

## Література

1. Ayatollahi M., Geramizadeh B., Samsami A. Transforming growth factor beta-1 influence on fetal allografts during pregnancy // *Transplant Proc.* – 2005. – Vol.37(10). – P.4603-4604.
2. Bachmayer N. Aberrant uterine natural killer (NK)-cell expression and altered placental and serum levels of the NK-cell promoting cytokine interleukin-12 in preeclampsia // *Am. J. Reprod Immunol.* – 2006. – Vol.56(5-6). – P.292-301.
3. Leung D.N. Increased placental apoptosis in pregnancies complicated by preeclampsia // *Am. J. Obstet.Gynecol.* – 2001. – Vol.184. – P.1249-1250.
4. Gupta S., Su H., Bi R., Agrawal S., Gollapudi S. Life and death of lymphocytes: a role in immunosenescence // *Immun. Ageing.* – 2005. – Vol.23. – P.2-12.
5. Matthiesen L., Berg G., Ernerudh J., Ekerfelt C., Jonsson Y., Sharma S. Immunology of preeclampsia // *Chem. Immunol. Allergy.* – 2005. – Vol.89. – P.49-61.
6. Sharma A., Satyam A., Sharma J.B. Leptin, IL-10 and inflammatory markers (TNF-alpha, IL-6 and IL-8) in pre-eclamptic, normotensive pregnant and healthy non-pregnant women // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2007. – Vol.58(1). – P.21-30.
7. Schimmer A.D., Welsh K., Pinilla C., Wang Z., et al. Small-molecule antagonists of apoptosis suppressor XIAP exhibit broad antitumor activity // *Cancer Cell.* – 2004. – Vol.5(1). – P.25-35.
8. Фильченков А.А., Степанов Ю.М., Липкин В.М., Кушлинский Н.Е. Участие системы Fas/Fas-лиганд в регуляции гомеостаза и функционировании клеток иммунной системы // *Аллергология и иммунология.* – 2002. -т.3. – №1. – с.24-35.

УДК: 618.14.36-07:575

**А.И. Малышкина, И.Н. Фетисова, Ж.А. Дюжев, О.Г. Ситникова, М.Л. Добрынина**  
**ДЕЛЕЦИИ ГЕНОВ ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗ И ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС КАК**  
**ФАКТОРЫ БЫСТРОГО РОСТА МИОМЫ МАТКИ**

*ФГУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения и социального развития России*

ДЕЛЕЦІЇ ГЕНІВ ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗ І ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС ЯК ЧИННИКИ ШВИДКОГО ЗРОСТАННЯ МІОМИ МАТКИ. Проведений аналіз делеційного поліморфізму генів глутатіон-S-трансфераз *M1* і *T1* у поєднанні з оцінкою параметрів перекисного окислення у 100 жінок з міомою матки і 50 здорових жінок. У жінок з швидкорослою міомою матки виявлено підвищення частоти делеційного варіанту гена *GSTM1*, а також достовірно посилення перекисних процесів поряд з активацією антиоксидантного захисту. Таким чином, наявність делеції гену *GSTM1* у жінки може сприяти оксидативному стресу і розглядатися як маркер спадкової схильності до швидкого зростання лейоміоми матки.

ДЕЛЕЦИИ ГЕНОВ ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗ И ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС КАК ФАКТОРЫ БЫСТРОГО РОСТА МИОМЫ МАТКИ. Проведен анализ делеционного полиморфизма генов глутатіон-S-трансфераз *M1* и *T1* в сочетании с оценкой параметров перекисного окисления у 100 женщин с миомой матки и 50 здоровых женщин. У женщин с быстрорастущей миомой матки выявлено повышение частоты делеционного варианта гена *GSTM1*, а также достоверное усиление перекисных процессов наряду с активацией антиоксидантной защиты. Таким образом, наличие делеции гена *GSTM1* у женщины может способствовать оксидативному стрессу и рассматриваться как маркер наследственной предрасположенности к быстрому росту лейомиомы матки.

GLUTHATIONE TRANSFERASE GENES DELETIONS AND OXIDATIVE STRESS AS UTERINE FIBRUS FAST GROW FACTORS. Deletion polymorphisms in *GSTM1* and *GSTT1* genes in association with oxidative stress parameters were investigated in 100 females with uterinus fibroids and 50 healthy controls. Women with fast growing fibroids had higher frequency of *GSTM1* deletion and aggravated lipid peroxidation. *GSTM1* deletion may promote oxidative stress and can be considered as hereditary predisposition factors for fast grow of uterinus leiomyoma.

**Ключові слова:** міома матки, поліморфізм генів, глутаріон - S-трансферази, оксидативний стрес.

**Ключевые слова:** миома матки, полиморфизм генов, глутатіон-S-трансферазы, оксидативный стресс

**Key-words:** uterus leiomyoma, gene polymorphisms, glutathione transferases, oxidative stress.

**ВВЕДЕНИЕ.** Лейомиома матки в настоящее время большинством исследователей рассматривается как мультифакториальное заболевание, являющееся результатом совместного дей-

ствия множества генетических и средовых факторов. Определены наиболее характерные хромосомные аберрации, которые наблюдаются в клетках миоматозного узла, а также названы

гены-кандидаты, изменение экспрессии которых, возможно, причастно к развитию патологического процесса [1, 2]. Активно изучаются факторы, способствующие быстрому росту миоматозных узлов [3].

Следует подчеркнуть, что генетический компонент этиологии и патогенеза лейомиомы матки включает не только эффект генных, хромосомных и геномных мутаций, но и различные комбинации аллельных вариантов многих генов, которые при взаимодействии со средовыми факторами обуславливают развитие целого ряда состояний, способствующих опухолевому процессу, то есть являющихся своеобразным «фоном» для его прогрессирования. Наследственные факторы могут способствовать не только возникновению миоматозных узлов, но и их быстрому росту.

В настоящее время не подвергается сомнению негативное влияние оксидативного стресса в генезе заболеваний женской половой системы, в частности, в генезе миомы матки [4, 5]. Интенсивность свободнорадикального окисления помимо других факторов зависит от уровня эндогенной и экзогенной интоксикации. Обезвреживание ксенобиотиков и продуктов перекисного окисления представляет собой сложный, многоступенчатый процесс, в котором участвуют многие ферменты системы детоксикации, в том числе глутатион-S-трансферазы [6]. Логично предположить, что наличие функционально неполноценных аллелей в генах, контролирующих данные ферментативные системы, приведет к повышенной чувствительности организма к повреждающим агентам и будет являться фактором риска возникновения и прогрессирования опухолевого процесса.

Целью исследования явилась оценка значення полиморфизма генов глутатион-S-трансфераз в патогенезе лейомиомы матки. Задачами исследования были: изучение особенностей полиморфизма генов глутатион-S-трансфераз M1 и T1 и состояния свободнорадикального окисления в сыворотке венозной крови у женщин с различным клиническим течением лейомиомы матки, а также выявление маркеров предрасположенности к развитию лейомиомы матки и различным темпам роста миоматозных узлов.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Основную группу составили 100 женщин репродуктивного возраста с лейомиомой матки, которые в зависимости от клинической картины заболевания были подразделены на две подгруппы. В первую подгруппу вошли 50 женщин с лейомиомой матки стабильно малых размеров (общие размеры матки не превышали 9 недельного срока беременности, отмечалось отсутствие роста миомы за год наблюдения). Во вторую подгруппу вошли

50 женщин с быстрорастущей лейомиомой матки больших размеров (размеры матки свыше 10 недель беременности, увеличение размеров матки за год наблюдения на 4-5 недель беременности и более). Контрольную группу составили 50 здоровых фертильных женщин. Средний возраст обследуемых всех групп был сопоставим и составил  $39,2 \pm 2,2$  года.

Критериями исключения из исследования являлись: бесплодие, острый воспалительный процесс любой локализации, генитальный эндометриоз, декомпенсированная экстрагенитальная патология и выраженные аллергические реакции.

У всех обследованных женщин проведен анализ делеционных полиморфизмов генов GSTM1 и GSTT1. Образцы ДНК выделяли из периферической крови по стандартной методике. Амплификацию фрагментов генов производили с помощью набора реактивов ООО «Центр молекулярной генетики» (Россия) по протоколу фирмы-производителя на амплификаторе «Терцик» («ДНК-технология», Россия). Результаты амплификации оценивались электрофоретически. Делеционный полиморфизм генов определялся по отсутствию на электрофореграмме амплификата соответствующего размера. Кроме того, у 92 обследованных проведена оценка состояния свободнорадикального окисления в сыворотке венозной крови методом индуцированной хемилюминесценции на основе реакции Фентона ( $Fe^{2+}/H_2O_2$ ). Исследования выполнялись на биохемилюминометре БХЛ-06 (ООО «Медозонс», Россия) с ФЭУ-79. Регистрировали максимальную интенсивность свечения (Imax, имп), пропорциональную уровню перекисного окисления липидов, светосумму (S, имп\*сек) свечения, обратно пропорциональную антиоксидантной активности и tg  $\alpha$  – тангенс угла убывания сигнала после достижения максимальной интенсивности, характеризующий скорость снижения свободнорадикальных процессов в системе.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** В структуре перенесенных в анамнезе сопутствующих заболеваний у пациенток с миомой матки преобладали инфекционные и воспалительные заболевания. Женщины с быстрорастущей миомой достоверно чаще имели в анамнезе указания на воспалительные заболевания малого таза и рецидивирующий нозолабиальный герпес, чем пациентки с миомой матки стабильно малых размеров ( $p < 0,05$ ). Это подтверждает мнение авторов о значимой роли инфекционно-воспалительного фактора в формировании и процессах роста миомы матки [7].

Анализ полиморфизма генов семейства глутатион-S-трансфераз выявил отсутствие достоверной разницы в частотах «нулевых» аллелей

у женщин, страдающих лейомиомой матки, и у здоровых женщин. Однако сравнительный анализ особенностей полиморфизма генов GSTM1 и GSTT1 у больных с различным клиническим течением заболевания показал, что при быстрорастущей лейомиоме матки больших размеров в генотипе достоверно чаще отмечается делеционный вариант аллеля в гене GSTM1 (таблица 1). Соотношение шансов (Odds ratio) развития быстрорастущей миомы матки у женщин при носительстве делеции в гене GSTM1 составило в нашем исследовании 2,22 (95%-ный доверительный интервал: 1,02-4,83).

Исследование состояния свободнорадикального окисления показало, что в общей группе пациенток с лейомиомой матки имеют место нормальные показатели перекисных процессов (Imax) наряду с достоверной активацией антиоксидантной защиты (увеличение светосуммы S и тангенса  $\text{tg } \alpha$ ) (таблица 2). При миоме стабильно малых размеров отличий в измеряемых показателях по сравнению с контролем нет. Однако в группе больных с быстрорастущей лейомиомой матки больших размеров по сравнению со здоровыми женщинами наблюдается достоверное увеличение перекисных процес-

**Таблица 1.** Частота нулевых и ненулевых генотипов генов GSTM1 и GSTT1 у пациенток с лейомиомой матки (основная группа), лейомиомой матки стабильно малых размеров (1-я подгруппа), быстрорастущей лейомиомой матки больших размеров (2-я подгруппа) и здоровых женщин (контрольная группа) Ивановской области

| Показатель | Показатель | Хвзкркі РаБп іѳ а<br>4Ктльга | луРа зпБп іѳ а<br>4Кт2ьга | ІуРа зпБп іѳ а<br>4Кт2ьга | Дзкн, зсмкі Ра<br>Бп іѳ а<br>4Кт2ьга |
|------------|------------|------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| 3570ла     | ь/ьа       | 20ѳа                         | 2±ѳа                      | ІІѳ*а                     | ±Іѳа                                 |
|            | 9а         | ±Іѳа                         | ±Іѳа                      | С0ѳ*а                     | 20ѳа                                 |
| 3577ла     | ь/ьа       | льѳа                         | 0ѳа                       | лІѳа                      | лІѳа                                 |
|            | 9а         | 8ьѳа                         | 8Іѳа                      | 00ѳа                      | 0±ѳа                                 |

**а Примечание:** \* – при сравнении с контрольной группой для теста хиквадрат достигнут уровень значимости  $p < 0,05$ .

**Таблица 2.** Показатели свободнорадикального окисления у пациенток с лейомиомой матки (основная группа), лейомиомой матки стабильно малых размеров (1-я подгруппа), быстрорастущей лейомиомой матки больших размеров (2-я подгруппа), и здоровых женщин (контрольная группа) Ивановской области

| Стадії ено  | мрзтузд, ѳБєиидо<br>й пЕІ-о | VGaitS%Бєиидо<br>й пП- | ІGaitS%Бєиидо<br>й пМ-о | 0тзіПгензд, о<br>%Бєиидо<br>й пІІ-о |
|-------------|-----------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| / +ѳ5 и2ро  | ІЕМЕ41-6Т2о                 | ІNNN41-А7о             | І7-6Т41-7V2о            | ІТММ41-63о                          |
| 9max +ѳ5 ио | І+ІІ41-63о                  | І+ММ41-Ао              | І+АА41-72о              | V7E41-ІNб                           |
| tgѳо        | І+ЕЕ41-ІІ2о                 | І+ТТ41-ІІо             | І+НН41-ІІ2о             | І+ММ41-ІЕо                          |

**Примечание:** \* – при сравнении с контрольной группой для теста Стьюдента достигнут уровень значимости  $p < 0,05$ .

сов наряду с активацией антиоксидантной защиты (увеличение интенсивности свечения, светосуммы и тангенса кривой убывания сигнала). Причиной оксидативного стресса при миоме могут быть воспалительные процессы, на что указывают данные анамнеза пациенток. В то же время при миоме стабильно малых размеров напряжение антиоксидантных механизмов в определенной степени позволяет компенсировать уровень свободнорадикальных процессов. При быстрорастущей миоме матки больших размеров напряжение антиоксидантной системы не компенсирует возросшей активности перекисного окисления. Возможно, этому способствуют особенности генотипа пациенток данной группы, а именно, носительство функционально неполноценных аллелей генов семейства глута-

тион-S-трансфераз, что определяет недостаточную инактивацию агрессивных метаболитов, в частности, свободных радикалов.

**Выводы.** 1. Носительство делеции гена GSTT1 не ассоциировано с развитием и быстрым ростом миомы матки. Частота делеций гена GSTT1 у женщин с миомой матки не отличается от таковой у здоровых женщин.

2. Носительство делеции гена GSTM1 связано с развитием быстрорастущей миомы матки. Частота делеций гена GSTM1 у женщин с быстрорастущей миомой матки достоверно выше, чем у здоровых.

3. Для женщин с миомой матки характерно усиление свободнорадикальных процессов наряду с напряжением антиоксидантной защиты. При этом особенно выраженный оксидатив-

ный стресс и срыв антиоксидантных механизмов характерен для женщин с быстрорастущей лейомиомой.

4. Наличие у женщины делеции гена GSTM1, и, как следствие этого, большая восприимчивость организма к оксидативному стрессу, может рассматриваться как фактор, предрасполагающий к быстрому росту миомы матки.

**ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.** Выявленные особенности полиморфизма генов глутатион-S-трансфераз у женщин с лейомиомой матки позволяют предполагать возможную вовлеченность в патогенез заболевания и

других генов системы детоксикации (цитохромы, эпоксидгидролаза, ацетилтрансферазы и т.д.), что требует дальнейшего изучения. Полученные данные позволят разработать новые подходы к первичной и вторичной профилактике лейомиомы. Учитывая участие оксидативного стресса в развитии быстро растущей миомы матки представляется перспективным разработка методов использования антиоксидантов в профилактике и лечении данной патологии, в основе которых будет лежать предварительная оценка особенностей полиморфизма генов детоксикации у каждой пациентки.

#### Литература

1. Morton C.C. Many tumors and many genes. Genetics of uterine leiomyoma // Am. J. Pathol. – 1998. – Vol. 153(4). – Vol. 1015–20.

2. Schoenmakers, E.F.P.M., Huysmans, C., Van de Ven, W.J.M. Allelic knockout of novel splice variants of human recombination repair gene RAD51B in t(12;14) uterine leiomyomas. Cancer. Res. 1999; 59: 19-23.

3. Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Колганова И.А. Иммуные маркеры быстрого роста миомы матки на системном и локальном уровнях. Медицинская иммунология. – 2004. № 6(3-5). – С. 382-3.

4. Pejic S., Kasapovic J., Todorovic A., Stojiljkovic V., Rajovic S.B. Lipid peroxidation and antioxidant status in blood of patients with uterine myoma, endometrial

polypus, hyperplastic and malignant endometrium // Biol. Res. – 2006. – Vol. 39(4). – Vol. 619–29.

5. Bhat, H.K., Calaf, G., Hei, T.K., Loya, T., Vadgama, J.V. Critical role of oxidative stress in estrogen-induced carcinogenesis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100(7). – P. 3913–3918.

6. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко И.Н., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности» (Введение в предиктивную медицину). – СПб.: Интермедика, 2000. – 272с.

7. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Современные представления об этиологии и патогенезе миомы матки // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – № 3(6). – С. 62-8.

УДК 618.39-07:612.017.1

**А.В. Павлов, И.А. Панова, Н.В. Крошкина, Л.В. Кулида**

### **ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ПРОДУКЦИИ IL-1 $\beta$ И IL-8 НЕЙТРОФИЛАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОЗДНИХ СРОКОВ ПРИ НАЛИЧИИ ИНФЕКЦИОННОГО ФАКТОРА**

*ФГУ "Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Иваново, Россия.*

ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ПРОДУКЦИИ IL-1 $\beta$  И IL-8 НЕЙТРОФИЛАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОЗДНИХ СРОКОВ ПРИ НАЛИЧИИ ИНФЕКЦИОННОГО ФАКТОРА. Среди многочисленных факторов, приводящих к невынашиванию беременности, на сегодняшний день лидирующее место занимают инфекции. Цель исследования - оценить особенности внутриклеточной продукции нейтрофилами периферической крови IL-1 $\beta$  и IL-8 у женщин с признаками угрозы прерывания беременности в сроке 22-33 недель в зависимости от наличия маркеров урогенитальной инфекции. У женщин при угрозе прерывания беременности в сроке 22-33 недель внутриклеточная продукция нейтрофилами IL-1 $\beta$  и IL-8 существенно более высокая, чем в контрольной группе ( $p < 0,0001$ ), что может определять развитие воспалительных реакций как на системном, так и на локальном уровнях.

ОСОБЛИВОСТІ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОЇ ПРОДУКЦІЇ IL-1 $\beta$  І IL-8 НЕЙТРОФІЛАМИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ У ЖІНОК З ОЗНАКАМИ ЗАГРОЗИ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ ПІЗНІХ ТЕРМІНІВ ПРИ НАЯВНОСТІ ІНФЕКЦІЙНОГО ФАКТОРА. Серед