

УДК 575.174:618.14-006.6

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В РАЗВИТИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН

Ойдинова З.Р., Кан С.В., Душанова Г.А.

*Самаркандский государственный университет имени Шарофа Рашидова,
Самарканд, e-mail: gavhar_1969@mail.ru*

Онкологические гинекологические заболевания, включая рак шейки матки и миому матки, представляют собой серьезную медико-социальную проблему и требуют комплексного подхода к изучению факторов риска. Целью настоящего исследования было выявление биохимических, гормональных и генетических факторов, способствующих развитию данных патологий у женщин. В исследование были включены женщины с верифицированными диагнозами миомы матки и рака шейки матки, а также здоровые добровольцы, составившие контрольную группу. В рамках работы проводили биохимический анализ венозной крови, оценку гормонального статуса, молекулярно-генетические тесты и ПЦР-диагностику для обнаружения вируса папилломы человека. Установлены характерные изменения в гематологических и биохимических показателях, снижение уровня гемоглобина, эритроцитов, ферритина, повышение уровня лейкоцитов, тромбоцитов и лактатдегидрогеназы. Также наблюдались колебания уровней половых гормонов, отражающие эндокринные нарушения у пациенток с миомой. Подтверждена гормонозависимая природа миомы и ее связь с мутациями в генах, кодирующих медиаторный комплекс, неканонические архитектурные ядерные белки, а также с хромосомными перестройками в длинном плече 7-й и 12-й хромосом. У пациенток с раком шейки матки выявлены типы вируса папилломы человека высокого онкогенного риска 16 и 18, а также мутации в генах, регулирующих клеточный цикл, включая ген – супрессор опухолей p53, а также гены, ассоциированные с наследственным раком молочной железы и яичников.

Ключевые слова: миома, рак шейки матки, вирус папилломы человека, хромосомные aberrации, гормональные факторы

GENETIC AND BIOCHEMICAL FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF ONCOLOGICAL GYNECOLOGICAL DISEASES IN WOMEN

Oyidinova Z.R., Kan S.V., Dushanova G.A.

*Samarkand State University named after Sharof Rashidov, Samarkand,
e-mail: gavhar_1969@mail.ru*

Oncological gynecological diseases, including cervical cancer and uterine fibroids, represent a serious medical and social problem and require a comprehensive approach to studying their risk factors. The aim of the present study was to identify biochemical, hormonal, and genetic factors contributing to the development of these pathologies in women. The study included women with verified diagnoses of uterine fibroids and cervical cancer, as well as healthy volunteers who formed the control group. The research involved biochemical analysis of venous blood, assessment of hormonal status, molecular genetic testing, and PCR diagnostics for the detection of human papillomavirus. Characteristic changes were identified in hematological and biochemical parameters, including decreased hemoglobin, erythrocytes, and ferritin levels, and increased leukocytes, platelets, and lactate dehydrogenase. Hormonal fluctuations indicating endocrine disorders were also observed in patients with fibroids. The hormone-dependent nature of fibroids was confirmed, along with their association with mutations in genes encoding mediator complex subunits, noncanonical architectural nuclear proteins, as well as chromosomal rearrangements in the long arm of chromosomes 7 and 12. In patients with cervical cancer, high-risk oncogenic HPV types 16 and 18 were detected, as well as mutations in genes regulating the cell cycle, including the tumor suppressor gene p53 and genes associated with hereditary breast and ovarian cancer.

Keywords: fibroids, cervical cancer, human papillomavirus, chromosomal aberrations, hormonal factors

Введение

Гинекологические заболевания занимают значительное место в структуре общей заболеваемости у женщин репродуктивного и пострепродуктивного возраста и представляют собой серьезную медико-социальную проблему, занимая одно из ведущих мест в структуре женской заболеваемости и смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется более 600 тыс. новых случаев рака шейки матки и около 300 тыс. смертей, обусловленных этим заболеванием.

В то же время миома матки, лейомиома диагностируется у 20–40% женщин репродуктивного возраста и остается одной из самых распространенных доброкачественных опухолей женской репродуктивной системы. Гинекологические опухоли классифицируются в зависимости от локализации в органах женской половой системы и могут затрагивать яичники, матку, шейку матки, влагалище и вульву. Среди них злокачественные новообразования шейки матки, тела матки, яичников и др. представляют наибольшую угрозу для жизни женщины.

ны, в то время как доброкачественные образования, такие как миома матки, также способны оказывать значительное влияние на репродуктивное и общее здоровье, нередко требуя хирургического вмешательства [1, с. 57].

Рак шейки матки – это злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток эпителия шейки матки. Он тесно связан с персистирующей инфекцией высокоонкогенных типов вируса папилломы человека, однако в последнее время большое внимание уделяется и генетическим, а также биохимическим механизмам канцерогенеза. К числу факторов риска относятся мутации в генах, ответственных за регуляцию клеточного цикла, иммунный ответ, апоптоз и репарацию ДНК. Миома матки, несмотря на свою доброкачественную природу, может сопровождаться тяжелыми клиническими симптомами, включая обильные менструальные кровотечения, болевой синдром и бесплодие. Эти опухоли также имеют полигенную природу и связаны с нарушениями регуляции стероидных гормонов, экспрессией факторов роста и изменениями в сигнальных путях, контролирующих пролиферацию гладкомышечных клеток. Несмотря на различную природу и клинические проявления, эти заболевания нередко характеризуются общими патогенетическими механизмами, связанными с гормональной регуляцией, генетическими мутациями и нарушениями биохимического баланса заболеваний [2, с. 112–115].

Комплексное изучение биохимических и генетических факторов позволяет не только лучше понять патогенез гинекологических заболеваний, но и приблизиться к реализации концепции персонализированной медицины с индивидуальным подбором методов диагностики, профилактики и терапии. Все это определяет значимость проблемы, важность проведения углубленных исследований в этом направлении, решение которых будет способствовать пониманию патогенеза биохимических и генетических механизмов в развитии гинекологических онкологических заболеваний, разработки на этой основе мер профилактики, прогнозирования и разработки персонализированных подходов к терапии. Учитывая высокую распространенность указанных патологий и их влияние на репродуктивное здоровье женщин, исследование генетических и биохимических факторов, лежащих в основе их развития, приобретает особую актуальность.

Цель исследования – изучение биохимических и генетических факторов в раз-

витии некоторых гинекологических заболеваний у женщин на примере миомы и рака шейки матки.

Материалы и методы исследования

Работа выполнялась на базе Самаркандского областного онкологического диспансера и в медицинской лаборатории GENMEDICAL. В качестве биологического материала использовали венозную кровь и цервикальные мазки, полученные от женщин в возрасте 45–60 лет, как здоровых, так и с диагнозами дисплазии и рака шейки матки, а также венозную кровь здоровых и больных женщин с миомой матки возрастом до 45 лет и после 55 лет. Были изучены биохимические показатели женщин разного репродуктивного возраста, здоровых и больных женщин с миомой матки, а также периферическая кровь больных и здоровых женщин с раком шейки матки. Больные являлись жителями Самарканда, а также Пастаргомского, Тайлякского и Джамбайского районов.

Результаты исследования и их обсуждение

Рак шейки матки занимает одно из ведущих мест среди онкологических заболеваний женской популяции и продолжает представлять серьезную медицинскую и социальную проблему, в том числе в странах с развитой экономикой. Средний уровень заболеваемости составляет 10–12 новых случаев на 100 тыс. женщин в год. Прогноз лечения и выживаемость напрямую зависят от стадии процесса и степени распространения опухоли.

В структуре злокачественных новообразований у женщин рак шейки матки занимает пятое место. За последние 15 лет его распространенность увеличилась почти на четверть. Более чем у 65 % пациенток заболевание выявляется на ранних стадиях. Наибольшему риску подвержены женщины среднего возраста: средний возраст постановки диагноза составляет 54 года, однако в последние годы отмечается тенденция к его снижению. Смертность в первый год после выявления заболевания достигает 15%. Ключевым фактором профилактики и снижения смертности остаются своевременная диагностика предопухолевых изменений и раннее начало лечения, что позволяет существенно улучшить прогноз и сохранить качество жизни пациенток. Своевременная диагностика и лечение предраковых изменений шейки матки имеют ключевое значение для прогноза и эффективности терапии на ранних, локализованных стадиях, включая прединвазивную и микроинвазивную

формы рака. Для объективной оценки степени тяжести процесса и разработки персонализированной схемы лечения требуется комплексное обследование, включающее клинические, биохимические, цитологические и молекулярно-генетические методы, что позволяет выявлять патологию на самых начальных этапах ее развития. До того, как будет диагностирована злокачественная опухоль, у женщины часто обнаруживаются предраковые состояния, которые проявляются изменениями в структуре клеток эпителия, способными со временем перерасти в злокачественную форму. Изменения биохимических показателей, наблюдаемые при различных патологических состояниях, как правило, не являются строго специфичными, однако позволяют оценить характер и степень выраженности метаболических нарушений как в организме в целом, так и в отдельных органах. Сопоставление полученных данных с клинической картиной заболевания, а также с результатами других лабораторных и инструментальных методов исследования дает возможность определить функциональное состояние внутренних органов, оценить систему гомеостаза и сформировать представление о характере и активности патологического процесса. Клинико-биохимические исследования при ги-

некологических заболеваниях направлены на комплексную оценку состояния пациентки при наличии новообразований, а также на выявление гормональных нарушений, связанных с пролиферативными изменениями в матке [2, с. 77].

Анализ гемограмм у женщин с раком шейки матки показал снижение уровня гемоглобина, числа эритроцитов и лимфоцитов, что отражает развитие анемического и геморрагического синдромов. По сравнению с контрольной группой у пациенток выявлены тромбоцитопения, лейкопения, а также наличие значительного количества бластных клеток, независимо от общего числа лейкоцитов. Кроме того, зафиксировано незначительное повышение скорости оседания эритроцитов. Присутствие бластных клеток и гранулоцитов в периферической крови рассматривается как важный диагностический критерий онкологического процесса (рис. 1).

Миома матки – одна из наиболее распространенных доброкачественных опухолей, развивающихся из гладкомышечных клеток миометрия. Заболеваемость составляет от 25 до 44% среди женщин репродуктивного возраста, при этом у женщин моложе 30 лет миома выявляется в 3,3–7,8% случаев.

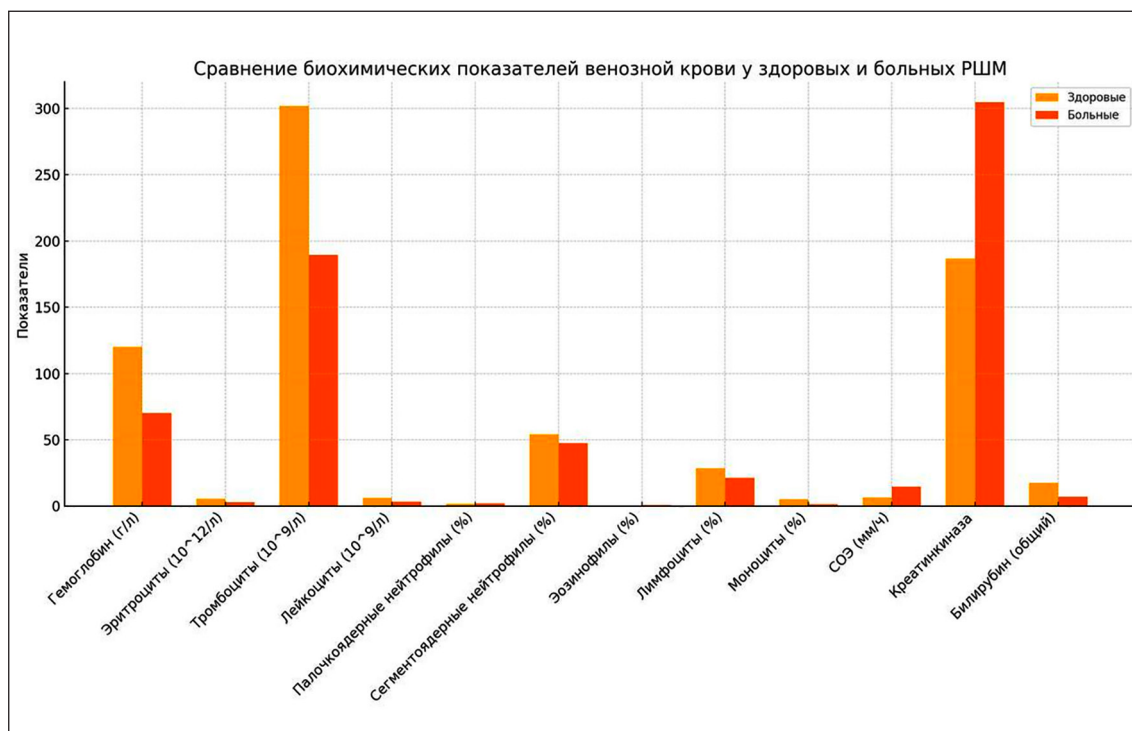


Рис. 1. Биохимические показатели венозной крови здоровых женщин и больных раком шейки матки
Источник: составлено авторами

Хотя она не является злокачественной опухолью, ее наличие может сопровождаться системными и локальными биохимическими изменениями, отражающими гормональный дисбаланс, воспаление, анемию и другие метаболические нарушения. Развитие миомы матки обусловлено совокупностью ряда ключевых факторов, среди которых особое значение имеют наследственная предрасположенность, гормональный дисбаланс, нарушения кровоснабжения органов репродуктивной системы и ряд других причин [3, с. 47]. Патогенез заболевания во многом связан с избыточной продукцией эстрогенов, состояниями, сопровождающимися дефицитом прогестерона, а также с повышенной секрецией гонадотропинов. Под воздействием неблагоприятных внешних и внутренних факторов происходит расстройство местного кровотока, что способствует дистрофическим изменениям тканей матки и формированию гиперэстрогенных состояний. Начинается пролиферация клеток и образование зачатка миоматозного узла. Установлена роль эстрогенов в активации рецепторов, участвующих в регуляции транскрипции многих генов, связанных с клеточной пролиферацией. Таким образом, необходимым условием запуска процессов трансформации в клетках-мишенях является увеличение содержания стероидов, в частности эстрогенов, как следствие этого усиление процессов пролиферации [4].

Исследованиями биохимических показателей женщин с миомой матки в репродуктивном и пострепродуктивном периоде установлено, что у женщин старше 45 лет, больных миомой матки, выявлены характерные изменения в биохимических показателях крови, которые отражают патологические механизмы заболевания. Отмечается снижение уровня гемоглобина, эритроцитов, ферритина, что, вероятно, связано с обильными и продолжительными кровотечениями, приводя к развитию железодефицитной анемии. На этом фоне повышен уровень тромбоцитов. Увеличение числа лейкоцитов указывает на наличие хронического воспалительного процесса, связанного с ростом опухоли. Скорость оседания эритроцитов значительно превышает норму, что является дополнительным подтверждением воспалительного процесса. Увеличено содержание лактатдегидрогеназы в два раза, что свидетельствует об активных процессах клеточной пролиферации и метаболических изменениях, характерных для опухолевой ткани (рис. 2, 3).

У больных женщин показано увеличение эстрадиола, указывая, что миома – эстроген-зависимая опухоль, значения прогестерона могут выходить за пределы нормы, особенно ближе к верхней границе или немного выше, что связано с повышенной экспрессией прогестероновых рецепторов в ткани миомы (рис. 2).

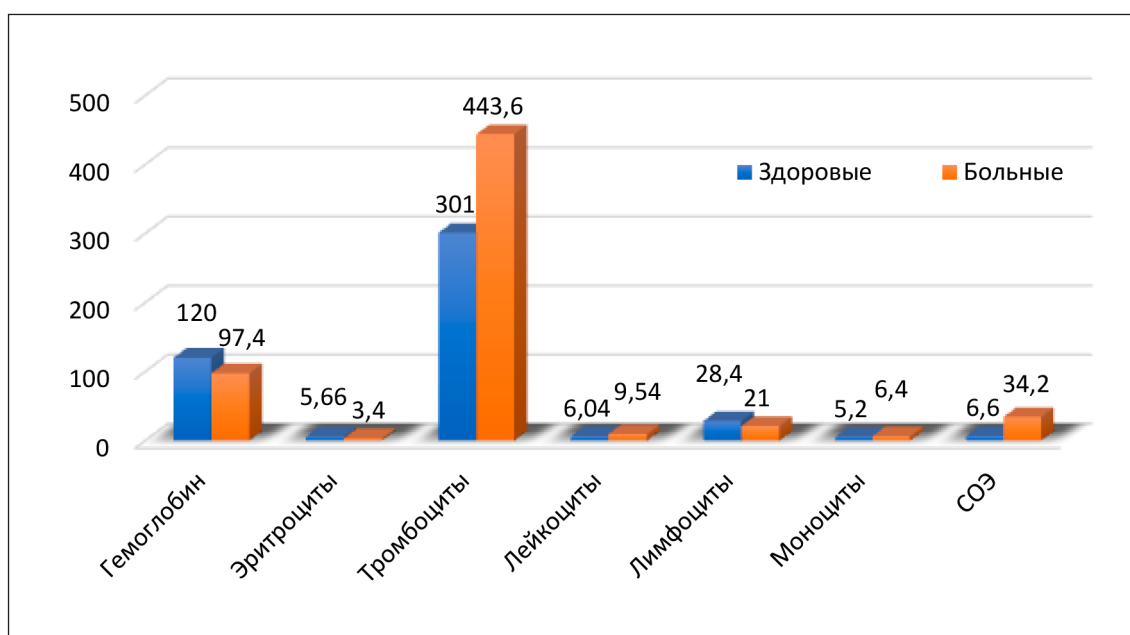


Рис. 2. Гематологические показатели женщин, больных миомой матки в менопаузе
Источник: составлено авторами

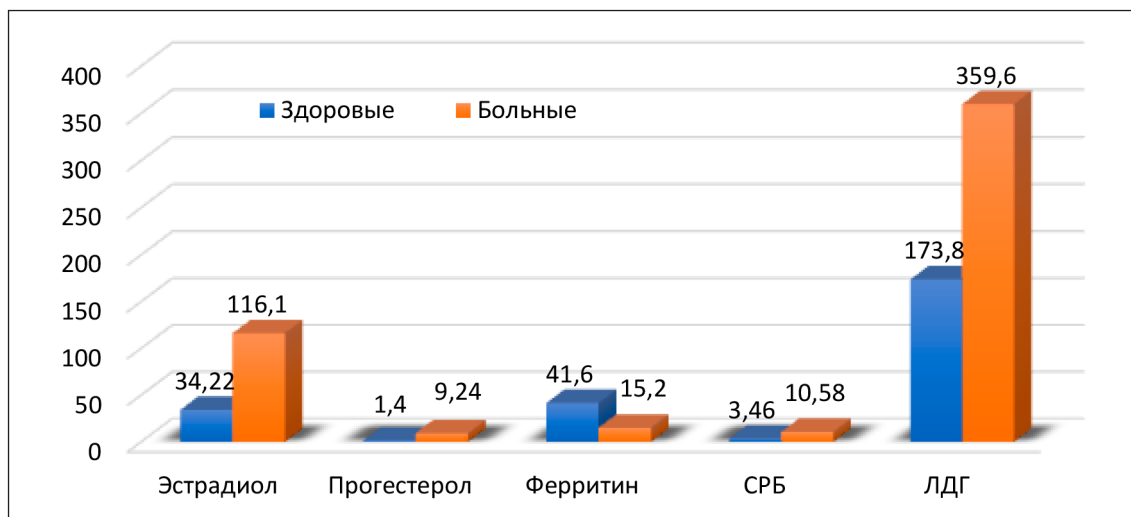


Рис. 3. Биохимические показатели женщин, больных миомой матки в менопаузе
Источник: составлено авторами

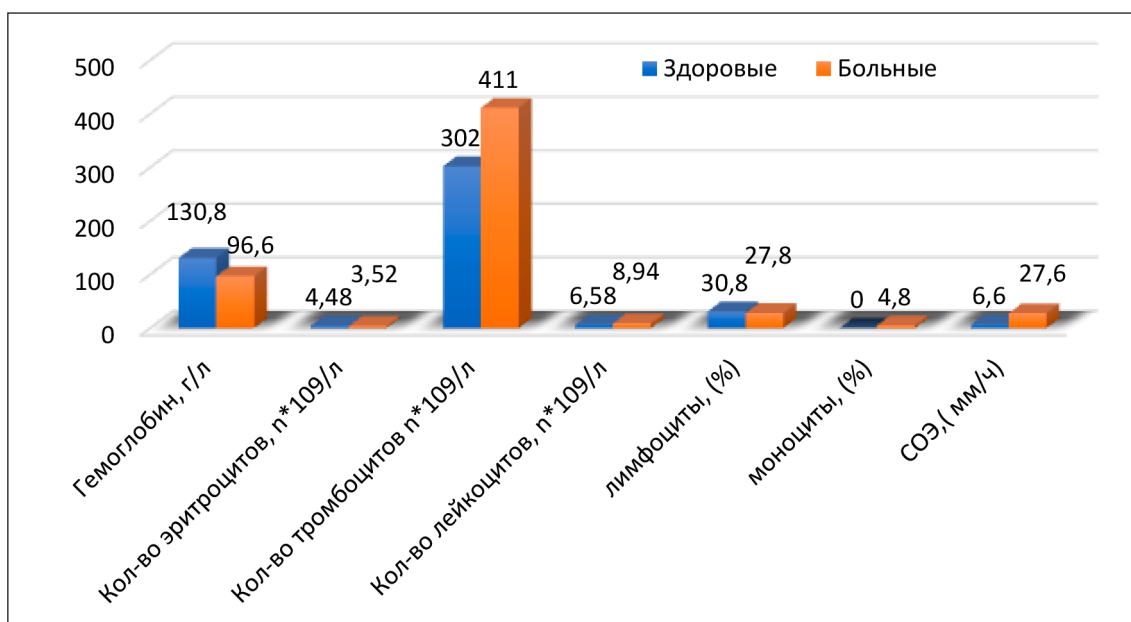


Рис. 4. Гематологические показатели женщин, больных миомой матки в репродуктивном возрасте
Источник: составлено авторами

Для женщин репродуктивного возраста с миомой матки характерны типичные лабораторные изменения, отражающие патофизиологические механизмы заболевания. Снижен уровень гемоглобина, эритроцитов и ферритина, что обусловлено хронической кровопотерей при меноррагиях. Повышен уровень лейкоцитов и тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов в 3 раза и концентрации С-реактивного белка более чем в 4 раза соответственно, приводя к дегене-

ративным изменениям в миоматозных узлах. Установлено увеличение содержания прогестерона, эстрадиола и лактатдегидрогеназы более чем в 3 раза по сравнению с контрольной группой здоровых женщин, что свидетельствует о повышении уровня метаболических процессов или деструктивных изменениях в ткани опухоли. Совокупность этих изменений имеет диагностическое значение и позволяет объективно рассматривать клинические проявления заболевания (рис. 4, 5).

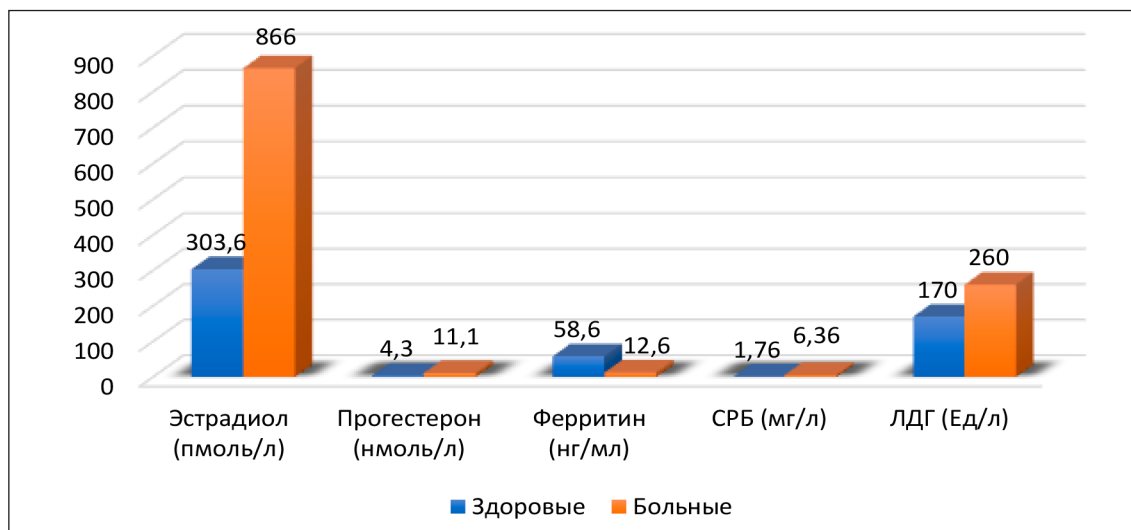


Рис. 5. Биохимические показатели женщин, больных миомой матки в репродуктивном возрасте
Источник: составлено авторами

Сравнительная характеристика лабораторных показателей у женщин репродуктивного возраста с миомой матки и женщин в постменопаузе показывает значимые различия в лабораторных показателях, отражающие особенности уровня гормонов, обмена веществ и гематологических параметров. У женщин больных миомой матки в возрасте до 45–50 лет, как правило, наблюдается повышение уровня эстрадиола более чем в 3 раза, что обусловлено гормонозависимым характером опухоли. В постменопаузе, напротив, уровень эстрадиола резко снижается до 50 пмоль/л и ниже, что связано с угасанием функции яичников и концентрация прогестерона уменьшена $< 0,6$ нмоль/л, что отражает физиологическое прекращение овуляторных циклов.

Установлены различия в гематологических показателях: у женщин репродуктивного возраста с миомой часто выявляется гипохромная анемия, снижены уровни гемоглобина, эритроцитов и ферритина. Это обусловлено хронической кровопотерей, связанной с меноррагиями. У женщин в постменопаузе, при отсутствии кровотечений, эти показатели, как правило, находятся в пределах нормы или ближе к верхним границам контрольных значений. Показатели воспаления также различаются. У женщин с миомой репродуктивного возраста наблюдается умеренное повышение СОЭ, СРБ и ЛДГ, что отражает наличие хронического асептического воспаления или дегенеративных изменений в тканях миоматозных узлов [5].

Таким образом, изучение показателей женщин с диагнозом миома матки в возрасте до 45 лет и после показало что репро-

дуктивный возраст с наличием миомы матки сопровождается выраженными гормональными и гематологическими сдвигами, в то время как постменопаузальный период характеризуется гормональной стабильностью и отсутствием значимых патологических изменений в анализах.

Генетические механизмы играют значительную роль в формировании как миомы матки, так и рака шейки матки. Развитие миомы нередко связано с наследственной предрасположенностью, тогда как ключевым этиологическим фактором рака шейки матки является инфицирование вирусом папилломы человека в сочетании с мутациями в генах, контролирующих клеточный цикл. На сегодняшний день описано более 75 типов ВПЧ, однако штаммы HPV-16 и HPV-18 признаны ведущими онкогенными агентами. Среди 14 высокоонкогенных генотипов именно эти два типа ответственны примерно за 71 % всех случаев рака шейки матки. Канцерогенез при ВПЧ-инфекции имеет многоступенчатый характер: вирусные онкогены интегрируются в геном клетки-хозяина, нарушая регуляцию пролиферации и апоптоза, а эпителиальная ткань шейки матки проходит последовательные стадии морфологической трансформации – от нормально го эпителия через предраковые изменения до инвазивной карциномы [6].

Проведено обследование 35 женщин, из которых у 10 обнаружили ВПЧ 16 и 18 генотипов высокого онкогенного риска, у 18 – ВПЧ других онкогенных типов, у 7 ВПЧ не обнаружены, что составляет 14,3; 51,4 и 20% соответственно (рис. 6).

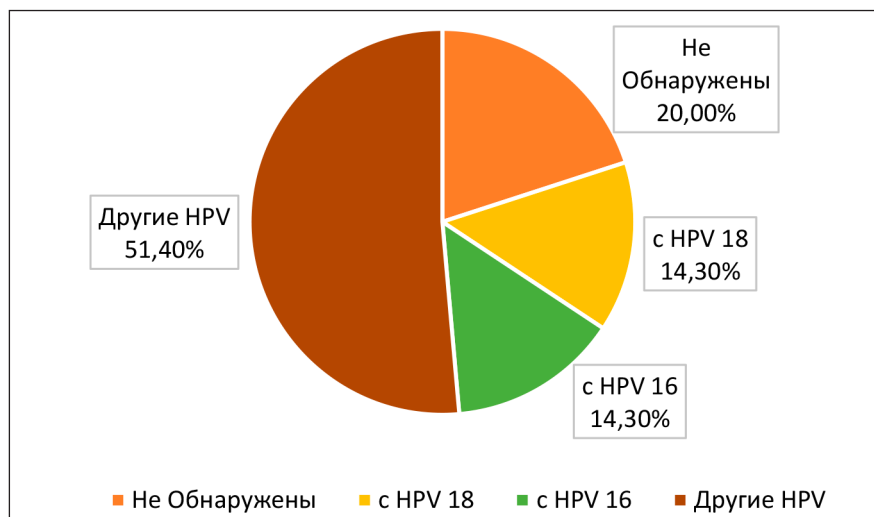


Рис. 6. Показатели урогенитального мазка здоровых и больных женщин, зараженных вирусом ВПЧ, методом ПЦР-анализа
Источник: составлено авторами

В настоящее время установлено, что большинство инфекций, вызванных вирусом папилломы человека, подвергаются спонтанной элиминации, тогда как лишь у небольшой части женщин развивается персистирующая форма, способная со временем приводить к формированию злокачественных новообразований. Несмотря на то, что ВПЧ-инфекция является ключевым звеном в этиопатогенезе рака шейки матки, ее присутствия самого по себе недостаточно для злокачественной трансформации клеток. Канцерогенез в данном случае представляет собой сложный многофакторный процесс, в котором инфекция ВПЧ взаимодействует с рядом внешних и внутренних факторов, определяющих индивидуальную восприимчивость к опухолевому росту.

Существенную роль в этом взаимодействии играют генетические особенности организма, в том числе полиморфизмы генов, регулирующих процессы апоптоза и клеточного цикла. Накопленные данные свидетельствуют, что такие генетические вариации могут определять уровень наследственной предрасположенности к РШМ. Результаты исследований по семейной агрегации и оценке коэффициента наследуемости подтверждают наличие значимого генетического вклада в риск заболевания, однако молекулярно-генетическая основа рака шейки матки остается до конца не раскрытой [7].

Установлены ключевые хромосомные локализации и гены, вовлеченные в патогенез рака шейки матки. К ключевым генетическим изменениям, связанным с развитием заболевания, относят мутации и инактивацию

ряда генов, регулирующих клеточный цикл, апоптоз и иммунный ответ. К ним относят ген TP53, расположенный на хромосоме 17p13.1, кодирует белок p53, участвующий в контроле клеточного цикла и индукции апоптоза. Ген CASP8, локализованный на хромосоме 2q33, участвует в запуске апоптоза, и его мутации или полиморфизмы могут снижать способность клеток к программируемой гибели, способствуя опухолевому росту. Под действием онкобелка E6 вируса папилломы человека p53 инактивируется, что приводит к неконтролируемому делению клеток. Подобный механизм наблюдается и при нарушении функции гена RB1 13q14, который кодирует белок pRb, регулирующий переход клетки из фазы G1 в S-фазу. Онкобелок E7 ВПЧ связывается с pRb, нарушая контроль пролиферации. На хромосоме 6p21 располагаются гены HLA включая HLA-A, HLA-B и HLA-DR, играющие ключевую роль в иммунном ответе. Некоторые аллели HLA ассоциированы с повышенной восприимчивостью или устойчивостью к раку шейки матки. Заболевание развивается как следствие вирус-индуцированных и собственно генетических мутаций, затрагивающих гены, контролирующие апоптоз TP53, CASP8, пролиферацию RB1, PIK3CA, теломерную стабильность TERT иммунный надзор HLA [8, с. 27].

Современные достижения молекулярной медицины значительно расширили понимание механизмов инициации и прогрессирования патологических процессов в матке. В патогенезе миомы ключевое значение имеют генетические изменения, кото-

рые выявляются примерно в 90 % случаев. Рост этой опухоли во многом обусловлен хромосомными и точечными мутациями, запускающими каскад пролиферативных процессов. Хромосомные перестройки регистрируются в 20–40 % образцов миоматозной ткани. Наиболее часто вовлекаются хромосомы 6, 7, 12 и 14, причем аномалии хромосомы 12 выявляются примерно в 20 % случаев, а хромосомы 7 – в 17 %. Выявляемые нарушения носят разный характер от делеций до транслокаций, что приводит к дисрегуляции экспрессии генов, контролирующих клеточный рост и дифференцировку. Подобные цитогенетические изменения, характерные для миомы матки, обнаруживаются и при других доброкачественных опухолях мезенхимального происхождения, включая фиброаденому молочной железы и эндометриальные полипы [9].

Представляет интерес установленная связь между типом хромосомных аномалий и фенотипическими характеристиками миоматозных узлов. Выявлено, что крупные миомы содержат больше клеток с патологическим кариотипом, чем мелкие. В тканях крупных узлов чаще наблюдаются транслокации между хромосомами 12 и 14, тогда как в мелких преобладают делеции хромосомы. Это позволило предположить, что определенные хромосомные нарушения могут ассоциироваться с повышенной митотической активностью опухоли. Однако вопрос о роли этих аномалий в патогенезе миомы остается открытым: неясно, являются ли они первичными событиями, запускающими опухолевый рост, или возникают вторично как следствие нарушений регуляции клеточного деления.

Существенный прогресс в изучении молекулярных механизмов развития миомы матки был достигнут в 2011 г., когда при экзомном секвенировании был идентифицирован ген MED12 – основной кандидат, вовлеченный в патогенез заболевания. Он локализован на длинном плече X-хромосомы (Xq13.1) и кодирует субъединицу медиаторного комплекса, участвующего в регуляции транскрипции, опосредованной РНК-полимеразой II. Доминантные мутации, преимущественно точечные например, с.131G>A в экзоне 2, выявляются примерно у 70 % пациенток с миомой, преимущественно в случаях, не ассоциированных с транслокацией t(12;14). MED12 экспрессируется на ранних стадиях эмбриогенеза, в том числе при формировании нервной системы, через активацию ряда сигнальных путей [10].

Установлено, что мутации MED12 предшествуют хромосомным аномалиям и рассматриваются как первичные события в раз-

витии опухоли. Вторым значимым геном является HMGA2, расположенный на хромосоме 12q15. Он кодирует ДНК-связывающий гистонотипный белок, регулирующий пролиферацию клеток. Повышенная активность HMGA2 наблюдается примерно в 20 % случаев миомы и часто сочетается с транслокацией t(12;14)(q15;q24), что коррелирует с формированием множественных и быстрорастущих узлов [11].

Кроме MED12 и HMGA2 в патогенез миомы вовлечен ряд других генов. К ним относятся TP53 ген – супрессор опухолей; CD4, CD24ST мембранные белки, участвующие в межклеточной сигнализации; а также гены, регулирующие метаболизм и рецепцию стероидных гормонов, включая рецепторы эстрогенов и гены, отвечающие за метилирование. Особое внимание уделяется гормональной регуляции роста опухоли [12; 13].

Нарушение регуляции апоптоза также вносит вклад в рост миомы. Повышенная экспрессия антиапоптотического белка Bcl-2 и избыточная стимуляция факторов роста приводят к снижению программируемой клеточной гибели и усиленной пролиферации. В патогенезе участвуют и структурные гены, такие как COL4A5 и COL4A6 (Xq22.3-Xq23), кодирующие α -цепи коллагена IV типа, который важен для структуры базальной мембраны. Делеции в этих локусах могут сочетаться с миомами и почечными патологиями, указывая на участие в межклеточном взаимодействии и тканевом remodelировании. Существенную роль играет также регион 7q22.1-q31.1, где часто обнаруживаются делеции и транслокации, связанные с активным ростом опухоли. В этой зоне расположены гены PCOLCE, регулирующий формирование внеклеточного матрикса, и CUX1, контролирующей клеточную пролиферацию. Молекулярная диагностика миомы матки включает определение мутаций в MED12, HMGA2, а также исследование хромосомных регионов 7q22.1-q31.1 и Xq23. Выявление этих изменений позволяет уточнить генетический подтип опухоли и выбрать персонализированный подход к лечению: от гормональной терапии до оперативного вмешательства [14, с. 212–213; 15].

Заключение

Анализ биохимических показателей крови у женщин, страдающих миомой матки и раком шейки матки, выявил характерные изменения, включая снижение уровня гемоглобина, количества эритроцитов и лимфоцитов, что указывает на развитие анемического синдрома, лейкопении и тромбоцитопении. В периферической крови таких

пациенток также обнаруживались бластные клетки и гранулоциты, что отражает специфические особенности патологического процесса. Отдельное исследование биохимических показателей у женщин до 45 лет с миомой матки показало наличие выраженных изменений, требующих дальнейшего анализа для выявления взаимосвязи между метаболическими нарушениями и клиническим течением заболевания, и после показало, что репродуктивный возраст с наличием миомы матки сопровождается выраженными гормональными и гематологическими сдвигами, в то время как постменопаузальный период характеризуется снижением гормональных факторов эстрадиола по сравнению с контрольной группой здоровых женщин, что свидетельствует о повышении уровня метаболических процессов и подтверждает гормонозависимую природу миомы, приводя к пролиферации гладкомышечных клеток миометрия и прогрессировании опухолевого процесса. Установлено, что различные типы вируса папилломы человека играют значимую роль как генетический фактор в развитии рака шейки матки у женщин и ассоциированы с наличием опухолевого процесса. Проведенный методом полимеразной цепной реакции анализ выявил значительное превышение содержания ДНК ВПЧ типов 16 и 18 в цервикальных мазках, полученных от пациенток с диагнозом рак шейки матки. К числу генетических изменений, способных инициировать развитие злокачественного процесса в шейке матки, относят мутации в генах, регулирующих клеточный цикл, включая TP53, BRCA1 и BRCA2. Нарушения в этих генах приводят к потере контроля над пролиферацией клеток, что способствует их неконтролируемому делению и формированию опухолей.

Показано, что решающая роль в патогенезе миомы матки принадлежит хромосомным и генным мутациям. Наиболее значимые генетические изменения делеции и транслокации при миоме затрагивают хромосомы 7q31.2 CFTR, 12 HMG2 и X-хромосома MED12. Сложный патогенез рака шейки матки и миомы основан на взаимодействии биохимических и генетических факторов, вызывая клеточные и тканевые изменения. Биохимические факторы приводят к изменению клеточного метаболизма, гормональному дисбалансу, который выступает в качестве предшественников злокачественной трансформации клеток. Комплексный анализ биохимических показателей, результатов цитологических исследований и гене-

тических маркеров у женщин, страдающих миомой и раком шейки матки, позволяет выявить признаки возможного метастатического процесса. Такие данные обосновывают необходимость проведения более детального и целенаправленного обследования для уточнения диагноза и выбора оптимальной тактики лечения.

Список литературы

1. Giuliani E., As-Sanie S., Marsh E.E. Epidemiology and management of uterine fibroids // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2020. Vol. 149, Is. 1. P. 3–9. DOI: 10.1002/ijgo.13102.
2. Yang Q., Ciebiera M., Bariani M.V., Ali M., Elkafas H., Boyer T.G., Al-Hendy A. Comprehensive review of uterine fibroids: developmental origin, pathogenesis, and treatment // *Endocr. Rev.* 2022. Vol. 43, Is. 4. P. 678–719. DOI: 10.1210/edrev/bnab039.
3. Vannuccini S., Petraglia F., Carmona F., Calaf J., Chapron C. The modern management of uterine fibroids-related abnormal uterine bleeding // *Fertil. Steril.* 2024. Vol. 122, Is. 1. P. 20–30. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2024.04.041.
4. Ahmad A., Kumar M., Bhoi N.R., Badruddeen, Akhtar J., Khan M.I., Ajmal M., Ahmad M. Diagnosis and management of uterine fibroids: current trends and future strategies // *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2023. Vol. 34, Is. 3. P. 291–310. DOI: 10.1515/jbcp-2022-0219.
5. Marsh E.E., Wegienka G., Williams D.R. Uterine fibroids // *JAMA.* 2024. Vol. 331, № 17. P. 1492–1493. DOI: 10.1001/jama.2024.0447.
6. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). ВПЧ и рак шейки матки. [Электронный ресурс]. URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer) (дата обращения: 16.07.2025).
7. Dolmans M.M., Petraglia F., Catherino W.H., Donnez J. Pathogenesis of uterine fibroids: current understanding and future directions // *Fertil. Steril.* 2024. Vol. 122, Is. 1. P. 6–11. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2024.02.048.
8. Navarro A., Bariani M.V., Yang Q., Al-Hendy A. Understanding the impact of uterine fibroids on human endometrium function // *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. Vol. 9. Art. ID: 633180. DOI: 10.3389/fcell.2021.633180.
9. Donnez J., Taylor H.S., Marcellin L., Dolmans M.M. Uterine fibroid-related infertility: mechanisms and management // *Fertil. Steril.* 2024. Vol. 122, Is. 1. P. 31–39. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2024.02.049.
10. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates // *CA Cancer J. Clin.* 2018. Vol. 68, Is. 6. P. 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
11. Alkhrair S., Malasevskaja I., Madueke-Laveaux O.S. Fibroids and fertility // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2023. Vol. 50, Is. 4. P. 663–675. DOI: 10.1016/j.ogc.2023.08.006.
12. Kirshenbaum M., Rozen G., Polyakov A. Contemporary management of uterine fibroids // *Aust. J. Gen. Pract.* 2024. Vol. 53, Is. 7. P. 488–490. DOI: 10.31128/AJGP-08-23-6919.
13. Huerga López C., Gutiérrez Alagüero A., Cristóbal García I. Management of uterine fibroids: approach to medical treatment // *Med. Clin. (Barc).* 2023. Vol. 161, Suppl. 1. P. S15–S21. DOI: 10.1016/j.medcli.2023.06.035.
14. De La Cruz M.S.D., Buchanan E.M. Uterine fibroids: diagnosis and treatment // *Am. Fam. Physician.* 2017. Vol. 95, Is. 2. P. 100–107.
15. Stewart E.A., Laughlin-Tommaso S.K., Catherino W.H., Lalitkumar S., Gupta D., Vollenhoven B. Uterine fibroids // *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016. Vol. 2. Article ID: 16043. DOI: 10.1038/nrdp.2016.43.