

УДК 618.145-007.61

© В.В. Євдокимова, 2011.

## ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНУ GSTM1 У ХВОРИХ НА ЗОВНІШНІЙ ГЕНІТАЛЬНИЙ ЕНДОМЕТРІОЗ

**В. В. Євдокимова***Кафедра акушерства і гінекології №1 (зав. кафедри – проф. В. М. Запорожан),  
Одеський національний медичний університет, м. Одеса.*

### THE POLIMORPHISM OF GSTM1 GENE AMONGST THE PATIENTS WITH THE EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

**V. V. Yevdokymova**

#### SUMMARY

The study was aimed to assess the prevalence of GSTM1 gene polymorphism in the patients with the external genital endometriosis. There was demonstrated at the random sample that the frequency of deletion polymorphism of GSTM1 is corresponding to the average rate furthermore the severity of clinical course and the response to the standard treatment was not different amongst patients with the dissimilar allele variants of GSTM1 gene.

### ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА GSTM1 У БОЛЬНЫХ С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

**В. В. Евдокимова**

#### РЕЗЮМЕ

Целью исследования было изучение распространенности полиморфизма гена GSTM1 у больных наружным генитальным эндометриозом. На примере случайной выборки показано, что частота делеций полиморфизма гена GSTM1 соответствует среднепопуляционному уровню, при этом существенных отличий по тяжести клинического течения и ответу на лечение согласно протоколу у пациенток с различными аллельными вариантами гена GSTM1 выявлено не было.

**Ключові слова:** зовнішній генітальний ендометріоз, генетика, прогнозування, SNP поліморфізм.

Ендометріоз є однією з найзагадковіших та найбільш невирішених проблем у сучасній гінекології, по частоті займаючи третє місце після запальних захворювань жіночих геніталій і міоми матки в структурі гінекологічної патології [1, 3, 13]. Незважаючи на численні дослідження, етіологія й патогенез захворювання продовжують залишатися предметом наукових дискусій. Відповідно до сучасних уявлень, ендометріоз – це дисгормональне, імунозалежне й генетично обумовлене захворювання, що характеризується доброякісним розростанням тканини, подібної за морфологічною будовою та функцією до ендометрію, що, втім, перебуває за межами матки (В. П. Баскаков та ін., 2002) [3].

Причини виникнення, алгоритми діагностики та лікування ендометріозу залишаються предметом суперечок вже багато років, з моменту описання цієї патології Мюлером і Рокітанським [14] і до сьогодні [1, 3, 8]. Перші повідомлення про спадковий характер ендометріозу належать до середини 40-х років минулого сторіччя [11], втім, дослідження генетики ендометріозу залишається актуальним і сьогодні. Наразі, накопичені дані на користь тісного зв'язку ризику виникнення ендометріозу та деяких алельних варіантів генів системи детоксикації ксенобіотиків (генів «зовнішнього середовища») є суперечливими.

Це, зокрема, стосується генів, що кодують ферменти суперсімейства глутатіон-S-трансферази, які відіграють ключову роль у забезпеченні резистентності клітин до перекисного окислювання ліпідів, впливу вільних радикалів, алкилування білків та в запобіганні пошкодженням ДНК [7]. Крім цього, глутатіон-S-трансферазам належить важлива роль внутрішньоклітинних переносників білірубінів, гормонів, а також у біосинтезі деяких фізіологічних активних речовин, таких як, наприклад, простагландин.

Синтез глутатіон-S-трансфераз контролюється генами, розташованими на різних хромосомах, для кожного з них описаний ряд поліморфних варіантів, які впливають на функціональну активність ферментів. Поліморфізм ферментів сімейства глутатіон-S-трансфераз значною мірою визначає індивідуальну чутливість організму до впливу факторів зовнішнього середовища [6].

До теперішнього часу в людини описано кілька класів цитозольних глутатіон-S-трансфераз:  $\alpha$  (GST A),  $\mu$  (GST M),  $\pi$  (GST P),  $\theta$  (GST T),  $\kappa$  (GST K),  $\sigma$  (GST S),  $\omega$  (GST O) і  $\zeta$  (GST Z) [6, 7]. Розподіл на класи заснований на ступені гомології амінокислотних послідовностей цих ферментів і їх імунореактивності. Деякі з генів, що кодують ці білки, характеризуються значним популяційним поліморфізмом [6].

Глутатіон-S-трансферази класу М у людини експресуються переважно в легенях, а також у печінці, нирках, надниркових залозах, шлунку. Виявлено п'ять різних генів, що кодують глутатіон-S-трансферази класу М (GSTM1, M2, M3, M4, M5) [6, 7, 12]. Ген, що кодує ізоформу ферменту GSTM1, картований в ділянці 1q13.3, є поліморфним і утворює чотири алейних варіанти: GSTM1 \*A, \*B, \*C і \*0 [12]. Перші дві алелі не мають функціональних відмінностей між собою. Аallel \*C зустрічається в різних популяціях край рідко. Варіант \*0 – нульовий алель (делеція усередині гена довжиною близько 10 тис. п.о.) на рівні фенотипу проявляється як відсутність ферменту GSTM1. Гомозиготне носійництво делеції гена GSTM1 (генотип GSTM1 0/0, «нульовий» генотип) широко представлений у популяції людини, досягаючи в деяких популяційних групах до 50% [6, 12]. У російській популяції частота генотипу GSTM1 0/0 становить від 35 до 50% [2], в українській та східноєвропейській – від 15 до 30% [4, 6]. Слід зазначити, що різні автори наводять вельми відмінні дані про частоту виявлення «нульового» генотипу GSTM1, що утруднює можливість прогнозування асоційованих з ним мультифакторіальних захворювань.

Метою дослідження є оцінка поширеності поліморфізму гена GSTM1 у жінок з зовнішнім генітальним ендометріозом (ЗГЕ).

#### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Дослідження виконане в 2010-2011 рр. на базі гінекологічної клініки ВМКЦПР (м. Одеса). Комплексно обстежені відповідно до вимог чинних клінічних протоколів, регламентованих наказами МОЗ України №582 від 15.12.2003 та №676 від 31.12.2004 [9, 10], 95 жінок, хворих на зовнішній генітальний ендометріоз. Середній вік обстежених склав  $34,4 \pm 0,8$  років. Дизайн дослідження – неконтрольоване проспективне когортне.

Поліморфізм гена GSTM1 визначали за допомогою праймерів: GSTM1 F: 5' <GAA CTC CCT GAA AAG CTA AAG C> 3'; GSTM1 R: 5' <GTT GGG CCT AAA TAT ACG GTG G> 3'. Алелі гена GSTM1 визначалися після проведення ампліфікації ДНК за наявності на електрофореграмі субстанції молекулярною вагою 271 пари нуклеотидів. Відсутність відповідних фрагментів вказувала на гомозиготність індивідуума за делецією обох алелів.

Статистична обробка одержаних результатів проведена традиційними методами описивної статистики за допомогою програми Excell 2007 [5].

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Перебіг ЗГЕ у жінок I групи відрізнявся стереотипністю. Провідним був больовий синдром: на болі в нижній частині живота скаржилося 74,7% жінок, причому у більшості з них (57,9%) болі вперше з'явилися ще у підлітковому віці, а у 64,2% інтенсивність болю посилювалася з віком. Дещо рідше визначалися порушення з боку менструального циклу: гіперполіменорея спостерігалася у 21,1% обстежених пацієнток. Менометрорагії спостерігалися у 4,2% випадків. Значно рідшими були порушення функції тазових органів у вигляді дизуричних проявів, коїталгій та диспареунії. У 41 (43,2%) жінок відзначалася неплідність, на невиношування вагітності вказували 5 (5,3%) пацієнток.

Як показали наші дослідження (рис. 1) частота делеційного поліморфізму гена GSTM1 у пацієнток з генітальним ендометріозом не перевищувала 15,0%, що відповідає середньопопуляційним показникам. При цьому суттєвих відмінностей за важкістю клінічного перебігу та відповіддю на лікування згідно протоколу між пацієнтками з різними алейними варіантами гена GSTM1 знайдено не було ( $p > 0,05$ ).

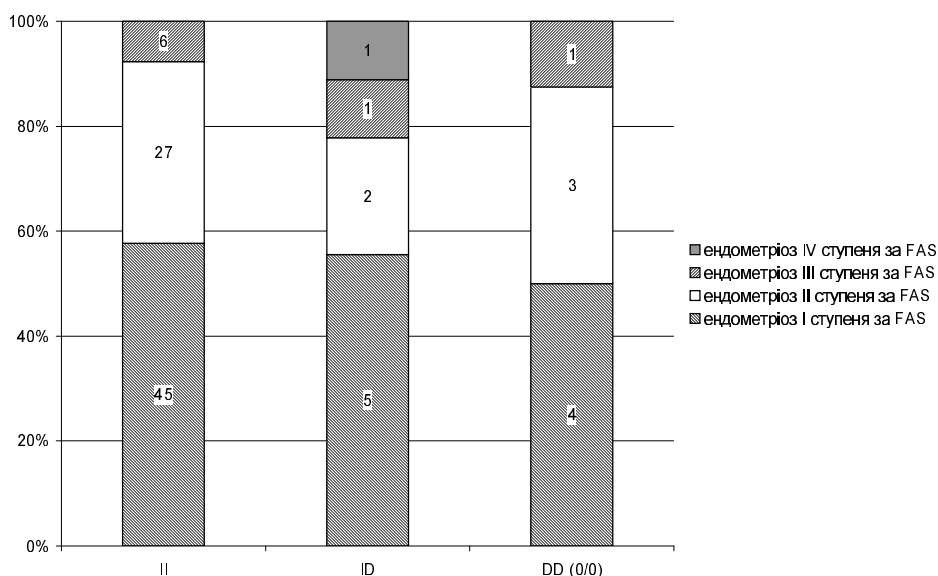


Рис. 1. Розподіл алейних варіантів гена GSTM1 у обстежених пацієнток.

## ВИСНОВКИ

Наведене свідчить про те, що частота функціонально ослабленого делеційного алелю GSTM1 0/0 у пацієток з зовнішнім генітальним ендометріозом не відрізняється від загального поширення у загальній східноєвропейській популяції. Відповідно, скринінг поліморфізму гену GSTM1 не може бути використаний для прогнозування ризику виникнення зовнішнього генітального ендометріозу без сполучення з іншими генетичними маркерами, пошук яких може стати предметом окремого дослідження.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л. В. Эндометриозы : руководство для врачей / Адамян Л. В., Кулаков В. И., Андреева Е. Н. – М.: Медицина, 2006. – 416 с.
2. Баранов В. С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Баранов В. С. – СПб.: Н-Л, 2009. – 528 с.
3. Баскаков В. П. Эндометриодная болезнь / В. П. Баскаков, Ю. В. Цвелев, Е. В. Кира. – СПб., 2002. – 452 с.
4. Евдокимова В. В. Генетика эндометриоза: поиск клинических предикторов и диагностических маркеров / В. В. Евдокимова // Здоровье женщины. – 2009, № 8 – С. 231–233.
5. Лапач С. Н. Статистика в науке и бизнесе / Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. – К.: МОРИОН, 2002. – 640 с.
6. Молекулярна епідеміологія / [В. М. Запорожан, Ю. І. Бажора, В. Й. Кресюн та ін.]. – Одеса, 2010. – 356 с.
7. Молекулярная патология эндометриоза (обзор

литературы) / А. А. Ляшенко, Г. Р. Жоган, А. А. Азиева [и др.] // Проблемы репродукции. – 2006. – Т. 12, № 6. – С. 16–21.

8. Николин Л. Б. Клініко-патогенетичні аспекти генітального ендометріозу, оптимізація діагностики, лікування та реабілітація репродуктивної функції жінки : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / Л. Б. Николин. – Львів, 2007. – 21 с.

9. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги : Наказ від 15.12.2003 р. / Міністерство охорони здоров'я України. – К., 2003. – № 582.

10. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги : Наказ від 31.12.2004 р. / Міністерство охорони здоров'я України. – К., 2004. – № 676.

11. Frey G. H. The familial occurrence of endometriosis; report of five instances and review of the literature / G. H. Frey // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1957. – Vol. 73 (2) – P. 418–412.

12. GSTM1 Gene. Gene Cards. The Human Gene Compendium. Електронний ресурс. Режим доступу: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GSTM1&search=gstm1>

13. Mitchell L. A. Endometriosis: Symptoms, Diagnosis & Treatments / Mitchell L. A. – NY: Nova Science Publishers Inc, 2010. – 272 p.

14. Von Rokitsansky C. Ueber uterusdrüsenneubildung in uterus- und ovarial-sarcomen / C. von Rokitsansky // Ztsch K K Gesellsch der Aerzte zu Wien. – 1860. – Bd. 37. – S. 577–581.