

Т.Б. Цыренов<sup>1</sup>, Л.В. Сутурина<sup>1</sup>, Е.Е. Ступко<sup>1</sup>, З.Ю. Даржаев<sup>2</sup>

## НЕКОТОРЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РУССКИХ И БУРЯТОК С ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения РАМН (Иркутск)

<sup>2</sup> ГУЗ Республиканский перинатальный центр (Улан-Удэ)

*В статье представлены частотные характеристики полиморфизмов \*A \*B \*C, \*D гена GSTP1 у женщин с генитальным эндометриозом и здоровых русской и бурятской этнических групп. В ходе исследования показано, что в группе русских генотип AC чаще встречается у здоровых женщин по сравнению с больными эндометриозом ( $p = 0,021561$ ). Мутантный аллель \*B значимо чаще встречался среди русских женщин, больных эндометриозом, по сравнению с группой буряток с генитальным эндометриозом ( $p = 0,050091$ ).*

**Ключевые слова:** глутатион-S-трансферазы, полиморфные варианты генов, этнические группы

## SOME GENETIC CHARACTERISTICS OF RUSSIANS AND BURYATS WITH GENITAL ENDOMETRIOSIS

T.B. Tsyrenov<sup>1</sup>, L.V. Suturina<sup>1</sup>, E.E. Stupko<sup>1</sup>, Z.Yu. Darzhaev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction SB RAMS, Irkutsk

<sup>2</sup> Republic perinatal center, Ulan-Ude

*The article presents the frequency characteristics of polymorphisms \*A \*B \*C, \*D GSTP1 gene in women with endometriosis and healthy Russian and Buryat ethnic groups. The study shows that in the group of Russian AC genotype is more common in healthy women compared with patients with endometriosis ( $p = 0,02$ ). Mutant allele \*B was significantly more common among Russian women with endometriosis, compared with a group of Buryat with endometriosis ( $p = 0,05$ ).*

**Keywords:** glutathione-S-transferase, polymorphic variants of genes, ethnic groups

Актуальность изучения механизмов развития наружного генитального эндометриоза определяется не только высокой частотой встречаемости этого заболевания в популяции — от 12 до 60 %, но и его ассоциацией с бесплодием — в 20–80 % случаев, нарушением качества жизни женщины [1, 2]. Несмотря на многолетнее интенсивное изучение этиологии и патогенеза эндометриоза, до сих пор не совсем ясны причины имплантации и дальнейшего распространения эктопированного эндометрия на брюшине. Также не всегда ясны причины бесплодия при эндометриозе, более того, ряд авторов не относят наружный эндометриоз к причинам infertility.

По некоторым данным, определенное значение в развитии наружного генитального эндометриоза имеют мутантные полиморфизмы генов глутатион-S-трансфераз — GSTM1, GSTT1 и GSTP1. Глутатион-S-трансферазы активно участвуют в детоксикации ксенобиотиков путем их конъюгации с глутатионом. Они играют ключевую роль в обеспечении устойчивости клеток к перекисному окислению липидов, свободным радикалам, алкилированию белков и предотвращении поломок ДНК. Известно, что полиморфизм ряда генов системы детоксикации влияет на степень выраженности окислительного стресса [3]. Некоторые авторы указывают на то, что наличие аллеля GSTP1\*A способствует снижению пролиферации и защите клеток от апоптоза [9]. Таким образом, носительство

мутантных аллелей может быть ассоциировано с развитием гормонозависимых гинекологических заболеваний.

**Целью исследования** явилось изучение особенностей полиморфизма гена GSTP1 у женщин русской и бурятской этнических групп, страдающих генитальным эндометриозом.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН в 2011–2012 гг. В исследование вошли 158 женщин (средний возраст  $34,5 \pm 34,6$  года). Первую клиническую группу составили 57 русских женщин репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом, установленным лапароскопически, в первую контрольную группу вошли 28 практически здоровых русских женщин. Вторую клиническую группу составили 43 бурятки с наружным генитальным эндометриозом, во вторую контрольную группу вошли 30 буряток без соматических и гинекологических заболеваний. Всем пациенткам проводилось стандартное клиническое обследование, включающее гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование, лечебно-диагностическая лапароскопия.

ДНК выделяли из венозной крови пациенток с помощью набора «ДНК экспресс-кровь» фирмы Литех (Москва), а также с помощью набора «ДНК-сорб-В», произведенного ФГУН ЦНИИЭ

Роспотребнадзора (Москва). Для выявления полиморфизмов гена GSTP1 использовался метод полимеразной цепной реакции рестрикционных фрагментов с использованием наборов реактивов фирмы ФГУП «ГосНИИ генетика» (Москва) в амплификаторе Терцик («ДНК-технология», Россия). Детекцию продуктов амплификации проводили методом вертикального электрофореза в 7%-ном полиакриламидном геле с последующей окраской бромистым этидием.

В работе с больными соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000)).

В исследовании использовались вычислительные методы математической статистики, реализованные в лицензионном интегрированном статистическом пакете комплексной обработки данных STATISTICA 6.1 Stat-SoftInc, США. Статистическую оценку достоверности различия распределения полиморфных вариантов между выборками проводили с использованием критерия  $\chi^2$ . Все различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Глютатион-опосредованная детоксикация играет ключевую роль в обезвреживании продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и пероксидов ДНК, восстанавливает органические гидроперекиси в спирты и изомеризует некоторые стероиды и простогландины. Известно, что дис-

баланс ПОЛ и антиоксидантной системы может быть обусловлен снижением концентрации в крови стероидных гормонов, обладающих антиоксидантными свойствами. Последнее обстоятельство также существенно в патогенезе гормонзависимых заболеваний женской репродуктивной сферы. В ходе различных исследований показан вклад различных полиморфизмов гена GSTP1 в развитие миомы матки и эндометриоза [4, 6, 7]. Для гена GSTP1 описано 2 полиморфизма: Ile105>Val, возникающая в результате нуклеотидной замены A1578G, Ala114>Val вследствие замены C2293T [8]. В связи с этим существует 4 аллельных варианта гена GSTP1: \*A – Ile105/Ala114, \*B – Val105/Ala114, \*C – Val105/Val114 и \*D- Ile105/Val114. Аллель \*A считается нормальным. Мутантные B, C и D кодируют функционально менее активные формы фермента (активность снижена в 3–4 раза). Частота мутантных аллелей B и C в российской популяции составляет около 14 % [3].

Частотные характеристики полиморфизмов гена GSTP1 у больных генитальным эндометриозом и здоровых женщин русской и бурятской этнических групп представлены в таблице 1. При анализе распределения аллелей \*A, \*B, \*C, \*D между группами буряток с эндометриозом и здоровыми статистически значимых различий обнаружено не было. В группах русских женщин генотип AC достоверно чаще встречался в контрольной группе по сравнению с больными ( $p = 0,02$ ). В ходе исследования женщин с эндометриозом обеих этнических групп женщин по носительству аллелей \*A, \*C, \*D гена GSTP1 статистически значимых

Таблица 1

Сравнение русских и буряток с эндометриозом и контрольная группа

Эндометриоз Аллели GSTP1	Русские				Бурятки			
	эндометриоз		контроль		эндометриоз		контроль	
	n = 57		n = 28		n = 43		n = 30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
A	64	56,14	42	75,00	65	75,58	39	65,00
B	34	29,82*	6	10,71	12	13,95*	11	18,33
C	8	7,02	7	12,5	3	3,49	5	8,33
D	8	7,02	1	1,7857	6	6,98	5	8,33
AA	19	33,33	15	53,57	25	58,14	14	46,67
AB	18	31,58	4	14,28	10	23,26	9	30,00
AC	3	5,26*	7	25,00*	2	4,65	1	3,33
AD	5	8,77	1	3,57	3	6,98	1	3,33
BB	8	14,04	1	3,57	1	2,33	1	3,33
BC	0	0,00	0	0	0	0,00	0	0,00
BD	0	0,00	0	0	0	0,00	0	0,00
CC	2	3,51	0	0	0	0,00	1	3,33
CD	1	1,75	0	0	1	2,33	2	6,67
DD	1	1,75	0	0	1	2,33	1	3,33

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

различий между исследуемыми группами обнаружено не было. Аллель  $\Psi$  значительно чаще встречался среди русских женщин, больных эндометриозом, по сравнению с группой буряток с генитальным эндометриозом ( $p = 0,05$ ).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1998. — 320 с.
2. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. — М.: МИА, 2006. — 783 с.
3. Геном человека и гены предрасположенности. Введение в предиктивную медицину / В.С. Баранов и др. — СПб.: Интермедика, 2000. — 271 с.
4. Полиморфизм генов ферментов ксенобиотиков у женщин с лейомиомой матки, работающих в условиях ядерно-химического производства / Е.Ю. Брагина [и др.] // Медицинская генетика. — 2009. — № 1. — С. 25–29.
5. Analysis of GSTP1-1 polymorphism using real-time polymerase chain reaction / S. Ballerini [et al.] // Clinica Chimica Acta. — 2003. — Vol. 329. — P. 127–132.
6. Glutathione-S-transferase P1 gene polymorphism and susceptibility to endometriosis / D. Etrunc [et al.] // Human Reproduction. — 2005. — Vol. 20, N 8. — P. 2157–2161.
7. Lamb K., Hoffman R.C., Nichols T.R. Family trait analysis: a case-control study of 43 women with endometriosis and their best friends // Amer. J. Gynecol. — 1986. — Vol. 154. — P. 596.
8. Molecular cloning, characterisation and expression in Escherichia coli of full-length cDNAs of three human glutathione S-transferase p variants. Evidence for differential catalytic activity of the encoded proteins / F. Ali-Osman [et al.] // J. Biol. Chem. — 2007. — N 272. — P. 10004–11112.
9. Simultaneous identification of GSTP1 Ile105→Val105 and Ala114→Val114 substitution using an amplification refractory mutation system polymerase chain reaction assay: studies in patients with asthma / A. Hemmingsen [et al.] // Respiratory research. — 2001. — Vol. 2 (4). — P. 255–260.

#### Сведения об авторах

**Цыренов Тумэн Будажапович** — врач акушер-гинеколог Республиканской клинической больницы г. Улан-Удэ (e-mail: tcyrenov.tumen.72@mail.ru)

**Сутурина Лариса Викторовна** — профессор, д.м.н., руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения РАМН (e-mail: lsuturina@yahoo.com)

**Ступко Екатерина Евгеньевна** — м.н.с. лаборатории клинической генетики ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения РАМН (e-mail: zee14@mail.ru)

**Даржаев Зорикто Юрьевич** — к.м.н., врач акушер-гинеколог, зав. центром планирования и репродукции человека Республиканского перинатального центра (670031, г. Улан-Удэ, ул. Солнечная 4а, e-mail: rrcbur@mail.ru)