	48,0	11	22,0
Контрольная группа	80	130	81,2	30	18,7	53	66,2	24	30,0	3	3,7

**Таблица 2.** Анализ различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val) между основной группой пациенток и группой контроля

Аллели и генотипы	Основная группа n=82		Контрольная группа, n=80		$\chi^2$	P	OR	95% CI
	n	%	n	%				
Ile	106	64,6	130	81,3	11,3	0,01	2,4	0.68-2,32
Val	58	35,4	30	18,8				
Ile/ Ile	37	45,1	53	66,3	7,3	0.01	0,4	0.37-1,24
Ile/Val	32	39,0	24	30,0	1,5	0.3	1.5	0.72-2,36
Val / Val	13	15,9	3	3,8	6,7	0.01	4,8	2,39-7,48

**Таблица 3.** Анализ различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val) между I группой пациенток и контрольной группой

Аллели и генотипы	I группа, n=32		Контрольная группа, n=80		$\chi^2$	P	OR	95% CI
	n	%	n	%				
Ile	52	81,3	130	81,3	0,0	0,99	1,0	0.0- 0,0
Val	12	18,8	30	18,8				
Ile/ Ile	22	68,8	53	66,3	0,1	0.8	1.1	0.3- 3.6
Ile/Val	8	25,0	24	30,0	0.3	0.6	0,8	0.22- 3,2
Val / Val	2	6,3	3	3,8	0.3	0.6	1,7	0.19-14.8

**Таблица 4.** Анализ различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val) между II группой пациенток и группой контроля

Аллели и генотипы	II группа, n=50		Контрольная группа, n=80		$\chi^2$	P	OR	95% CI
	n	%	n	%				
Ile	54	54,0	130	81,3	22,1	0.01	3,7	0.85- 2.67
Val	46	46,0	30	18,8				
Ile/ Ile	15	30,0	53	66,3	16,2	0.01	0.2	0.17-1.2
Ile/Val	24	48,0	24	30,0	14,3	0,05	2,2	0,7- 3,68
Val / Val	11	22,0	3	3,8	10,7	0.01	7,2	2,82-12,2

**Таблица 5.** Анализ различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val) между I и II группой пациенток

Аллели и генотипы	I группа, n=32		II группа, n=50		$\chi^2$	P	OR	95% CI
	n	%	n	%				
Ile	52	81,3	54	54,0	12,7	0.01	3,7	0.52-4,33
Val	12	18,8	46	46,6				
Ile/ Ile	22	68,8	15	30,0	11,8	0,01	5.1	0.7- 7,54
Ile/Val	8	25,0	24	48,0	4,3	0.05	0,4	0.14- 1,92
Val / Val	2	6,3	11	22,0	3,6	0.1	0.2	0.02- 3,65

Эти данные свидетельствуют об достоверной разнице в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val) между основной группой пациенток с гиперпластическими процессами матки и молочных желёз и условно-здоровых доноров (смотрите табл. 2).

Проведенная далее оценка распределения частот аллелей и генотипов изучаемого генетического полиморфизма в I и II группах пациенток с ГППМ также позволила установить отсутствия различия по отношению к таковым показателям в контрольной группе: I группа частота аллелей Ile и Val ( $\chi^2=0.0$ ;  $p=0.99$ ; OR=1,0; 95% CI: 0.0-0,0), частота генотипов Ile/ Ile ( $\chi^2=0,1$ ;  $p=0.8$ ; OR=1.1; 95% CI: 0.3-3.6), Ile/Val ( $\chi^2=0.3$ ;  $p=0.6$ ; OR=0,8; 95% CI: 0.22-3,2) и Val / Val ( $\chi^2=0.3$ ;  $p=0.6$ ; OR=1,7; 95% CI: 0.19-14,8) (смотрите табл. 3).

При изучение различия распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val) II группы больных и группы контроля установлены значимые различия как аллелей так и генотипов.

Так частота аллелей Ile и Val ( $\chi^2=22,1$ ;  $p=0.01$ ; OR=3,7; 95% CI: 0.85-2.67), частота генотипов Ile/ Ile ( $\chi^2=16,2$ ;  $p=0.01$ ; OR=0.2; 95% CI: 0.17-1.2), Ile/Val ( $\chi^2=4,3$ ;  $p=0.05$ ; OR=1.6; 95% CI: 0.7-3,68) и Val / Val ( $\chi^2=10,7$ ;  $p=0.01$ ; OR=7,2; 95% CI: 2.82-12.22) (смотрите табл. 4).

Далее, нами проведена оценка результатов в распределении частот аллелей и генотипов между основными группами пациенток с ГППМ. В результатах нами установлены значимые различия в распределении

как аллелей Ile и Val ( $\chi^2=12,7$ ;  $p=0.01$ ; OR=3,7; 95% CI: 0.52-4,33), так и генотипов Ile/ Ile ( $\chi^2=11,8$ ;  $p=0.01$ ; OR=5.1; 95% CI: 0.7-7,54), Ile/Val ( $\chi^2=4,3$ ;  $p=0.05$ ; OR=0,4; 95% CI: 0.14-1,92), а в распределении мутантного генотипа различий не наблюдалось Val / Val ( $\chi^2=3,6$ ;  $p=0.1$ ; OR=0.2; 95% CI: 0.02-3,65) (смотрите табл. 5).

**Выводы.** Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии статистически значимых различий в распределении частот аллелей Ile и Val мутантного генотипов Ile/ Ile и Val / Val полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val) между основной группой пациенток с гиперпластическими процессами матки и условно-здоровых доноров, что в свою очередь позволяет определить данные аллели и генотипы в качестве генетических факторов, предрасполагающих повышению риска развития гиперпластических процессов матки и доброкачественных дисплазий молочных желёз у женщин в перименопаузе. Установлены статистически значимые различия в сравнении со значениями у условно-здоровых доноров. В частности, в основной группе пациенток установлены увеличение частоты аллеля Val почти в два раза и гомозиготного генотипа и Val / Val в 2,4 раз за счет их уровней в группе пациенток с ГППМ и ДДМЖ. Эти факты доказывают роль аллеля Val и гетерозиготного генотипа Ile / Val полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val) в риске развития гиперпластических процессов матки и особенно сочетания данной патологии с доброкачественными дисплазиями молочных желёз у женщин в перименопаузе.

### Литература:

1. Новикова О.В. Новый вариант гормонального лечения атипической гиперплазии и начального рака эндометрия с сохранением фертильности/ О.В.Новикова, Ч.А.Авасова, Е.Г.Новикова и соавт. //Онкогинекология.- 2019. -№ 1 - С. 36-45.
2. Радзинский, В.Е. Медицина молочной железы и гинекологические заболевания. М.: Status Praesens; 2017. 335с.
3. Стрижаков А.Н. и др. Дифференцированный подход к диагностике и тактике ведения больных с гиперпластическими процессами эндометрия в постменопаузе // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2014. -№ 1. - С. 5-14.
4. Тоджиева Н.И., Худоярова Д.Р., Базарова З.З.Совершенствование методов лечения гиперпластических процессов эндометрия в пременопаузе-Профессионал года. 2018. 81-84с
5. Юлдашева Д. Ю., Каримов Х. Я., Бобоев А. Т., Комилова И. А., Садикова Д. Р. Способ прогнозирования неоплазии шейки матки у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия // IAP 2015 0492 Ўзбекистон Республикаси интеллектуал мулк агентлиги 29.01.2016. — №1(177). — С. 38.
6. Asaturova A., Dumanovskaya M., Chernukha G., Kogan E., Fayzullina N. The innovative approach to PI3/AKT-signalling pathway unbalance in endometrial hyperplasia and it's modulation with micronized progesterone // Abstracts of the 20th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI) (Paris, December 04-07, 2014) // Abstract book - 2014. - P. 44.

7. Cipora E., Konieczny M., Sobieszczanski J. Acceptance of illness by women with breast cancer. Annals of Agricultural and Environmental Medicine. 2018; 25 (1): 167-171.

### **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ МАТКИ С ПОМОЩЬЮ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОБСЛЕДОВАНИЙ**

Аскарова З.З.

**Резюме.** В основу исследования включены результаты 82 пациенток с гиперпластическими процессами матки (ГППМ) у которых проведено молекулярно-генетическое обследование для определения частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1138272 в гене GSTP1 (Ile/Val) у пациенток с ГППМ, пациенток с ГППМ и ДДМЖ и условно-здоровых женщин-доноров. В настоящее время важным направлением современных исследований в области профилактической медицины является определение риска развития патологии на основе поиска значимых молекулярно-генетических предикторов, а также данный метод даёт возможность определить предрасположенность к гиперпластическим процессам матки и молочных желёз, их рецидивам и развитиям неоплазий.

**Ключевые слова:** полиморфизм гена, гиперпластические процессы матки.