

М. Я. Тиркус, Г. В. Макух, Н. В. Гельнер,  
Д. З. Воробець<sup>1</sup>, С. В. Гаврилишин<sup>2</sup>, В. І. Черепанин<sup>3</sup>

## ЧАСТОТА МУТАЦІЙ ГЕНА ТРАНСМЕМБРАННОГО РЕГУЛЯТОРНОГО БІЛКА МУКОВІСЦИДОЗУ СЕРЕД ЧОЛОВІКІВ ІЗ ПАТОСПЕРМІЄЮ

ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», Львів, Україна,

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,  
Львів, Україна,

<sup>2</sup> ДЗ «Прикарпатський центр репродукції людини МОЗ України»,  
Івано-Франківськ, Україна,

<sup>3</sup> Львівський обласний центр репродуктивного здоров'я населення, Львів, Україна

УДК 576.312.332+575.224.2]:616.697

М. Я. Тиркус, Г. В. Макух, Н. В. Гельнер, Д. З. Воробець<sup>1</sup>, С. В. Гаврылышын<sup>2</sup>, В. И. Черепаньин<sup>3</sup>

### ЧАСТОТА МУТАЦИЙ ГЕНА ТРАНСМЕМБРАННОГО РЕГУЛЯТОРНОГО БЕЛКА МУКОВИСЦИДОЗА СРЕДИ МУЖЧИН С ПАТОСПЕРМИЕЙ

ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», Львов, Украина,

<sup>1</sup> Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина,

<sup>2</sup> ГУ «Прикарпатский центр репродукции человека МЗ Украины», Ивано-Франковск, Украина,

<sup>3</sup> Львовский областной центр репродуктивного здоровья населения, Львов, Украина

Мутации гена трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза (*ТРБМ*) определяют как при типичном течении муковисцидоза, так и при других фенотипических проявлениях, связанных с мутациями гена *ТРБМ* (*CFTR*-related disorders — *CFTR*-RD). К ним, в частности, относят врожденную аплазию семявыносящих протоков. Для молекулярно-генетического исследования мутаций гена *ТРБМ* и выявления среди обследованных мужчин случаев так называемых *CFTR*-related disorders (фенотипов, связанных с мутациям гена *ТРБМ*) сформирована группа в количестве 150 человек.

Выделение и очистку ДНК из лейкоцитов периферической крови проводили методом высаливания. Для идентификации мутаций гена *ТРБМ* применяли метод рестрикционного анализа продуктов ПЦР соответствующих последовательностей.

В результате комплексного молекулярно-генетического и клинического анализа у 12,8 % человек верифицировано мужское бесплодие, обусловленное мутациями гена *ТРБМ* (генитальная форма муковисцидоза).

**Ключевые слова:** муковисцидоз, мужское бесплодие, *ТРБМ*, *ТРБМ*-зависимые фенотипы.

UDC 576.312.332+575.224.2]:616.697

М. Ya. Tyrkus, H. V. Makukh, N. V. Helner, D. Z. Vorobets<sup>1</sup>, S. V. Gavrylyshyn<sup>2</sup>, V. I. Cherepanyn<sup>3</sup>

### MOLECULAR-GENETIC STUDIES CFTR GENE MUTATIONS AMONG MEN WITH IDIOPATHIC INFERTILITY

Institute of Hereditary Pathology of the Ukrainian National Academy of Medical Sciences, Lviv, Ukraine

<sup>1</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

<sup>2</sup> Prycarpatian Center of Human Reproductions, Ivano-Frankivsk, Ukraine

<sup>3</sup> Lviv Regional Centre for Reproductive Health Population, Lviv, Ukraine

**Aims.** Genetic factors occupy the special place in etiology of male infertility. *CFTR* gene mutations are common cause of obstructive azoospermia.

**The purpose** of study to set up the frequency of *CFTR* mutations and IVS8 5T allele among idiopathic infertile males from Western Ukraine and to search for undiagnosed cases of CF.

**Methods and materials.** The *CFTR* mutations testing were performed among 250 azoospermic males without karyotype abnormalities and Y-chromosome AZF microdeletions. DNA from peripheral blood leukocytes was isolated and purified using a modified salting out method. Extracted DNA was amplified by polymerase chain reaction (PCR). The PCR products were subsequently digested with the restriction enzyme for identification of *CFTR* gene mutations. The PCR products were subjected to electrophoresis in a 2% agarose or 10% polyacrylamide gels.

**Result of research.** The frequency of F508del mutation among infertile males (12.96%) higher than the frequency of F508del mutation in general population (1.67%) ( $p=0.000014$ ;  $OR=8.79$ ). The IVS8 5T allele frequency in studied group of infertile males was 20.37% as compared to 5% among fertile males ( $p=0.000983$ ;  $OR=4.86$ ). Fourteen patients were detected to have IVS8-5T with CF causing mutations: seven — F508del, two — G542X and D1152H, and once N1303K, I336K, *CFTR*dele2,3(21kb). The sweat test was performed for all the patients with identified *CFTR* mutation



or clinical data of ejaculate increased viscosity and decreased pH and/or obstructive azoospermia/ aspermia. The diagnosis of CFTR-RD was established among 12.8% infertile males.

**Conclusions.** The results pointed high incidence of undiagnosed CFTR-RD among infertile men from Western Ukraine and the including the data to CF registry cardinal changes surviving figures.

**Key words:** cystic fibrosis, male infertility, CFTR, CFTR-related disorders.

## Вступ

Маніфестація муковісцидозу (МВ) має багато форм завдяки великій кількості мутацій та найрізноманітнішим порушенням у межах гена трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу (*ТРБМ*). Частота та спектр цих мутацій варіюють залежно від географічного положення й етнічного складу вибірки [1]. Мутації гена *ТРБМ* виявляють як при класичному МВ, так і при інших фенотипових проявах, пов'язаних із мутаціями гена *ТРБМ* (*CFTR*-related disorders — *CFTR-RD*). До цієї групи фенотипів належить вроджена аплазія сім'яносних проток — ВАСП.

Відповідно до фенотипових проявів, існують мутації, характерні для класичного МВ (*CFTR*-causing), або так звані тяжкі мутації, та мутації, які асоційовані з іншими фенотиповими проявами МВ (*CFTR*-related disorders — *CFTR-RD*) — м'які мутації. Пацієнти з класичною формою МВ мають тяжкі мутації у кожній копії гена *ТРБМ* (*CFTR/CFTR*), тимчасом як пацієнти з ВАСП без будь-яких інших ознак класичного МВ мають тяжку мутацію в одній копії гена *ТРБМ* і м'яку — в іншій (*CFTR/CFTR-RD*) або м'які мутації в обох копіях (*CFTR-RD/CFTR-RD*) [2].

Дослідження варіантів ДНК у некодуючій ділянці гена *ТРБМ*, проведені у неплідних чоловіків із ВАСП, засвідчили значне зростання частоти 5Т алеля поліморфного локусу IVS8polyT серед обстежуваної групи чоловіків, що може впливати на прояви фенотипу. Оскільки 5Т/5Т гомозиготи не виявляють клінічних ознак, характерних для класичної форми МВ, то можна припустити, що 5Т є не повністю пенетрантною мутацією. З функціональної точки

зору, присутність алеля 5Т еквівалентно *CFTR-RD* мутації МВ. Більше того, комбінація 5Т алеля в одній копії гена з *ТРБМ*-мутацією в іншій копії є найпоширенішою причиною ВАСП [3].

За рекомендаціями E. Dequeker et al. [4], діагностичними критеріями для генетичного скринінгу мутацій гена МВ серед неплідних чоловіків є: азооспермія, знижений об'єм сім'яної плазми (<2,0 мл), рН<7,2, відсутність або низька концентрація фруктози й  $\alpha$ 1–4 глюкозидази з природженим дво- або одностороннім порушенням прохідності сім'яносних проток, природженою відсутністю сім'яносних проток, нормальними показниками фолікулостимулювального гормону (*FSH*), лютенізуючого гормону (*LH*) та рівнем тестостерону.

**Мета** даної роботи — визначити частоту генітальної форми МВ серед чоловіків з ідіопатичною неплідністю Західного регіону України.

## Матеріали та методи дослідження

Обстежено 250 чоловіків, які звернулися до Львівського міжобласного медико-генетичного центру з діагнозом «чоловіча неплідність» та порушенням процесів сперматогенезу нез'ясованого генезу. Порушення процесів сперматогенезу в обстежуваній групі чоловіків характеризувалися як аспермія, азооспермія, олігоспермія, олігозооспермія, олігоастенотератозооспермія. Вибірково спостерігалися зменшення об'єму еякуляту, збільшення його в'язкості та зниження рН, поява дегенеративних форм, порушення рухливості та непрхідності сім'яносних проток. У дану вибірку не входили особи з аномаліями каріо-

типу та мікроделеціями AZF регіону Y-хромосоми.

Виділення та очищення ДНК проводили методом висолювання [5]. Ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro* здійснювали, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [6], яку проводили в автоматичному режимі на термоциклері «Терцик». Для ідентифікації мутацій гена *ТРБМ* застосовували метод делеційного, гетеродуплексного та рестрикційного аналізу продуктів ПЛР. Для детекції алелів у триалельній поліморфній послідовності IVS8polyT — 5Т, 7Т, 9Т використовували алель-специфічну ПЛР [7].

Електрофорез продуктів ПЛР проводили у 2 % агарозному гелі в камері для горизонтального електрофорезу «MGU-202Т» та у 10 % поліакриламідному гелі в камері для вертикального електрофорезу «HELICON». Електрофореграми сканували на ультрафіолетовому транслюмінаторі «ЕСХ-15.М». Результати сканування гелів знімали цифровою камерою «Gel Imager» через червоний світлофільтр на ультрафіолетовому транслюмінаторі при довжині хвилі 256 нм. Обробку зображень здійснювали на комп'ютері за допомогою програм Adobe Photoshop CS та Gel Explorer 2.0.

## Результати дослідження та їх обговорення

З метою виявлення фенотипів, пов'язаних з мутаціями гена *ТРБМ* (*CFTR*-related disorders), проведено молекулярно-генетичні дослідження мутацій гена *ТРБМ* у 250 чоловіків із клінічними ознаками, характерними для цієї нозології: аспермія, азооспермія, дво- або одностороннє порушення прохідності сім'яносних проток або їх відсутність, знижений



об'єм сім'яної плазми, патологічна в'язкість еякуляту, знижений рН, підвищений рівень електролітів хлору в поті.

Нами сформовано панель 29 мутацій гена *TRBM* для генетичного тестування чоловіків із підозрою на генітальну форму МВ: F508del, I507del, CFTRdele2,3(21kb), 2184insA, 2143delT, G542X, N1303K, W1282X, G551D, R553X, 1717-1G>A, 3849+10kbC>T, 621+1G>T, 1898-1G>A, R117H, D1152H, R347P, R347H, R347L, R347C, R334W, I336K, R560T, G551S, Q552X, Y122X, D1270N, S549I, S549N та 5T/7T/9T алелів поліморфного локусу IVS8polyT [4; 8].

У зв'язку з патогномочністю потової проби для верифікації діагнозу МВ проведено вимірювання концентрації іонів хлору у поті за підозри на атипову генітальну форму МВ у чоловіків з ідіопатичною неплідністю (n=40). У 62,50 % випадків рівень хлоридів був у межах від 12,60 до 40,00 мекв/л (нормальний), у 30,00 % — від 40 до 60 мекв/л (сумнівний), понад 60 мекв/л — у 7,50 % (підвищений).

У групі осіб високого ризику генітальної форми МВ, вичлененій на підставі клінічних особливостей та базуючись на даних показників потової проби, частота носійства мутацій гена *TRBM* і алеля 5T суттєво зростала. Зокрема, частота носійства мажорної мутації F508del становила 12,96 % порівняно з контрольною групою, де частота носійства цієї мутації становила 1,66 % (p=0,000014), що підвищує ризик неплідності більше ніж у 8 разів (ВШ=8,05; 95 % ДІ: 2,92–22,13). Носійство алеля 5T поліморфного локусу IVS8polyT дорівнювало 20,37 % порівняно з групою фертильних чоловіків, де частота становить 5,00 % (p=0,000983) і підвищує ризик неплідності більше ніж у 4 рази (ВШ=4,86; 95 % ДІ: 1,76–13,40).

Як було зазначено вище, комбінація алеля 5T в одній

копії гена з *TRBM*-мутацією в іншій копії є найпоширенішою причиною *TRBM*-залежного фенотипу — ВАСП (генітальної форми МВ) [4]. У досліджуваній групі виявлено 14 таких випадків: у 7 осіб мутація F508del була поєднана з 5T алелем поліморфного локусу IVS8polyT, у двох осіб мутація G542X поєднана з 5T алелем та по одному випадку поєднання з 5T алелем мутацій N1303K, I336 і CFTRdele2,3(21kb). Слід зазначити, що ми часто виявляємо мутації F508del, G542X, N1303K у пацієнтів із МВ, проте мутація D1152H є алелем, який характерний для *TRBM*-залежних фенотипів, і вперше виявлена у двох осіб серед жителів Західного регіону України (табл. 1).

Виявлені у дослідженій групі неплідних чоловіків генотипи F508del/5T, G542X/5T, N1303K/5T, D1152H/5T, I336K/5T і CFTRdele2,3(21kb)/5T є такими, що можуть викликати розвиток *TRBM*-залежних фенотипових проявів, до яких належить вроджена аплазія сім'яносних проток. Ці випадки можна верифікувати як чоло-

вічу неплідність, зумовлену мутаціями гена *TRBM* (генітальна форма МВ) уже на основі молекулярно-генетичного аналізу, а клінічні дані узгоджуються із *TRBM*-залежним фенотипом ВАСП.

Виявлення лише однієї мутації або лише алеля 5T не може бути трактоване однозначно, зважаючи на велику кількість мутацій гена *TRBM* та на високу частоту гетерозиготного носійства у загальній популяції. Тому допоміжним є аналіз фенотипу щодо типу порушень з боку репродуктивної системи. Серед осіб з ідентифікованою мутацією F508del в одному алелі: у п'ятих пацієнтів діагностовано аспермію, непрохідність сім'яносних проток і підвищений рівень хлоридів у поті (65,18–68,9 мекв/л); у чотирьох осіб — аспермію та непрохідність сім'яносних проток; у трьох пацієнтів — азооспермію та знижений об'єм сім'яної плазми, збільшену в'язкість та знижений рН еякуляту. Серед осіб з ідентифікованим лише алелем 5T: у чотирьох осіб спостерігали аспермію/азооспермію та

Таблиця 1

**Верифіковані випадки *TRBM*-залежної ізольованої неплідності у чоловіків**

Генотип	n	Фенотип (репродуктивна система)
F508del/5T	7	Аспермія/азооспермія, непрохідність сім'яносних протоків, знижений об'єм, знижений рН та збільшена в'язкість еякуляту, підвищений рівень хлоридів у поті (Cl>60 мекв/л)
G542X/5T	2	
D1152H/5T	2	
N1303K/5T	1	
I336K/5T	1	
CFTRdele2,3(21kb)/5T	1	
F508del/X	7	Аспермія/азооспермія; непрохідність сім'яносних протоків, збільшена в'язкість і знижений рН еякуляту
F508del/X	5	Аспермія/азооспермія, підвищений рівень хлоридів у поті (Cl>60 мекв/л)
X/5T	5	Аспермія/азооспермія, знижений об'єм і збільшена в'язкість еякуляту, знижений рН, підвищений рівень хлоридів у поті (Cl>60 мекв/л)
X/X	1	Аспермія, непрохідність сім'яносних проток, підвищений рівень хлоридів (Cl=90 мекв/л)

Примітка. X – невідома мутація або її відсутність.



непрохідність сім'яносних проток, у одного пацієнта — азооспермія та підвищений рівень хлоридів у поті (69,38 мекв/л). Ці випадки при сукупності даних генетичного аналізу та клінічної характеристики можна верифікувати як неплідність, зумовлену мутаціями гена *TRBM* (генітальна форма МВ).

В одного пацієнта з аспермією триразове проведення потової проби показало підвищений (90,1 мекв/л) рівень іонів хлору за відсутності вищенаведених мутацій гена *TRBM* і порушень з боку травної або дихальної системи. Порушення прохідності сім'яносних проток і достовірно підвищений рівень електролітів у поті дозволили верифікувати у цього пацієнта генітальну форму МВ.

У решти осіб з детектованою мутацією F508del або алелем 5T в одній копії діагностували аспермію або азооспермію нез'ясованого генезу. Ці випадки потребують поглибленого клінічного дослідження та секвенування усєї послідовності гена *TRBM*. Хоча ми не виключаємо наявності у цих пацієнтів неплідності, пов'язаної з наявністю специфічних алелів гена *CFTR*, оскільки, згідно з даними літератури, у половини чоловіків з ВАСП виявляють одну мутацію гена *TRBM* або ж не ідентифікують жодної мутації [9].

Отже, у результаті сукупного молекулярно-генетичного та клінічного аналізу у 32 із 250 осіб верифіковано чоловічу неплідність, зумовлену мутаціями гена *TRBM* — генітальну форму МВ, що становить 12,8 %.

Оскільки МВ передається автосомно-рецесивним шляхом, то обоє в подружній парі можуть бути носіями мутацій гена *TRBM*. Метод ІКСІ може забезпечити можливість мати дітей чоловікам з ВАСП. Проте при цьому підвищується ризик народження не тільки хлопчиків із ВАСП, але і дітей, хво-

рих на класичний МВ [7]. Тому всім пацієнтам, залученим у програму лікування безплідності методом ЕКО/ІКСІ, і чоловікам, що мають різні відхилення у спермограмі, необхідно проводити генетичний скринінг. Якщо при проведенні такого обстеження з'ясується, що чоловік є носієм однієї з мутацій муковісцидозу, то дружина також повинна пройти генетичне тестування, оскільки існує велика ймовірність народження хворої дитини.

Виходячи з результатів досліджень, діагностичними критеріями для генетичного скринінгу мутацій гена *TRBM* серед неплідних чоловіків є: азооспермія/аспермія, знижений об'єм сім'яної плазми (<2,0 мл), рН <7,2, збільшена в'язкість еякуляту, природжене дво- або одностороннє порушення прохідності сім'яносних проток або їх відсутність, а також чоловіки, які планують застосувати допоміжні репродуктивні технології.

### Висновки

1. У результаті сукупного молекулярно-генетичного та клінічного аналізу у 12,8 % неплідних чоловіків верифіковано *TRBM*-зумовлений фенотип, а саме ізольовану генітальну форму МВ, що свідчить про вагомий внесок мутацій гена *TRBM* в етіології чоловічої неплідності.

2. Частота носійства мажорної мутації F508del у групі осіб високого ризику генітальної форми МВ становила 12,96 % порівняно з групою здорових індивідів західноукраїнської популяції, де частота носійства мутації F508del дорівнювала 1,66 %.

3. Носійство алеля 5T поліморфного локусу IVS8polyT сягало 20,66 % чоловіків з патоспермією порівняно з групою фертильних чоловіків, де частота становить 5,00 %.

4. Рекомендовано проводити дослідження мутацій гена *TRBM* при ідіопатичній неплід-

ності у чоловіків, особливо при клінічно встановленій вродженій патології сім'яносних проток, підвищеному рівні іонів хлору у поті, зниженому об'ємі сім'яної плазми, патологічній в'язкості еякуляту, зниженому рН.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Cystic Fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations — correlation with incidence data and application to screening* / J. L. Bobadilla, J. M. Macek, J. P. Fine [et al.] // *Human Mutation*. — 2002. — Vol. 19. — P. 575–606.
2. *CFTR Mutations in Congenital Absence of Vas Deferens* / R. Radpour, I. Salahshourifar, H. Gourabi [et al.] // *Iranian Journal of Fertility and Sterility*. — 2007. — Vol. 1, N 1. — P. 1–10.
3. *Comprehensive and Rapid Genotyping of Mutations and Haplotypes in Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens and Other Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Disorders* / C. Bareil, C. Guittard, J. P. Altieri [et al.] // *Journal of Molecular Diagnostics*. — 2007. — Vol. 9. — P. 582–588.
4. *Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders — updated European recommendations* / E. Dequeker, M. Stuhmann, M. A. Morris [et al.] // *European Journal of Human Genetics*. — 2009. — Vol. 17. — P. 51–65.
5. *Пат. 32044 UA, МПК G01N33/49 (2006. 01) Спосіб виділення ДНК з лейкоцитів периферійної крові* / Макух Г. В., Заставна Д. В., Тиркус М. Я. [та ін.] ; заявник та патентовласник ДУ «Інститут спадкової патології АМН України». — № u200801896 ; заявл. 14.02.2008 ; опубл. 25.04.2008, Бюл. № 8.
6. *Mc. Pherson M. J. PCR a Practical Approach*. Oxford University press / M. J. Mc. Pherson, P. Quirke, G. R. Taylor. — N. Y. : Oxford University press, 1993. — 253 p.
7. *Rapid Characterization of the Variable Length Polythymidine Tract in the Cystic Fibrosis (CFTR) Gene: Association of the 5T Allele With Selected CFTR Mutations and Its Incidence in Atypical Sinopulmonary Disease* / K. J. Friedmann, R. A. Heim, M. R. Knowles, L. M. Silverman // *Human Mutation*. — 1997. — Vol. 10. — P. 108–115.
8. *A high frequency of the Cystic Fibrosis 2184insA mutation in Western Ukraine: Genotype-phenotype correlations, relevance for newborn screening and genetic testing* / H. Makukh, M. Tyrkus, L. Bober [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis*. — 2010. — Vol. 9, N 5. — P. 371–375.



9. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice / C. Castellani, H. Cuppens, M. Macek [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2008. – Vol. 7. – P. 179–196.

#### REFERENCES

1. Bobadilla J. L., Macek M., Fine J.P., Farrell P.M. et al. Cystic Fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations — correlation with incidence data and application to screening. *Human Mutation* 2002; 19: 575-606

2. Radpour R., Salahshourifar I., Gourabi H. et al. CFTR Mutations in Congenital Absence of Vas Deferens. *Iranian Journal of Fertility and Sterility* 2007; 1 (1): 1-10.

3. Bareil C., Guittard C., Altieri J.P. et al. Comprehensive and Rapid Genotyping of Mutations and Haplotypes in Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens and Other Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Reg-

ulator-Related Disorders. *Journal of Molecular Diagnostics* 2007; 9: 582-588.

4. Dequeker E., Stuhmann M., Morris M., Casals T., Castellani C., Claustres M., Cuppens H., Georges M., Ferrec C., Macek M., Pignatti P., Scheffer H., Schwartz M., Witt M., Schwarz M., Girodon E. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders — updated European recommendations. *European Journal of Human Genetics* 2009; 17: 51-65.

5. Makukh G.V., Zastavna D.V., Tyrkus M.Ya., Tretyak B.I., Chorna L.B. Sposib vydilennya DNK z leykotsytiv peryferiynoi krovi. Pat. 32044 UA, MPK G01N33/49 (2006.01). Zayavnik DU "Institute of Hereditary Pathology of the Ukrainian National Academy of Medical Sciences". N u200801896. Zayavl. 14.02.2008. Opubl. 25.04.2008, Byul. N 8.

6. Mc. Pherson M.J., Quirke P., Taylor G.R. PCR a Practical Approach.

Oxford University press. New York: Oxford University press. 1993; 253: p. 22.

7. Friedman K.J., Heim R.A., Knowles M.R., Silverman L.M. Rapid Characterization of the Variable Length Polythymidine Tract in the Cystic Fibrosis (CFTR) Gene: Association of the 5T Allele With Selected CFTR Mutations and Its Incidence in Atypical Sinopulmonary Disease. *Human Mutation*. 1997; 10: 108-115.

8. Makukh H., Krenkova P., Tyrkus M., Bober L., Hancarova M., Hnateyko O., Macek M. A high frequency of the Cystic Fibrosis 2184insA mutation in Western Ukraine: Genotype-phenotype correlations, relevance for newborn screening and genetic testing. *Journal of Cystic Fibrosis* 2010; 9 (5): 371-375.

9. Castellani C., Cuppens H., Macek M. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *Journal of Cystic Fibrosis* 2008; 7: 179-196.

Надійшла 27.01.2015

УДК 618.145-007.61-097-074:576.3

С. А. Фетеску

## РОЛЬ ДЕНДРИТНИХ КЛІТИН У РЕГУЛЯЦІЇ ТКАНИННОГО ПРОЛІФЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦІАЛУ ПРИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСАХ ЕНДОМЕТРІЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.145-007.61-097-074:576.3

С. А. Фетеску

### РОЛЬ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТКИ В РЕГУЛЯЦИИ ТКАНЕВОГО ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ПРИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ ЭНДОМЕТРИЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Целью исследования было определение особенностей иммунологического профиля женщин, больных доброкачественными гиперпластическими процессами эндометрия (ГПЭ). Показано, что иммунологический статус пациенток с ГПЭ характеризуется повышением содержания естественных киллеров (CD16+/CD56+) до (13,2±0,6) % у пациенток II группы, до (11,9±0,6) % в III группе и до (11,3±0,8) % в контроле. Определена корреляция степени выраженности морфологических изменений и уровней CD16+/CD56+ ( $r=0,71$ ;  $p<0,01$ ). Доказано, что дендритные клетки в эндометрии больных атипичной гиперплазией женщин демонстрируют достоверно высокий уровень экспрессии — до 2–3 баллов. Обсуждаются перспективы дальнейших исследований функционального состояния дендритных клеток в качестве критерия дифференциального диагноза и прогнозирования течения ГПЭ.

**Ключевые слова:** гиперпластические процессы эндометрия, иммунитет, дендритные клетки, диагностика.

UDC 618.145-007.61-097-074:576.3

S. A. Fetesku

### THE ROLE OF DENDRITIC CELLS IN THE REGULATION OF TISSUE PROLIFERATIVE POTENTIAL IN HYPERPLASTIC ENDOMETRIUM

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The aim of the study was to determine the characteristics of the immunological profile of women with benign endometrial hyperplasia (EH).

**Methods and materials.** The research was conducted at the Regional Hospital (Odesa). The total number of surveyed was 180 women of reproductive age. All patients were performed a comprehensive survey, which included clinical and paraclinical methods, according to the order of Ministry of Health

