

Поліморфізм гена рецептора прогестерону PROGINS у розвитку передменструального синдрому

Л.В. Пахаренко

Івано-Франківський національний медичний університет

Проведено вивчення можливої ролі T1T2 поліморфізму гена рецептора прогестерону PROGINS в розвитку передменструального синдрому (ПМС). Установлено асоціацію T1T1-генотипу з підвищеним ризиком розвитку набрякової ($\chi^2=4,50$, $p=0,03$, $OR=4,85$, 95% CI 1,29–18,26, $p=0,02$) та тяжкої ($\chi^2=3,21$, $p=0,07$, $OR=3,69$, 95% CI 1,05–12,96, $p=0,04$) форм захворювання. Носії алеля T2 мали в 3,0 разу менший ризик виникнення набрякової форми ПМС ($\chi^2=4,50$, $p=0,03$, $OR=0,20$, 95% CI 0,05–0,78, $p=0,02$) та в 1,71 разу – тяжкої форми ($\chi^2=3,21$, $p=0,07$, $OR=0,27$, 95% CI 0,08–0,95, $p=0,04$) порівняно із контрольною групою. Отримані результати підтвердили роль генетичних факторів, а саме варіації гена рецептора прогестерону PROGINS в патогенезі ПМС.

Ключові слова: передменструальний синдром, ген рецептора прогестерону PROGINS, поліморфізм.

Передменструальний синдром (ПМС) – це функціональний розлад центральної нервової системи під впливом несприятливих екзо- чи ендогенних факторів на тлі набуті чи вродженої лабільності гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної системи [4]. У розвитку даного захворювання значну роль посідає прогестерон. Першими повідомленнями про його значення в генезі ПМС були наукові праці К. Дальтон, яка достатньо успішно проводила його лікування за допомогою натурального прогестерону [3]. На сучасному етапі значення цього гормону у виникненні даного нейроендокринного синдрому залишається дискусійним. Доведена роль саме метаболітів прогестерону в розвитку захворювання – аллопрегнанолону і прегнанолону [8, 18]. Існує думка про певну «нейробіологічну схильність» жінок до розвитку симптомів ПМС, підвищення тканинної чутливості до нормального рівня естрогенів або зниження тканинної чутливості до прогестерону [5].

Прогестерон разом із естрадіолом є факторами проліферації та диференціації клітин репродуктивних органів жінки. Свої властивості прогестерон забезпечує через рецептори А та В. Ген прогестерону розташований в хромосомі 11q22–23. Одним із поліморфних варіантів прогестерону є ген PROGINS [19]. Установлено, що він має відношення до подовження менструального циклу зі зростанням рівня прогестерону в середині лютеїнової фази [11]. Дискусійним залишається питання щодо ролі гена PROGINS в розвитку раку грудної залози [14, 16, 20], в генезі звичного викидня [9, 13, 15, 17]. Поліморфізм гена PROGINS може бути пов'язаний із ендометріозом та безпліддям на його фоні [10, 12].

Внесок генетичних факторів у патогенез ПМС залишається найменш вивченим. При дослідженні поліморфізму S/L гена рецептора прогестерону PROGINS не виявлено його ролі у виникненні ПМС. У розвитку ПМС певне положення займає поєднання L-алеля гена рецептора прогестерону PROGINS із посиленням функціональної активності жовтого тіла в другу фазу менструального циклу [1].

Мета дослідження: вивчення частоти поліморфних варіантів T1T2 гена рецептора прогестерону PROGINS у хворих із різними формами ПМС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено дослідження 200 жінок з ПМС, які становили основну групу. Контрольну групу склали 50 практично здорових жінок без діагнозу ПМС. Верифікацію діагнозу та ступінь тяжкості захворювання (легка та тяжка форма) проводили згідно з існуючим положенням наказу МОЗ України № 676 від 31.12.2004 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» [4]. Діагноз ПМС встановлювали шляхом виявлення циклічності маніфестацій захворювання в лютеїнової фазі менструального синдрому на основі збору анамнезу та ведення пацієнткою щоденника самоспостереження протягом 2–3 менструальних циклів (менструальний дистрес-опитувальник Р. Муса). Форму ПМС (набрякова, нейропсихічна, цефалгічна, кризова) визначали відповідно до класифікації В.П. Сметник [6].

Критерії включення у дослідження: репродуктивний вік (18–44 роки), регулярний менструальний цикл, наявність ПМС, письмова згода пацієнта.

Критерії виключення пацієнтів з дослідження: наявність на момент дослідження вагітності та лактації, розладів менструального циклу, вогнищевої патології грудних залоз; дисфункціональні маткові кровотечі нез'ясованої етіології, гострі запальні процеси органів малого таза, пухлини матки та яєчників нез'ясованої етіології, гіперпластичні процеси ендометрія, генітальний ендометріоз, тяжка соматична патологія в анамнезі (захворювання серцево-судинної, сечовидільної, травної, дихальної систем, захворювання крові); органічна патологія ЦНС, психічні захворювання, гормонпродукувальні пухлини, цукровий діабет, захворювання надниркових залоз, злоякісні утворення в даний час чи в анамнезі, передменструальний дисфоричний розлад, застосування психотропних препаратів або гормональної терапії протягом останніх 3 міс.

Ураховуючи те, що найбільш поширеними формами ПМС є набрякова та нейропсихічна [2, 7], ми провели молекулярно-генетичний аналіз поліморфізму гена PROGINS у 50 жінок основної групи, з них у 25 жінок з набряковою та у 25 жінок – з нейропсихічною формами, 25 жінок мали легкий перебіг захворювання, 25 – тяжкий. Також було обстежено 25 жінок контрольної групи.

Поліморфізм гена PROGINS вивчали на базі науково-дослідної лабораторії, кафедра медичної генетики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. Матеріалом для дослідження була периферійна кров, яку забирали у пробірки ЕДТА у кількості 2,7 мл, далі виділяли ДНК за допомогою комерційного набору «ДНК-сорб-В» (ЦНДІ епідеміології Міністерства охорони здоров'я Російської Федерації). Полімеразну ланцюгову реакцію проводили з використанням реагентів фірми Fermentas (Литва) в термоциклері «FlexCycler» (Analytik Jena, Німеччина). Продукти ампліфікації ДНК розділяли відповідно до молекулярної маси за допомогою електрофорезу в 2% агарозному гелі з додаванням бромистого етидію та подальшою візуалізацією за допомогою комп'ютерної системи Vitran.

Для статистичного аналізу отриманих даних використо-

Таблиця 1

Частота T1T2 поліморфізму гена рецептора прогестерону PROGINS у обстежених жінок

Групи жінок, форма ПМС	n	T2T2-генотип		T1T2-генотип		T1T1-генотип	
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Контрольна група	25	2	8,0	10	40,0	13	52,0
Набрякова форма ПМС	25	-	-	4	16,0	21	84,0
Нейропсихічна форма ПМС	25	1	4,0	9	36,0	15	60,0
Легка форма ПМС	25	1	4,0	8	32,0	16	64,0
Тяжка форма ПМС	25	-	-	5	20,0	20	80,0
Основна група, усього	50	1	2,0	13	26,0	36	72,0

Таблиця 2

Частота генотипів гена рецептора прогестерону PROGINS у обстежених хворих, залежно від форми та тяжкості ПМС порівняно з контрольною групою

Групи жінок, форма ПМС	n	T2T2-генотип			T1T2-генотип			T1T1-генотип		
		%	χ^2	p	%	χ^2	p	%	χ^2	p
Контрольна група	25	8,0			40,0			52,0		
Набрякова форма ПМС	25	-	-	-	16,0	2,48	0,12	84,0	4,50	0,03
Нейропсихічна форма ПМС	25	4,0	4,87	0,03	36,0	0,00	1,0	60,0	0,08	0,78
Легка форма ПМС	25	4,0	4,87	0,03	32,0	0,09	0,77	64,0	0,33	0,57
Тяжка форма ПМС	25	-	-	-	20,0	1,52	0,21	80,0	3,21	0,07
Основна група, усього	50	2,0	0,39	0,53	26,0	0,32	0,57	72,0	2,13	0,14

Примітка: p – вірогідність різниці показника відносно контрольної групи.

вували критерій χ^2 (програма Statistics 6.0) та співвідношення шансів (Odds Ratio – OR), довірчий інтервал (Confidence Interval – CI).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

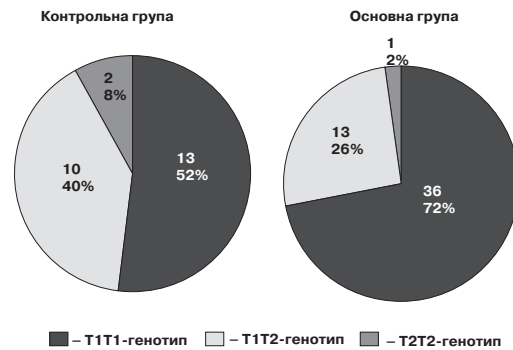
Середній вік жінок контрольної та основної груп статистично не відрізнявся та становив відповідно $28,82 \pm 0,76$ та $30,13 \pm 0,36$ року ($p=0,08$). Середній вік початку розвитку ПМС – $23,79 \pm 0,29$ року. Не встановлено достовірної різниці між жінками залежно від місця їхнього проживання. 6 (12,0%) жінок контрольної групи проживали в сільській місцевості, 44 (88,0%) – в місті. Аналогічну тенденцію відзначено в основній групі, в якій ці показники становили відповідно 27 (13,5%) і 173 (86,5%) хворих. Вік менархе збігався у двох дослідних групах і становив відповідно $12,94 \pm 0,13$ і $12,86 \pm 0,06$ року і не мав відмінностей залежно від форми ПМС ($p>0,05$). В анамнезі розлади менструального циклу у вигляді порушень їхньої циклічності мала однакова кількість жінок обох груп – 26,0%.

Оцінка частоти розподілу поліморфних варіантів T1T2-гена рецептора прогестерону PROGINS показала, що патологічний варіант T2T2 спостерігали в обох групах доволі рідко і він становив 2,0% у жінок основної групи та 8,0% – контрольної (мал. 1).

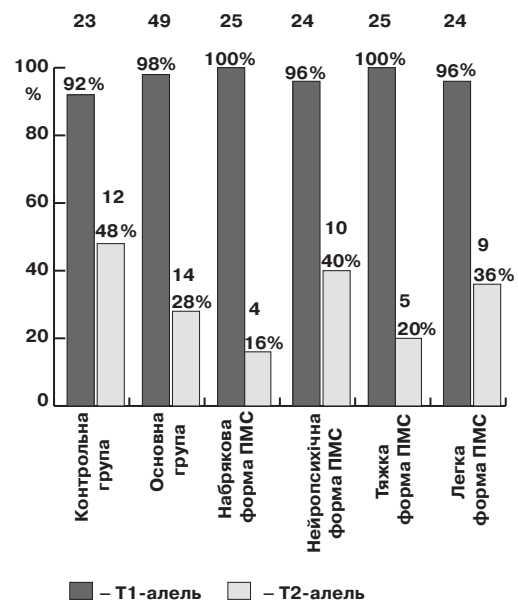
Генотип T1T1 в 1,38 разу частіше зустрічався у жінок з ПМС (72,0%) порівняно зі здоровими (52,0%). При аналізі форм та ступеня тяжкості захворювання встановлено достовірно значущі відмінності поширення даного генотипу серед хворих з набряковою формою ПМС та жінок контрольної групи (табл. 1). У жінок з набряковою формою T1T1-генотип встановлено в 1,61 разу частіше ($\chi^2=4,50$, $p=0,03$), з тяжкою формою – в 1,54 разу ($\chi^2=3,21$, $p=0,07$) порівняно зі здоровими жінками (табл. 2).

При оцінюванні розподілу T1T2-генотипу очевидною є тенденція до більшої поширеності його серед жінок контрольної групи, що було в 1,54 разу (40,0%) більше, ніж серед жінок основної групи (26,0%). У хворих з набряковою та тяжкою формами ПМС генотип T1T2 встановлено в 2,5 та 2,0 разу рідше, ніж у жінок контрольної групи ($p>0,05$).

Підтвердженням значення T1T1-генотипу в розвитку ПМС є й те, що значення відношення шансів (OR) при



Мал. 1. Частота поліморфних варіантів T1T2 поліморфізму гена рецептора прогестерону PROGINS у обстежених жінок



Мал. 2. Частота алелей T1 та T2 гену рецептора прогестерону PROGINS у обстежених жінок

Генотипи T1T2 поліморфізму гена рецептора прогестерону PROGINS як маркери ризику розвитку ПМС

Форма ПМС	Показник	T2T2-генотип	T1T2-генотип	T1T1-генотип
Набрякова	OR	0,18	0,29	4,85
	CI	0,01-4,04	0,08-1,09	1,29-18,26
	p	0,28	0,07	0,02
Нейропсихічна	OR	0,48	0,84	1,39
	CI	0,04-5,65	0,27-2,65	0,45-4,25
	p	0,56	0,77	0,57
Легка	OR	0,48	0,71	1,64
	CI	0,04-5,65	0,22-2,25	0,53-5,09
	p	0,56	0,56	0,39
Тяжка	OR	0,18	0,38	3,69
	CI	0,01-4,04	0,11-1,3	1,05-12,96
	p	0,28	0,13	0,04
Основна група, усього	OR	0,23	0,53	2,37
	CI	0,02-2,72	0,19-1,46	0,87-6,44
	p	0,25	0,22	0,09

цьому захворюванні в цілому (в основній групі) та при різних його формах та тяжкості є більшим за одиницю (1,39–4,85), а при набряковій та тяжкій формах хвороби $p < 0,05$ відносно здорових жінок (табл. 3). Це свідчить про асоціацію генотипу T1T1 гена PROGINS з підвищеним ризиком розвитку ПМС.

Алель T1 найбільш часто виявляли у жінок обох груп (мал. 2). Частота носіїв його серед хворих з ПМС становила 98,0% (49 хворих), серед здорових жінок – 92,0% (23 жінки). Причому 100,0% жінок з набряковою та тяжкою формами даного нейроендокринного синдрому були носіями цього алеля, при нейропсихічній та легкій формах ПМС його мали по 24 пацієнтки (96,0%).

Нами встановлено, що носіїв алеля T2 гена PROGINS серед жінок контрольної групи було в 1,70 разу більше (12 жінок – 48,0%), ніж серед жінок основної групи (14 хворих – 28,0%; $\chi^2=2,13$, $p=0,14$, $OR=0,42$, 95% CI 0,16–1,14, $p=0,09$). Найменше, в 3,0 та 1,71 разу порівняно з контролем алель T2 зустрічався відповідно серед хворих з набряковою та тяжкою формами ПМС – у 16,0% ($\chi^2=4,50$, $p=0,03$, $OR=0,20$, 95% CI 0,05–0,78, $p=0,02$) та 20,0% ($\chi^2=3,21$, $p=0,07$, $OR=0,27$, 95% CI 0,08–0,95, $p=0,04$). А у хворих з нейропсихічною формою хвороби кількість таких жінок практично не відрізнялась від

кількості здорових і становила 40,0% ($\chi^2=0,08$, $p=0,77$, $OR=0,72$, 95% CI 0,24–2,22, $p=0,57$).

Така статистична достовірність розподілу алеля T2 серед досліджуваних груп може свідчити про його значення в розвитку захворювання як захисного елемента проти виникнення даної патології.

ВИСНОВКИ

Поліморфний варіант T1T2 гена PROGINS можна розглядати як маркер розвитку ПМС. Серед жінок із набряковою формою T1T1 генотип встановлено в 1,61 разу частіше ($\chi^2=4,50$, $p=0,03$, $OR=4,85$, 95% CI 1,29–18,26, $p=0,02$), з тяжкою формою – в 1,54 разу ($\chi^2=3,21$, $p=0,07$, $OR=3,69$, 95% CI 1,05–12,96, $p=0,04$) порівняно з контрольною групою. Таким чином, T1T1-генотип достовірно асоціюється з розвитком набрякової форми захворювання та його наявність може свідчити про тенденцію до розвитку тяжкої форми ПМС.

Алель T2 можна розглядати як захисний механізм появи ПМС, особливо набрякової та тяжкої форм хвороби, при яких наявність T2-алеля зменшує ризик розвитку ПМС відповідно в 3,0 разу ($\chi^2=4,50$, $p=0,03$, $OR=0,20$, 95% CI 0,05–0,78, $p=0,02$) та в 1,71 разу ($\chi^2=3,21$, $p=0,07$, $OR=0,27$, 95% CI 0,08–0,95, $p=0,04$) порівняно з контрольною групою.

Поліморфізм гена рецептора прогестерона PROGINS в розвитку предменструального синдрому Л.В. Пахаренко

Проведено изучение возможной роли T1T2 полиморфизма гена рецептора прогестерона PROGINS в развитии предменструального синдрома (ПМС). Установлены ассоциации T1T1-генотипа с повышенным риском развития отежной ($\chi^2=4,50$, $p=0,03$, $OR=4,85$, 95% CI 1,29–18,26, $p=0,02$) и тяжелой ($\chi^2=3,21$, $p=0,07$, $OR=3,69$, 95% CI 1,05–12,96, $p=0,04$) форм заболевания. Носители аллеля T2 имели в 3,0 раза меньший риск возникновения отежной формы ПМС ($\chi^2=4,50$, $p=0,03$, $OR=0,20$, 95% CI 0,05–0,78, $p=0,02$) и в 1,71 раза – тяжелой формы ($\chi^2=3,21$, $p=0,07$, $OR=0,27$, 95% CI 0,08–0,95, $p=0,04$) по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты подтвердили роль генетических факторов, а именно – вариаций гена рецептора прогестерона PROGINS в патогенезе предменструального синдрома.

Ключевые слова: предменструальный синдром, ген рецептора прогестерона PROGINS, полиморфизм.

Progesterone receptor gene polymorphism PROGINS in development of premenstrual syndrome L.V. Pakharensko

We studied possible role of progesterone receptor gene polymorphism PROGINS in development of premenstrual syndrome (PMS). T1T1 genotype associations with increased risk of oedematous ($\chi^2=4,50$, $p=0,03$, $OR=4,85$, 95% CI 1,29–18,26, $p=0,02$) and severe ($\chi^2=3,21$, $p=0,07$, $OR=3,69$, 95% CI 1,05–12,96, $p=0,04$) forms of the disease were found. T2 allele carriers had 3,0 times lower risk of oedematous form of PMS ($\chi^2=4,50$, $p=0,03$, $OR=0,20$, 95% CI 0,05–0,78, $p=0,02$) and 1,71 times – severe form ($\chi^2=3,21$, $p=0,07$, $OR=0,27$, 95% CI 0,08–0,95, $p=0,04$) compared to the control group. The results confirmed the role of genetic factors, such as variations of progesterone receptor gene polymorphism PROGINS in the pathogenesis of premenstrual syndrome.

Key words: premenstrual syndrome, progesterone receptor gene PROGINS, polymorphism.

Сведения об авторе

Пахаренко Людмила Владимировна – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 75-26-77, (097) 430-69-21. E-mail: ludapak@rambler.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аганезова Н.В. Роль наследственных и гормональных факторов в развитии предменструального синдрома / Н.В. Аганезова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Том LX, вып. 1. – С. 12–20.
2. Коррекция дефицита магния у женщин с предменструальным синдромом / О.А. Громова, Е.В. Бухарина, С.А. Галицкая и др. // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 3. – С. 50–52.
3. Марторано Дж. Предменструальный синдром / Дж. Марторано, М. Морган, У. Фрайер. – СПб.: ИК «Комплект», 1998. – 218 с.
4. Наказ № 676 МОЗ України від 31.12.2004 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».
5. Предменструальный синдром (вопросы патогенеза, клинической картины и лечения) / Торчинов А.М., Барденштейн Л.М., Полухова Е.В. и др. // Гинекология. – 2010. – № 2. – С. 21–25.
6. Сметник В.П. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. Книга 1 / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – СПб.: СОТИС, 1995. – 224 с.
7. Татарчук Т.Ф. Новые направления в лечении синдрома предменструального напряжения / Т.Ф. Татарчук, Л.В. Калугина // Здоровье женщины. – 2009. – № 3. – С. 47–49.
8. Adrenal response to adrenocorticotrophic hormone stimulation in patients with premenstrual syndrome / I. Lombardi, S. Luisi, B. Quirici et al. // Gynecol. Endocrinol. – 2004. – V. 18 (2). – P. 79–87.
9. Association of progesterone receptor polymorphism with idiopathic recurrent pregnancy loss in Taiwanese Han population / M.T. Su, I.W. Lee, Y.C. Chen et al. // J. Assist. Reprod. Genet. – 2011. – V. 28 (3). – P. 239–243.
10. Combination of polymorphisms in luteinizing hormone в, estrogen receptor в and progesterone receptor and susceptibility to infertility and endometriosis / D.M. Christofolini, F.L. Vilarino, F.A. Mafra et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2011. – V. 158 (2). – P. 260–264.
11. Gene x environment interactions impact endometrial function and the menstrual cycle: PROGINs, life history, anthropometry, and physical activity / E.J. Rowe, T.K. Eisenstein, J. Meissler et al. // Am. J. Hum. Biol. – 2013. – V. 25 (5). – P. 681–694.
12. Polymorphism of the progesterone receptor gene associated with endometriosis in patients from Goiás, Brazil / I.R. Costa, R.C. Silva, A.B. Frare et al. // Genet. Mol. Res. – 2011. – V. 10 (3). – P. 1364–1370.
13. Polymorphisms in VEGF, progesterone receptor and IL-1 receptor genes in women with recurrent spontaneous abortion / E. Traina, S. Daher, A.F. Moron et al. // J. Reprod. Immunol. – 2011. – V. 88 (1). – P. 53–57.
14. Prevalence of ER6-397 PvuII C/T, ER6-351 XbaI A/G and PGR PROGINs polymorphisms in Brazilian breast cancer-affected women / J. Giacomazzi, E. Aguiar, T.I. Palmero et al. // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2012. – V. 45 (10). – P. 891–897.
15. Progesterone receptor gene polymorphism and recurrent spontaneous abortion / E. Traina, S. Daher, C.S. Franchim et al. // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. – 2010. – V. 32 (5). – P. 229–233.
16. Progesterone receptor variants associated with the PROGINs haplotype exhibit functional properties similar to those of wild-type progesterone receptor / J. Stenzig, A. Schweikert, A. Piasecki et al. // Pharmacogenet. Genomics. – 2012. – V. 22 (8). – P. 629–641.
17. Su M.T. Association of sex hormone receptor gene polymorphisms with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis / M.T. Su, S.H. Lin // Fertil. Steril. – 2011. – V. 96 (6). – P. 1435–1444.
18. The Premenstrual Syndromes: PMS and PMDD / P.M. O'Brien, A. Rapkin, P. Schmidt et al. – Informa Healthcare. – 2007. – 198 p.
19. The PROGINs polymorphism of the human progesterone receptor diminishes the response to progesterone / A. Romano, B. Delvoux, D.-C. Fischer et al. // Journal of Molecular Endocrinology. – 2007. – V. 38. – P. 331–350.
20. Worldwide distribution of allelic variation at the progesterone receptor locus and the incidence of female reproductive cancers / L.C. Rockwell, E.J. Rowe, K. Arnson et al. // Am. J. Hum. Biol. – 2012. – V. 24 (1). – P. 42–51.

Статья поступила в редакцию 11.07.2014

Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы

КОЛИЧЕСТВО БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ЗА 10 ЛЕТ УДВОИТСЯ - МЕДИКИ

По прогнозам медиков, количество украинцев, больных сахарным диабетом, за следующие 10 лет достигнет 14% от количества всего населения Украины. Об этом сказала главный врач МДЦ, заслуженный врач Украины, врач высшей категории Лариса Нифонтова.

"Сахарный диабет занимает третье место по уровню смертности в Украине, после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. По прогнозам медиков, количество украинцев, больных диабетом за следующие 10 лет удвоится и достигнет 6-7 миллионов человек.

Это 14% от населения Украины. Среди основных причин диабета - это наследственность, стрессы, неправильный образ жизни, неправильное питание", - отметила Л.Нифонтова.

Источник: <http://www.unn.com.ua>