Література

1. Прилепская В. И. Значение вирусов папилломы человека в развитии диспластических процессов шейки матки / В. И. Прилепская, Н. И. Кондриков, Т. Н. Бебнева // Гинекология. – 2000. – Т. 2, № 3. – С. 56–59.

2. Lorincz A. T. Human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs / A. T. Lorincz, R. M. Richart // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2003. – № 127. – P. 959–968.

3. Коханевич Е. В. Кольпоцервикоскопия. Атлас / Е. В. Коханевич, К. П. Ганина, В. В. Суменко. – К. : Гидромакс, 2004. – 116 с.

4. Detection of human papillomavirus DNA by PCR / microfluorometry for screening of cervical cancer / A. Yamaguchi, N. Hashimoto, W. Tsutae [et al.] // Clinica Chimica Acta. – 2002. – Vol. 318. – P. 41–49.

5. Бабич П. Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация / П. Н. Бабич, А. В. Чубенко, С. Н. Лапач // Український медичний часопис. – 2005. – № 2 (46). – С. 113–119.

УДК 618.3-06]-056.7

В.В. Євдокимова

АНАЛІЗ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ДЕТОКСИКАЦІЇ НА ПРИКЛАДІ GSTM1, GSTT1 ПРИ ЕНДОМЕТРІОЗІ

Одеський національний медичний університет

АНАЛІЗ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ДЕТОКСИКАЦІЇ НА ПРИКЛАДІ GSTM1, GSTT1 ПРИ ЕНДОМЕТРІОЗІ. Виявлена чітка асоціація функціонально неблагополучних генотипів першої і другої фаз детоксикації у пацієнток з ендометріозом довела, що тягар перебігу ендометріозу залежить від функціонального стану генів системи детоксикації. Пряма залежність наявності ендометріозу і важкості його течії від присутності певних алельних варіантів генів глютатіон-s-трансферази M1 і T1 підтверджує основні етапи розвитку ендометріозу.Визначення у жінок репродуктивного віку несприятливих варіантів генів детоксикації і їх поєднань дозволило своєчасно почати профілактику цього інвалідизуючого захворювання. Дослідження генетичного матеріалу пацієнток з ендометріозом на наявність генотипів генів системи детоксикації (Gstm1 0/0 + Gstt1 0/0, Gstt1 0/0 + Nat2 S/s) дозволило заздалегідь оцінити прогноз захворювання і оптимізувати стратегію його терапії.

АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ДЕТОКСИКАЦИИ НА ПРИМЕРЕ GSTM1, GSTT1 ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ. Выявленная чёткая ассоциация функционально неблагоприятных генотипов первой и второй фаз детоксикации у пациенток с эндометриозом доказало, что тяжесть течения эндометриоза зависит от функционального состояния генов системы детоксикации. Прямая зависимость наличия эндометриоза и тяжести его течения от присутствия определенных аллельных вариантов генов глютатион-S-трансферазы M1 и T1 подтверждает основные этапы развития эндометриоза. Определение у женщин репродуктивного возраста неблагоприятных вариантов генов детоксикации и их сочетаний позволило своевременно начать профилактику этого инвалидизирующего заболевания. Исследование генетического материала пациенток с эндометриозом на наличие генотипов генов системы детоксикации (GSTM1 0/0 + GSTT1 0/0, GSTT1 0/0 + NAT2 S/S) позволило заранее оценить прогноз заболевания и оптимизировать стратегию его терапии.

THE ANALYSIS OF POLYMORPHISM OF GENES OF DETOXICATION ON THE EXAMPLE OF GSTM1, GSTT1 IN PATIENTS WITH ENDOMETRIOSIS. The association of uncomfortable genotypes of I-st and II-d phases of detoxication for patients with endometriosis proves that weight of flow of disease depends on the functional state of genes of the system of detoxications. Direct dependence of weight of flow of endometriosis on the presence of allelic variants of genes of glutation-S-transferasa of M1 and T1 confirms and specifies the basic stages of development of endometriosis. Determination for the women of genesial age of unfavorable variants of genes of detoxication and their combinations allows to develop the prophylaxis of this is, which are bringing to women a disability. Research of genetic material of patients with endometriosom in the presence of genotypes of genes of the system of detoxication (GSTM1 0/0 + GSTT1 0/0, GSTT1 0/0 + NAT2 S/S) allowed beforehand to estimate the prognosis of disease and optimize strategy of his therapy.

Ключові слова: ендометріоз, гени, поліморфізм, фази детоксикації.

Ключевые слова: эндометриоз, гены, полиморфизм, фазы детоксикации.

Key words: endometriosis, genes, polymorphism, phases of detoxication.

ВСТУП. Безліч людей в світі народжуються здоровими, але їм нічого не відомо про їх спадковість. При спробах встановлення зв'язків між певними типами антигенів системи HLA і гене-

тичними захворюваннями виявлені, систематизовані і пронумеровані різні білки, що відповідають за генетичні ушкодження, які є підконтрольними різним генам. В даний час виявлено багато асоціацій між антигенами системи HLA і захворюваннями не генетичної етіології, тим не менш, заперечувати що такі зв'язки указують на наявність генетичної компоненти в природі цих хвороб не можна. Відомий той факт, що в утворенні, наприклад, аутоанитіл і подальшому розвитку каскаду дисфункції системи (макроорганізму) відіграють процеси апоптозу. Апоптозні клітини є первинними антигенними і імуногенними джерелами. У нормі їх елімінація здійснюється макрофагами. Активація процесів перекисного окислення призводить до порушення фагоцитозу апоптозних клітин макрофагами і до моноклональної активації Т- і В-лімфоцитів, отже, це сприяє виникненню у них нових антигенних властивостей.

При вивченні системних захворювань відмічена характерна для цього порушення регуляція балансу цитокінів, що проявляється продукцією прозапальних цитокінів і дефіцитом супресорних чинників. Основними джерелами цитокінів служать Cd4+ Т-лімфоцити, які залежно від спектра продукованих цитокінів розділяють на Т-хелпери 1-го типу (Th1), синтезуючі TNF-б і обумовлюють формування клітинної імунної відповіді, і 1-го типу (Th2), продукуючи IL-6 і розвиток гуморальної імунної відповіді. Масивний викид цитокінів TNF-б, IL-6, IL-8 обумовлюють розвиток проявів системної відповіді на запалення. IL-8 – найважливіший лейкоцитарний хемоатрактант, який активує міграцію нейтрофілів, що акумулювалися в області тканинного пошкодження.

На сучасному рівні генетики вивчаються особливості алельного (генетичного) поліморфізму 4-х генів І-ї фази детоксикації, а так само 3-х генів ІІ-ї фази детоксикації: з них - GSTM1, GSTT1 (табл. 1).

Таблиця 1. Поліморфізм генів.

Пока	з ни Хнвр і ХЦКМВ, д та
n , і, а=а6оВ8Кл8, д ыа	
г уп3 1а	КДНЦКДасмЦ2а
г упп1а	КДНЦКДа
n , і, а=а6оВ8Кл8, д ыа	
г уп3 1а	КДНЦКДасмЦ2а
г упп1а	КДНЦКДа

Вибір цього спектра генів системи детоксикації обумовлений широким діапазоном дії, активним залученням їх продуктів в детоксикацію. Враховуючи спорідненість ендометріоїдних вогнищ до доброякісних пухлин і їх нерідку здатність до пухлиноподібних новоутворень, логічним є досліджувати розподіл поліморфних варіантів цих генів у хворих на ендометріоз.

Оцінити залежність тяжкості перебігу ендометріозу від функціонального стану генів системи детоксикації – від присутності алельних варіантів та провести аналіз генетичного матеріалу пацієнток з ендометріозом на наявність генотипів генів системи детоксикації на прикладі GSTM1 0/0 + GSTT1 0/0, GSTT1 0/0 + NAT2 S/S.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. При обстеженні 117 жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом (ЗГЕ) було виявлено різний ступень поширеності процесу. Діагноз ЗГЕ був веріфікований при лапароскопічних оперативних втручаннях і у 6 – при лапаротомії, та також підтверджений результатами гістологічного дослідження. Ступінь поширеності ЗГЕ визначали в балах за переглядом класифікації Американського Товариства Фертильності R-AFS, що оцінює глибину інвазії, площу ендометріоїдних вогнищ і вираженість злукового процесу. Згідно цієї класифікації, з 117 хворих ЗГЕ І-ІІ ступінь (ендометріоїдної хвороби) діагностований у 65 пацієнток (55,5%), ІІІ-IV ступінь у 52 (44.5%), з них IV ступінь у 37 (71,1%).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Таблиця 2. Розподілення частот поєднань функціонально неповноцінних генотипів при ендометріозі

Поєднаний генотип	Ендометріоз, %	Стадії ендометріозу, %		
		І-ІІ	ІІІ-V	IV
GSTM1 0/0 + GSTT1 0/0	18,8	15	24,0	24,30
GSTM1 0/0 + NAT2 S/S	30,8	34	28,0	13,50
GSTT1 0/0 + NAT2 S/S	17,9	14	24,0	27,00
GSTM1 0/0 + GSTT1 0/0 + NAT2 S/S	11,1	9	14,0	13,50

*-р від 0,05 до 0,01.

Визначення поліморфних варіантів (алелів) генів другої фази детоксикації проведене методом полімеразної ланцюгової реакції.

Генотипічний аналіз асоціації генотип-фенотип для генів другої фази детоксикації представлений в таблиці 3.

Таблиця 3. Розподіл частот функціонально неповноцінних генотипів у групі контролю хворих на ендометріоз

о	(спте бржагно во	n тсржг=7о во	Група обс пте бржагнихв о		
			0)00о	000)д о	0д о
л і к я ьо22г сл і к к ьо22о	ьПХЪ	чхчо	ь. о	%х2о	%х62о
л і к я ьо22г о8 5 к % і С о	62хПЬ	ьПх о	6чо	%Пх2о	ь6х 2о

Так, «нульовий генотип» (0/0) для генів глутатіон-S-трансфераз M1 і T1 (GSTM1, GSTT1), як виявилось, зустрічається достовірно частіше у хворих на ендометріоз, ніж у здорових. Залежно від тяжкості ендометріозу частота неповноцінних генотипів 0/0 помітно зростала. Так, у хворих на ендометріоз IV стадії число з нульовим генотипом по гену GSTT1 досягало 43% і майже в 3 рази вище, ніж в групі контролю, що відображено на рисунку 1.

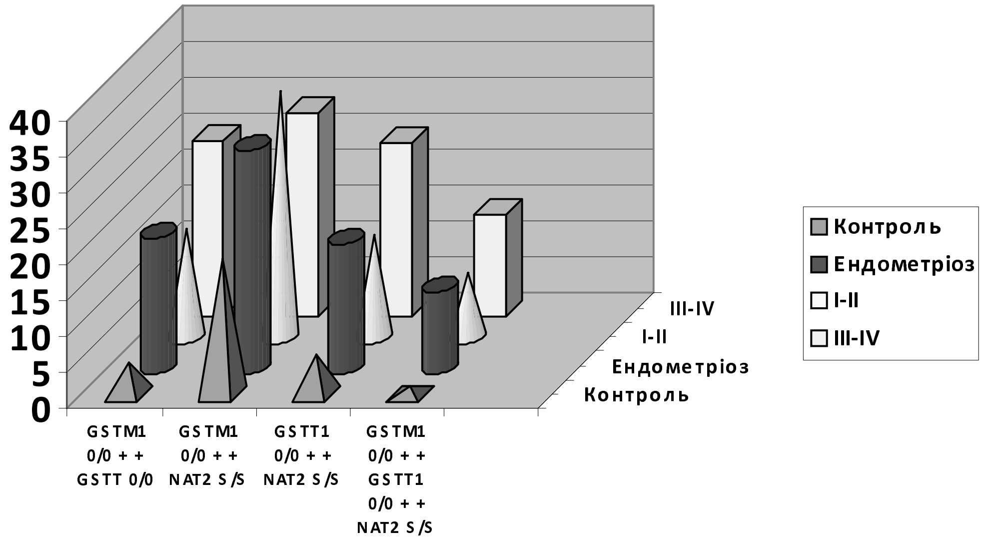

Рис. 1. Розподіл частот функціонально неповноцінних генотипів у хворих з легкими (I-II) і тяжкими (III-IV) формами ендометріозу.

Результати проведених досліджень переконливо свідчать про наявність чіткої прямої залежності між виникненням ендометріозу, тяжкістю перебігу захворювання і навіть від функціонального стану генів системи детоксикації.

У проведених дослідженнях видно, що функціонально неповноцінні варіанти генів детоксикації, особливо «нульові» варіанти глутатіон-S-трансфераз, що приводять до відсутності синтезу відповідних білкових продуктів, виявляють найбільш виражену асоціацію з ендометріозом.

Розглядаючи проблеми етіопатогенезу ендометріозу, неможливо ігнорувати інші важливі функції ферментів системи детоксикації, зокрема, участі глутатіон-S-трансфераз і цитохромів в клітинному метаболізмі, їх ролі як мембранних рецепторів клітин, транспортних гормонів, білірубінів. Особливо важлива їх безпосередня участь в синтезі ряду фізіологічно активних речовин – простагландинів. Останні стимулюють локальний синтез естрогену клітинами ендометрія, що має першорядне значення у виникненні ендометріоїдних клітин.

Чітко виражений адиктивний ефект виникає за відсутності в організмі відразу двох найважливіших генів системи детоксикації глутатіон-S-трансфераз M1 і T1 (GSTM1 0/0 + GSTT1 0/0), або глутатіон-S-трансферази T1 і повільного генотипу GSTT1 0/0 + NAT2 S/S.

Викладені генні показники стосуються лише ферментів другої фази детоксикації, дозволяють зробити ряд висновків і дати практичні рекомендації.

ВИСНОВОК. Виявлена чітка асоціація функціонально несприятливих генотипів першої і другої фаз детоксикації підтверджує думку щодо етіології ендометріозу як важкого мультифакторного захворювання.

Тяжкість перебігу ендометріозу залежить від функціонального стану генів системи детоксикації.

Пряма залежність ендометріозу та його тяжкості від присутності певних алельних варіантів генів глутатіон-S-трансферази M1 і T1 підтверджує і конкретизує основні етапи розвитку ендометріозу (синтез простагландинів стимулює локальну гіперпродукцію естрогену, що запускає трансформацію нормальних клітин ендометрія у ендометріоїдні клітини; супутні зміни експресії генів головного локуса гістосумісності HLA (HLA-B7) і медіаторів міжклітинної взаємодії цитокінів (TNF-б, IL-6, IL-8) сприяють імплантації ендометріоїдних клітин в ектопічних місцях з подальшою проліферацією таких трансформованих клітин і розростанням ендометріоїдної тканини.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШОГО ДОСЛІДЖЕННЯ. Визначення у жінок репродуктивного віку несприятливих варіантів генів детоксикації і їх поєднань дало змогу встановити групи жінок високого ризику розвитку ендометріозу та прискорило темпи своєчасної профілактики цього інвалідизуючого захворювання.

Дослідження генетичного матеріалу пацієнток з ендометріозом на наявність генотипів генів системи детоксикації (GSTM1 0/0 + GSTT1 0/0, GSTT1 0/0 + NAT2 S/S) дозволило заздалегідь оцінити прогноз захворювання і оптимізувати стратегію його терапії.

Література

1. Аймалазян Э.К. Современные патогенетические подходы к терапии наружного генитального эндометриоза / Э.К. Адамян, С.А. Сельков, М.И. Ярмолинская / / Новости фармак. – 1997. – № 3-4. – С. 93 – 98.

2. Баскаков В.П. Эндометриоидная болезнь / Баскаков В.П., Цвелёв Ю.В., Кира Е.Ф. // – СПб. – Изд-во Н-Л, 2002. – 452 с.

3. Генетическая медицина / [В.Н. Запорожан, В.А. Кордюм, Ю.И. Бажора, В.И. Кресюн, И.М. Трахтенберг]; Под ред. В.Н. Запорожана. – Одесса, 2008. – 82 с.

4. Голубева О.В., Иващенко Т.Э., Швед Н.Ю. Роль полиморфизма генов в патогенезе эндометриом яичников. Ж. акуш. и жен. болезни. – 2007. – T.LVI, № 2. – С. – 53 – 71.

5. Крамарева Н.Л. Значение компонентов иммунной системы и генетических факторов в патогенезе и терапии наружного генитального эндометриоза. Автореф. дисс. канд. мед. наук. – СПб., 2002.

6. Клиническая генетика. / В.Н. Запорожан. Одесса, 2001. – 98, 136 сс.

7. Немцова М.В. Нарушения эпигенетической регуляции экспрессии генов как новый класс молекулярной татологии: Автореф. дис. канд. биол. наук. М., 2002. – 48 с.

УДК 618.17 + 618.176.616 - 08. 615

Абузайд С. Самар, Г.І. Губіна-Вакулик, І.Ю. Кузьміна

РОЗВИТОК ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ ІЗ ТРИВАЛИМ ПОСТІЙНИМ ОСВІТЛЕННЯМ І ЇЇ КОРЕКЦІЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ПРЕПАРАТУ «КРІОЦЕЛ-КРІОКОРД».

Харківський національний медичний університет

РОЗВИТОК ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ У ЕКСПЕРИМЕНТІ ІЗ ТРИВАЛИМ ПОСТІЙНИМ ОСВІТЛЕННЯМ І ЇЇ КОРЕКЦІЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ПРЕПАРАТУ «КРІОЦЕЛ-КРІОКОРД». 20 пацюків-самок лінії Вістар розділені на 3 групи: контрольна -. 5 тварин, які утримувалися в умовах звичайної зміни дня й ночі. 15 тварин утримувалися в умовах постійного освітлення (1 група) люмінесцентною лампою, потужністю 9 ват, при цьому в них викликали стан штучної гіперпролактинемії (ГП). Після семимісячного утримання в умовах постійного освітлення 8-ми тваринам 1-ї групи провели курсове введення препарату «Кріоцел-Кріокорд». (1-а підгрупа) і 7 тваринам (1-б підгрупа) ніякого лікування не проводили. На світловій моделі ГП продемонстрована лікувальна дія препарату кордової крові.

РАЗВИТИЕ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ С ДЛИТЕЛЬНЫМ ПОСТОЯННЫМ ОСВЕЩЕНИЕМ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТА «КРИОЦЕЛЛ-КРИОКОРД». 20 крыс-самок линии Вистар разделены на 3 группы: контрольная -. 5 животных содержались в условиях обычной смены дня и ночи. 15 животных содержались в условиях постоянного освещения (1 группа) люминесцентной лампой мощностью 9 ватт, при этом у них вызвали состояние искусственной гиперпролактинэмии (ГП). После семимесячного содержания в условиях постоянного освещения 8-ми животным 1-й группы провели курсовое введение препарата «Криоцелл-криокорд». (1-а подгруппа) и 7 животным (1-б подгруппа) никакого лечения не проводили. На световой модели ГП продемонстрировано лечебное действие препарата кордовой крови.