

©В. В. Євдокимова

АНАЛІЗ ЧАСТОТ ГЕНОТИПІВ GSTM1 0 ТА GSTM 1 ПРИ ЗОВНІШНЬОМУ ГЕНІТАЛЬНОМУ ЕНДОМЕТРІОЗІ, ГІСТОЛОГІЧНО ПІДТВЕРДЖЕНОМУ, В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ*Одеський державний медичний університет*

АНАЛІЗ ЧАСТОТ ГЕНОТИПІВ GSTM1 0 ТА GSTM 1 ПРИ ЗОВНІШНЬОМУ ГЕНІТАЛЬНОМУ ЕНДОМЕТРІОЗІ, ГІСТОЛОГІЧНО ПІДТВЕРДЖЕНОМУ, В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ. В післяопераційному періоді після гістологічного підтвердження присутності ЗГЕ у всіх прооперованих жінок в плазмі крові були досліджені 2 гена другої фази детоксикації – GSTM 1 і GSTT 1. Визначення обох генотипів поряд з наявністю одного з двох нульових, або «функціонально несприятливих» генотипів GSTM1 0 і/або GSTT 1 0 по генам детоксикації ксенобіотиків в геномі у пацієнта є фактором ризику розвитку ЗГЕ і несприятливого перебігу захворювання.

АНАЛИЗ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ GSTM 1 0 ТА GSTM 1 ПРИ НАРУЖНОМ ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ, ГИСТОЛОГИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННОМ, В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ. В послеоперационном периоде с гистологическим подтверждением наличия НГЭ у всех прооперированных пациенток в плазме крови были исследованы 2 гена второй фазы детоксикации – GSTM 1 и GSTT 1. Определение обоих генотипов наряду с одним из двух нулевых, или «функционально неблагоприятных» генотипов GSTM 1 0 и/или GSTT 1 0 по генам детоксикации ксенобиотиков в геноме у пациенток являлась фактором риска развития НГЭ и прогнозировала неблагоприятный исход заболевания.

GENOTYPE FREQUENCIES OF GSTM GSTM 1 0 & GSTM 1 FOR EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS AFTER HISTOLOGICAL RESEARCHING IN WOMAN IN POSTSURGERY TREATMENT. In the postoperative period, with histologic confirmation of the endometriosis of all operated patients in their plasma we had study 2 genes of the second phase of detoxification - GSTM 1 and GSTT 1. Determination of both genotypes, along with one of the two zero, or "functionally unfavorable" genotype GSTM 1 0 and/or GSTT 1 0 detoxication of xenobiotics on the genes in the genome of the patients was a factor of risk for endometriosis and predicted an unfavorable outcome.

Ключові слова: ендометріоз, гени детоксикації, генотип.

Ключевые слова: эндометриоз, гены детоксикации, генотип.

Key words: endometriosis, the genes of detoxication, genotype.

ВСТУП. Зовнішній генітальний ендометріоз (ЗГЕ) відносять до найпоширеніших гінекологічних, мультифакторіальних захворювань, яке характеризується присутністю тканини, за усіма властивостями подібної до ендометрія, але за межами порожнини матки [1, 2]. Згідно літературних даних багато з авторів відзначають, що ЗГЕ зустрічається з частотою до 80 % пацієнок репродуктивного віку і посідає третє місце після запальних процесів органів малого тазу і міоми матки [4]. Тому, як слід, при ЗГЕ високою є частота відсотка безпліддя (10 до 50 %), вираженим синдромом хронічного тазового болю. Відомо, що підвищена продукція TNF- α і зниження цитолітичної активності NK-клітин периферичними мононуклеарними клітинами у жінок є прогностичними ознаками присутності ЗГЕ та, звісно, у 2,1 рази вищим в порівнянні з жінками з відсутністю цих специфічних маркерів [3, 5]. Водночас зв'язок модуляції секреції TNF α та інших прозапальних цитокінів із наявністю функціональних поліморфізмів генів GSTT 1 і GSTM 1. У зв'язку з цим, уточнення ролі генетичної детермінації активності ферментів детоксикації ксенобіотиків в етіопатогенез ЗГЕ видається досить актуальним [4].

Мета дослідження. Визначення частоти генотипів GSTM1 0 й GSTM 1 та виявлення зв'язку між поліморфізмом цих генів з розвитком зовнішнього генітального ендометріозу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. На базі клініки гінекології Військово-медичного клінічного центру Південного регіону було обстежено 82 пацієнтки із ЗГЕ. Всі

пацієнтки перебували в гінекологічному стаціонарі. Вік пацієнок коливався від 24 до 46 років (середній вік 38 ± 2 років). Відповідно з класифікацією Американського Товариства фертильності (R-AFS), у всіх відібраних нами пацієнок мав місце III-IV ступінь поширення захворювання. Всі пацієнтки були прооперовані лапароскопічним доступом, зокрема видалення капсули ендометріодної кісти виконане у 49 (59,7 %) випадків, ВЧ-коагуляція вогнищ ендометріозу – 33 (40,2 %) випадків. У всіх випадках діагноз був верифікований гістологічно. В післяопераційному періоді в плазмі крові всіх жінок, хворих на ЗГЕ було досліджено функціональні поліморфізми генів GSTM1 і GSTT1.

Зразки ДНК одержували з лімфоцитів периферійної крові за Sambrook et al. (1989) [2]. Для аналізу поліморфізму генів-кандидатів обраних для дослідження був використаний ПЛР метод із специфічними олігопраймерами з наступним рестрикційним аналізом. Контрольну групу склали 8 пацієнок репродуктивного віку без клінічних проявів ЗГЕ [4].

Статистична обробка результатів проведена за допомогою програми Statistica 7.0 (Stat Soft Inc., США). Порівняння вибірок проводилося за U-критерієм Манна-Уїтні і T-критерієм Вілкоксона.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Результати аналізу алельних варіантів генів, що кодуєть ферменти другої фази детоксикації демонструють наявність різниць частот нульових алелей генів GSTM 1 0 і GSTT 1 у жінок першої та другої групи дослідження.

ідження. Дослідження гена другої фази детоксикації глутатіонтрансферази M1 (GSTM1) виявили наступні закономірності між основною і контрольною групою. Частота генотипу GSTM1 0 і GSTM1 + становила 25,2 % і 74,8 % у групі хворих на ЗГЕ, 15,3 % і 84,7 % - відповідно у контрольній групі. Частота нульового, або функціонально ослабленого генотипу GSTM1 0 у хворих на ЗГЕ перевищувала таку в контрольній групі, однак, ці відмінності є статистично недостовірними ($p > 0,05$).

Дослідження GSTT1 гена другої фази детоксикації в порівнюваних групах виявили наступні зміни: частота генотипу GSTT1 0 і GSTT1 + у хворих на ендометріоз склала 33,3 % і 66,7 % відповідно, тоді як в контрольній групі 17,8 % і 82,2 % відповідно. Слід зазначити, що в групі хворих ендометріозом, частота нульового, або «функціонально несприятливого» генотипу GSTT1 0 достовірно перевищує таку в контрольній групі ($p < 0,05$). Тобто, у хворих на ендометрію хворобу жінок другої групи частіше зустрічався функційно неповноцінний генотип GSTM1 0/0 та GSTT1 0/0. Тому можна зазначити, що генотип GSTM1 0/0 та GSTT1 0/0 не був ідентифікований у жодної пацієнтки із першої групи, тоді як у другій групі його частота сягала 31%. Отримані дані узгоджуються з результатами інших дослідників, отриманими раніше, коли при дослідженні «функціонально неповноцінних» варіантів генів детоксикації або «нульових» варіантів глутатіон-S-трансферази виявили асоціацію з ЗГЕ [5].

При порівнянні частоти поєданого генотипу GSTM1 0/0 в основній і контрольній групі виявлені достовірні відмінності. Так частота даного генотипу в основній групі склала 16 (32,7 %) пацієнток проти 0,51 (4,01 %) випадків у контрольній групі. Аналіз частоти поєднання GSTT1 0/0 показав, що в групі пацієнток, хворих на ЗГЕ частота склала 11 (33,3 %) пацієнток і 0,3 (3,3 %) випадки в контрольній групі.

Таким чином, наші спостереження демонструють те, що деякі алелі генів GSTM1 та GSTT1 провокують виникнення такого захворювання як ендометріоз. Комплексний аналіз поліморфізму генів, що кодують ферменти 2-ї фази детоксикації (GSTM1 та GSTT1), дали змогу знайти ряд закономірностей та більш чіткіше відзначити спектр генів, які залучені у патогенез ендометріозу.

Функціональна роль суперсімейства глутатіон-S-трансферази (GSTs) полягає у ферментативній кон'югації сульфгідрильної (SH-) групи з електрофільними молекулами самих ксенобіотиків або їх метаболітів,

що утворилися в процесі фази 1. Дана біохімічна реакція відіграє ключову роль у забезпеченні резистентності кліток до ПОЛ, алкілування білків і других процесів за участю вільних радикалів. Синтез глутатіон-S-трансферази 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-трансферази значною мірою визначає індивідуальну чутливість організму до впливу факторів зовнішнього середовища.

Глутатіон-S-трансферази присутні у різних тканинах, при цьому виявляються виражені міжтканинні розходження. Особливо високою є їх концентрація в печінці, плаценті, легенях, мозку, нирках та кишечнику. На сьогодні в організмі людини виділяють декілька класів цитозольних глутатіон-S-трансфераз: б (GST A), м (GST M), р (GST P), и (GST T), к (GST K), у (GST S), щ (GST O) і ж (GST Z). Розподіл на класи заснований на ступені гомології амінокислотних послідовностей цих ферментів і їх імунореактивності. Найбільше значення в патогенезі ендометріозу відіграють класи м і и. При цьому одним з ймовірних механізмів реалізації впливу ензимів даних класів може бути модуляція рівня вільних радикалів із зміною фізіологічної активності і продукції ейкозаноїдів, метаболітів арахідонової кислоти, які стимулюють біосинтез стероїдних гормонів.

Наші спостереження вказують, що носійство функційно неповноцінних алелей генів GSTM1 та GSTT1 може розглядатися у якості важливого фактору при виборі тактики лікування і прогнозування віддалених результатів.

ВИСНОВОК. Отже, визначення обох генотипів поряд з наявністю одного з двох нульових, або «функціонально несприятливих» генотипів GSTM1 0 і/або GSTT1 0 по генам детоксикації ксенобіотиків в генотипі у пацієнток є фактором ризику розвитку зовнішнього геніального ендометріозу і несприятливого перебігу захворювання. Найбільш несприятливим можна розглядати генотип GSTM1 0 або з GSTT1 0.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШОГО ДОСЛІДЖЕННЯ. Результати проведених досліджень підтверджують асоціацію між виникненням ЗГЕ і функціональним станом генів системи детоксикації. Подальше вивчення цієї патології в даному напрямку дозволить не тільки глибше зрозуміти сутність захворювання і оптимізувати лікування та профілактику цього важкого захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абазова Э.Ф. Полиморфизм генов глутатион S-трансферазы M1 и P1 у больных эндометриозом из Башкортостана / Э.Ф. Абазова, Т.В. Викторова, Э.К. Хуснутдинова // Медицинская генетика. 2003. - №3. - С. 156-140.
2. Баранов В.С. Генетические основы предрасположенности к некоторым частым мультифакториальным заболеваниям / В.С. Баранов // Медицинская генетика. 2004. - Т. 3, № 3. - С. 102-112.
3. Шарафисламова, Э.Ф. Полиморфизм генов глутатион S-трансферазы M1 и P1 у больных эндометриозом из Башкортостана / Э.Ф. Шарафисламова, Т.В. Викторова, Э.К. Хуснутдинова // Медицинская генетика. 2003. - Т.2, №3. - С. 136-140.
4. Baranova H. Glutathione S-transferase M1 gene polymorphism and susceptibility to endometriosis in a French population / H. Baranova, R. Bothorishvilli, M. Canis et al. // Mol Hum Reprod. 1997. - Vol. 9(6). - P. 775-80.
5. Chen C. Glutathione S-transferase M1 genotypes and the risk of vulvar cancer: a population-based case-control study / C. Chen, M. M. Madeleine, N. S. Weiss et al. // Am. J. Epidemiol. 1999. - Vol. 150, № 5. - P. 437-442.
6. Sata F. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphism and the risk of recurrent pregnancy loss / F. Sata, H. Yamada, T. Kondo et al. // Mol Hum Reprod. -2003. Vol. 9, № 3. - P. 165-169.

Отримано 12.12.11