

Europäische Fachhochschule

European Applied Sciences

#2 – 2014

Impressum

European Applied Sciences
Wissenschaftliche Zeitschrift

Herausgeber:

ORT Publishing
Schwieberdingerstr. 59
70435 Stuttgart, Germany

Inhaber: Konstantin Ort

Tel.: +49(711)50432575
Fax: +49(711)50439868

info@ortpublishing.de
www.ortpublishing.de

Die Herausgabe *verfolgt keine kommerziellen Zwecke* und wird durch die gemeinnützige Organisation „Zentrum der sozial-politischen Forschungen „Premier“ (Krasnodar, Russische Föderation) unterstützt, www.anopremier.ru.

Chefredakteur:

Dr. phil. Stephan Herzberg

Redaktionskollegium:

Apl.-Prof. Dr. phil. Lutz Schumacher,
Lüneburg, Germany
Prof. Dr.-Ing. Johannes Pinnekamp, Aachen, Germany
Dr. phil. Carsten Knockret, Heidelberg, Germany
Dr. rer. soc. Dr. phil. Dietrich Pukas, Bad Nenndorf, Germany
Prof. Dr. phil. Kristina Reiss, München, Germany
Prof. Dr. oec. Susanne Stark, Bochum, Germany
Prof. Dr. iur. utr. Marina Savtschenko, Krasnodar, Russia
Dr. disc. pol. Alexej Kisel'ov, Krasnodar, Russia
Dr. oec. Saida Bersirova, Krasnodar, Russia

Korrektur:

Andreas Becker

Gestaltung:

Peter Meyer

Auflage:

№ 2 2014 (Februar) – 500
Redaktionsschluss Februar 2014
Erscheint monatlich
ISSN 2195-2183

© ORT Publishing

Der Abdruck, auch auszugsweise, ist nur mit ausdrücklicher Genehmigung der ORT Publishing gestattet.

Die Meinung der Redaktion oder des Herausgebers kann mit der Meinung der Autoren nicht übereinstimmen. Verantwortung für die Inhalte übernehmen die Autoren des jeweiligen Artikels.

Editor-in-chief:

Stephan Herzberg

International editorial board:

Lutz Schumacher, Luneburg, Germany
Johannes Pinnekamp, Aachen, Germany
Carsten Knockret, Heidelberg, Germany
Dietrich Pukas, Bad Nenndorf, Germany
Kristina Reiss, Munich, Germany
Susanne Stark, Bochum, Germany
Marina Savtchenko, Krasnodar, Russia
Alexey Kiselev, Krasnodar, Russia
Saida Bersirova, Krasnodar, Russia

Editorial office:

ORT Publishing
Schwieberdingerstr. 59
70435 Stuttgart, Germany

Tel.: +49(711)50432575
Fax: +49(711)50439868

info@ortpublishing.de
www.ortpublishing.de

European Applied Sciences is an international, German/ English/ Russian language, peer-reviewed journal and is published monthly.

№ 2 2014 (February) – 500 copies
Passed in press in February 2014
ISSN 2195-2183

© ORT Publishing

Lazurenko Viktoriya Valentinovna, the Kharkov National Medical University, professor, Department of Obstetric and Gynecology № 1;

Kapustnik Nataliya Vladimirovna, the Kharkov National Medical University, assistant, Department of Obstetric and Gynecology № 1;

Murizina Irina Yurievna, the Kharkov National Medical University, assistant, Department of Obstetric and Gynecology № 1;

Kurichova Irina Yurievna, the Kharkov National Medical University, assistant, Department of Obstetric and Gynecology № 1;

Лазуренко Виктория Валентиновна, Харьковский национальный медицинский университет, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1;

Капустник Наталья Владимировна, Харьковский национальный медицинский университет, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1;

Мурызина Ирина Юрьевна, Харьковский национальный медицинский университет, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1;

Куричева Наталья Юрьевна, Харьковский национальный медицинский университет, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1

Relationship between sFas and genetic instability in endometrial compartment

Связь sFas с нестабильностью генома в пуле эндометрия

В настоящее время атипическая (АГЭ) и неатипическая гиперплазия эндометрия (НГЭ) рассматриваются как принципиально разные по истокам возникновения состояния, которые не являются стадиями одного процесса, текущего в направлении злокачественной трансформации. Не исключено, что АГЭ изначально формируется не на фоне НГЭ, являющейся следствием функционального дисбаланса, а как отдельное состояние с неумолимой тенденцией к малигнизации. Скорее всего, это связано с накоплением мутаций в локусах генов, ответственных за апоптоз, что и ведёт к атипии клеток и автономизации роста. Но проблема в том, что АГЭ может присоединяться к НГЭ, чем затрудняется диспансерный контроль за пациентками, у которых ранее диагностирована НГЭ по данным гистологического исследования соскоба. Традиционно рак эндометрия считается наименее коварным среди злокачественных новообразований женских гениталий как за счёт доступности для диагностики, так и благодаря успокаивающим показателям лечения. Тем временем, в развитых странах рак этой локализации вышел на 2-е место после рака молочной железы по заболеваемости среди злокачественных опухолей репродуктивной сферы [1, 2], что связано с распространением факторов риска его возникновения, в частности метаболического синдрома (МС), отличительной чертой которого является андройдное ожирение (АО).

Целью работы стал поиск новых диагностических методик для определения потенциала атипической трансформации эндометрия у женщин перименопаузального возраста (ПМВ) с ГЭ и разработка стратегии лечебно-диагностических мероприятий, дифференцированных в зависимости от имеющихся факторов онкориска.

Материалы и методы. В исследование вовлечено 90 женщин ПМВ с гиперпластическими состояниями эндометрия, ещё 60 женщин этого же возраста без признаков ГЭ выбраны в качестве контроля: 28 из них без АО составили Ia подгруппу, а 32 с АО — Ib. Ко II и III группам отнесены женщины с неатипическими формами ГЭ (НГЭ): 33 пациентки без АО сформировали II группу, и 32 с признаками АО — III. IV группу составили 25 женщин с атипической ГЭ (ГЭ), 76% которых страдали АО.

Содержание sFas в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментной системы типа «сэндвич». У всех больных в ткани методом полимеразно-цепной реакции было изучено наличие микросателлитной нестабильности эндометрия (MSI+). После выделения ДНК из эндометрия фенольным методом наличие MSI+ генома определяли с использованием маркеров BAT 25 и BAT 26. Анализ достоверности полученных результатов проводился с помощью персонального компьютера «MS EXCEL 2003» с использованием пакета программ «STATISTICA for Windows». Материал биопсий подвергали иммуногистохимическому (ИГХ) исследованию: интенсивность ИГХ реакций в условных единицах оптической плотности оценивалась на стереометрических компьютерных изображениях микрофотографий при помощи программы на цифровом анализаторе «Olimpus BX-41», использовались моноклональные антитела к белку пролиферации Ki-67 (клон MIB-1, DakoCytomation) и онкопротеину p16^{INK4a} (kit для гистологических препаратов №K5334, DakoCytomation). В первом случае (Ki-67) определялась пролиферативная активность эпителиальных клеток желез. Ki-67 — негистонный белок, выявляемый в ядрах клеток во время G₁-, S-, G₂- и M-фаз, но не в G₀-фазе клеточного цикла. Белок p16^{INK4a} — ингибитор циклинзависимых киназ Cdk 4,6, который в обычных, недиспластических клетках экспрессируется на исключительно низком уровне и не регистрируется ИГХ методом. Он берёт участие в сигнальном пути Cdk-Rb-E2F, контролирующем переход клеток из G₁ в S-фазу клеточного цикла.

Результаты исследования и их обсуждение. Максимальным уровень sFas был при АГЭ (19,86±1,92 нг/мл), показатель III группы ему достоверно уступал (13,78±1,27 нг/мл, p<0,05), превышая значения Ib подгруппы (4,08±0,37 нг/мл, p<0,05). В Ia и II группах он составил соответственно 0,86±0,31 и 4,14±0,39 нг/мл. Т.е. группы с АО отличались повышенным содержанием sFas, более выраженным при сочетании с ГЭ, особенно атипической. Но в III группе обращал на себя внимание как большой диапазон колебаний значений sFas, так и бимодальный характер их разброса с двумя пиками. Ориентируясь на значение sFas, III группа разделена на две подгруппы: IIIa — 18 пациенток со средним уровнем sFas (9,87±0,67 нг/мл, диапазон колебаний 8,22–11,13 нг/мл) и IIIb — 13 женщин с высоким его значением (15,79±0,51 нг/мл, диапазон 13,56–16,98 нг/мл). И, если по остальным показателям подгруппы между собой достоверно не отличались (p>0,05), то, как выяснилось в дальнейшем, уровень sFas существенно влиял на отсроченные результаты.

Анализ ИГХ картины эндометрия показал (табл.), что на фоне общей тенденции достоверного увеличения по мере перехода от группы к группе процента клеток, экспрессирующих и Ki-67, и p16^{INK4a}, а также интенсивности реакции с этими белками в ядре и в цитоплазме, аналогичной в принципе картине, IIIb подгруппа достоверно превосходила IIIa подгруппу по степени экспрессии этих онкопротеинов, приближаясь к группе с АГЭ.

Таблица. – Показатели ИГХ исследований с МКА к протеинам Ki-67 и p16^{INK4a}

Показатель	Группы			
	II (n=33)	IIIa (n=18)	IIIb (n=13)	IV (n=25)
sFas, нг/мл	4,14±0,39	9,87±0,67	15,79±0,51*	19,86±1,92*
% Ki-67«+»клеток	2,60±0,17	28,21±4,20	53,92±5,01*	63,6±7,16*
Интенсивность реакции с Ki-67 в ядре, усл. Ед.	98,66±3,73	127,38±3,74	138,37±4,87	154,44±6,08*
% p16 ^{INK4a} «+»клеток	–	64,32±4,65	77,48±3,92*	92,2±14,12*
Интенсивность реакции с p16 ^{INK4a} в цитоплазме, усл. ед.	–	152,73±5,54	169,16±3,85*	190,56±8,57*
Интенсивность реакции с p16 ^{INK4a} в ядре, усл. ед.	–	119,54±4,91	130,36±5,81	132,88±6,68

*- p<0,05 в сравнении с IIIa подгруппой

По результату анализа микросателлитных маркеров генотип MSI+ крайне редко встречался во II группе (4,1% пациенток), был значительно выше при сочетании МО и НГЭ, однако при этом показатель IIIa подгруппы (28,7%) уступал IIIb подгруппе (53,2%), а при наличие АГЭ (IV группа) MSI+ генотип обнаружен у 75,3% пациенток. Таким образом, можно сделать вывод, что MSI, ведущая к накоплению мутаций генов, регулирующих процессы апоптоза и репарации ДНК, создаёт почву, на которой могут возникнуть предпосылки для атипической трансформации. Как видно из полученных данных, MSI гораздо чаще возникает на фоне МС и АО, а высокий sFas может быть уже следствием этой нестабильности генома.

С целью снижения степени рисков, ассоциированных с АО, пациентки Ib и III групп на протяжении года получали комплекс немедикаментозных и медикаментозных методов, направленных на снижение массы тела и нормализацию метаболических нарушений, включающих: регламентированный режим питания, умеренную физическую нагрузку, ограничение количества выкуриваемых сигарет, комбинацию препаратов (метформин, розувастатин). К терапии был добавлен трибестан, как фитопрепарат, смягчающий вегетативные нарушения в климактерическом периоде за счёт активации образования эстрогенов в организме. Всем женщинам IV группы была выполнена гистерэктомия. Текущий контроль осуществлялся путём цитологического исследования аспирационного биоптата каждые 3 месяца. Через 10–12 месяцев проведено контрольное обследование.

В процессе лечения во всех группах было отмечено улучшение общего самочувствия, достоверное снижение веса. sFas в Ib и IIIa подгруппах уменьшался, приближаясь к показателю Ia подгруппы (3,84±0,37 и 4,71±0,45 нг/мл соответственно), то в IIIb динамика его снижения была недостоверной (12,84±1,64 нг/мл, p>0,05), сочетаясь с худшими клиническими исходами. В IIIa только у 1-й женщины (3,2%) был рецидив ДМК, в связи с чем выполнено выскабливание полости матки, а по его завершении — криообработка полости в 3-х локусах. Патоморфологического заключения засвидетельствовало простую кистозную ГЭ. При дальнейшем наблюдении в течении 6 месяцев эпизодов ДМК не было, а показатель М-эхо не превышал 13 мм. Во II группе показания для повторного выскабливания появились у 2 пациенток (6,06%): по поводу ДМК и в связи с М-эхо 18 мм. В этих случаях тоже не выявлены признаки атипии, а эффект криообработки полости матки был стойким. При сравнении данных УЗИ пациенток II и IIIa групп не отмечено достоверной разницы: II — М-эхо в диапазоне 6–10 мм (8,52±1,43 мм), IIIa — М-эхо с большим размахом (9–15 мм), но без достоверных отличий по среднему значению (11,07±2,10 мм, p>0,05). Ситуация в IIIb подгруппе была менее оптимистичной. 9 пациенткам (69,23%) в течении первых 3–6 мес. выполнено повторное выскабливание полости матки по поводу как ДМК, так и изменений М-эхо, с последующей криообработкой. Однако у 6 из них стойкого эффекта не получено, в связи с чем, несмотря на доброкачественный характер изменений (НГЭ), по совокупности показаний была выполнена гистерэктомия, и ещё двух женщин в связи с очагами аденоматоза в материале соскоба (всего 61,54%).

Таким образом, высокий уровень sFas связан, по-видимому, с нестабильностью генома и отражает худший исходный фон для лечения: при значении sFas ≥13 нг/мл необходимо более пристальное диспансерное наблюдение за пациентками с МС, у которых был поставлен диагноз НГЭ, с обязательной коррекцией МС, а при рецидиве метроррагии даже в случае НГЭ тактикой выбора целесообразно считать радикальную операцию. Назначение трибестана в комплексе лечения МС благотворно сказывается на общем состоянии, качестве жизни, липидном профиле, но не связано с увеличением риска рецидива гиперпластических процессов эндометрия.

Список литературы:

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (1998) The Initial Management of Menorrhagia Evidence-based guidelines 1, London: RCOG Press.
2. Philipp CS, Faiz A, Dowling N et al. (2005) Age and the prevalence of bleeding disorders in women with menorrhagia. *Obstet Gynecol* 105, 61–6.
3. Maresh MJA, Metcalte MA, McPherson K et al. (2002) The VALUE national hysterectomy study description of the patients and their surgery. *Br J Obstet Gynaecol* 109, 302–12.
4. McPherson K, Metcalte MA, Herbert A et al. (2004) Severe complications of hysterectomy: the VALUE study. *Br J Obstet Gynaecol* 111 (7), 688–94.
5. Nieminen T. T., Gylling A., Wael M. et al. Molecular analysis of endometrial tumor genesis: importance of complex hyperplasia regardless of atypia//*Clinical Cancer*. — 2009. — V. 15. — P. 57–62.

Contents

Section 1. Anthropology	3
<i>Guliyeva Närgis Mälük gysy, Häsänov Elnur Lätif oglu</i> Die traditionelle Gändschänischen Teppiche von Zeitraum der Aserbaidshanischen Gelehrten und Dichter Mirsä Schäfi Waseh als ethno-anthropologische quelle (XIX Jahrhundert)	3
Section 2. Biology	5
<i>Gasimova Leila Sadraddin kizi</i> Cover structure and basic properties of urban soils of Baku	5
<i>Структура покрова и основные свойства городских почв города Баку</i>	5
<i>Emets Victor Maksimovich</i> State assessment of the epigeobiotic mesofauna in the fire devastated pinery on the territory of the Voronezhsky Biosphere Reserve (Central Russia)	7
Section 3. Journalism	9
<i>Mitchuk Olga Andreevna</i> Forms and methods of illumination tourist themes in specialized publications of Ukraine	9
Section 4. Study of art	13
<i>Alimova Elvina Smagilovna</i> Specificity of crimean tatar vocal intoning	13
<i>Grebneva Irina Viktorovna</i> Specifics and manifestations forms of modus games Concerti Grossi A. Corelli	15
<i>Migulko Elena Nikolaevna</i> Sustainable architecture and design of modern foreign schools.	18
<i>Rubtsova Daria Alexandrovna</i> Quartet style in creation of French impressionist (by example of C. Debussy`s Quartet g-moll, op.10)	22
Section 5. History and archaeology	24
<i>Podgaietskyi Oleksandr Oleksandrovyich</i> The birth of computer technology in Ukraine	24
<i>Saltan Natalia Nikolaevna</i> National system of training of industrial and technical personnel of the 1920-s – early 1930-s according to estimates of Ukrainian historians.	26
Section 6. Medical science	29
<i>Antonyan Michaylo Igorovitch, Scherbina Nikolay Aleksandrovyich, Tischenko Aleksandra Nikolayevna,</i> <i>Urkova Olga Valentinovna</i> Pregravidarum training of women with unrealized pregnancy after IVF in anamnesis.	29
<i>Gafurova Malika Ravshanovna</i> The role of diagnosis of placental insufficiency in choosing the tactics of delivery of women with epilepsy	32
<i>Khodjanov Iskandar Yunusovich, Kosimov Azam Azimovich</i> Tactics of treatment of refractures of bones at children depending on term of their occurrence after primary fracture	33
<i>Kushnir Aleksandra Yuryevna, Yaremii Irina Nikolayevna, Malinevskaya Aleksandra Vladimirovna</i> Impact of melatonin on the activity of pyruvate kinase in the liver of alloxan-diabetic and tetrachloromethane-intoxicated rats exposed to light deprivation	36
<i>Lazurenko Viktoriya Valentinovna, Kapustnik Nataliya Vladimirovna, Murizina Irina Yurievna,</i> <i>Kurichova Irina Yurievna</i> Relationship between sFas and genetic instability in endometrial compartment	38
<i>Maksimenko Ludmila Vitalievna, Bondareva Yulia Andreevna, Markus Keim</i> Comparative hygienic assessment of working conditions of the anesthesiologists and surgeons in operating rooms	40
<i>Melenko Svitlana Romanivna</i> Endothelial dysfunction and cryopathy in HIV/AIDS: effective methods of medicamental correction	43
<i>Paziuk Daryna-Mariya Valeriyivna, Kyslychenko Viktoriia Sergiyivna, Velma Viktoriia Volodymyrivna,</i> <i>Gurieva Iryna Gennadiyivna</i> Determination of organic acids in carrot roots.	45
<i>Halikov Shavkat, Abdukhaliqov Alim</i> Improvement of diagnostic and treatment methods foraminal and extraforaminal herniated lumbar discs spine	47
<i>Shokirova Sadoqat Muhammadsolievna</i> The role of the angiogenic factors of the growth in the process of formation of the fetoplacenta system of the pregnant women with high risk of intrauterine fetal infection of the fetus	49