

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ВОСПАЛЕНИЯ И АНГИОГЕНЕЗА У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ

*И.О. Покудина¹, К.А. Коваленко¹, М.С. Матевосян¹, А.А. Атоян²,
Е.В. Бутенко¹, Т.П. Шкурат¹, К.В. Двадненко²*

¹Южный федеральный университет, Академия биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского, 344090, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/1

²Областной консультативно-диагностический центр, 344000, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. Пушкинская, 127
E-mail: ipokudina@mail.ru

Миома матки является наиболее распространенным доброкачественным новообразованием, встречающимся у 25–30 % женщин репродуктивного возраста, и одной из серьезных причин бесплодия. Современные представления о развитии этой патологии основаны на гормональной теории, также установлено, что определенный вклад в развитие миомы матки, как и любого другого заболевания мультифакториальной природы, могут вносить экзогенные факторы, чувствительность к которым определяется наследственностью. Характер роста опухоли определяется динамическим балансом между пролиферацией клеток и клеточной гибелью. Одним из направлений исследований роли генетических факторов в развитии миомы матки является изучение ассоциаций генетических полиморфизмов, которые могут быть вовлечены в патогенез заболевания.

Целью данного исследования было изучение в тканях миомы матки и нормального миометрия частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов, ассоциированных с процессами ангиогенеза и воспаления: *C634G* гена *VEGFA*, *C589T* гена *IL-4*, *G197A* гена *IL17*.

Материалом для исследования послужили образцы гистологически верифицированных, замороженных в жидком азоте или фиксированных в 10 %-ном забуференном формалине и залитых в парафин фрагментов миоматозных узлов и нормальных тканей миометрия, полученных после оперативного лечения 20 женщин в возрасте от 33 до 69 лет с диагнозом миома матки. ДНК из тканей выделяли фенол-хлороформным методом. Полиморфизмы генов анализировали с использованием наборов реагентов SNP-экспресс (Литех, Москва). Разделение продуктов амплификации проводили методом горизонтального электрофореза в 3 %-ном агарозном геле. Анализ электрофореграмм проводили на трансиллюминаторе GelDoc (BioRad).

Среди всех ангиогенных факторов основную роль в новообразовании кровеносных сосудов играет семейство сосудистых эндотелиальных факторов роста *VEGF* (-A, -B, -C и D). Выявлена ассоциация полиморфизмов гена *VEGF* с некоторыми заболеваниями (диабетическая ретинопатия, меланома, рак молочной железы и др.), в которых ангиогенез играет значимую патогенетическую роль. Анализ частот генотипов по полиморфизму *C634G* гена *VEGFA* показал, что в исследованных образцах, как миомных узлов, так и нормального миометрия преобладают мутантные полиморфизмы в гомозиготной форме – 65 % случаев. Гетерозиготный генотип встречался в 25 % тканей миомы и 30 % образцов миометрия, гомозигота *C/C* зарегистрирована в 10 и 5 % случаев, соответственно. По данным литературы, известно, что носительство аллели *G* полиморфизма гена *VEGFA* (*C634G*) в гомо- и гетерозиготном состоянии способствует более высокой продукции ростового фактора. В нашем исследовании носительство аллели *G* выявлено в 95 % образцов.

Согласно литературным и клиническим данным, *IL-4* играет иммунопатологическую роль в канцерогенезе солидных опухолей, тормозит экспрессию тканевого фактора, вызывая гипокоагуляцию и усиление секреции активатора плазминогена. Наибольшее функциональное значение имеет полиморфизм *C589T IL-4*, показана ассоциация данного полиморфизма с развитием таких заболеваний, как атопическая бронхиальная астма, муковисцидоз, инфаркт миокарда, эндометриоз, болезнь Крона. При оценке распределения частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *C589T IL-4* в нашем исследовании было выявлено, что нормальный вариант полиморфизма в гомозиготной форме *IL-4* встречался в 55 и 60 % тканей

миометрия и миомы, гетерозиготы составили 20 и 15 %, соответственно, гомозиготы по мутантному аллелю – по 25 %. IL17 – цитокин аутоиммунной воспалительной реакции, являющийся, наряду с другими провоспалительными цитокинами, одним из основных факторов трансформации острого иммунного воспаления в хроническое. Анализ результатов нашей работы показал, что генотип G/G гена *IL-17* зарегистрирован в 50 % нормального миометрия и 55 % миомных узлов; гетерозиготный полиморфизм G/A обнаружен у 45 % пациенток в миометрии и 35 % в миоме, гомозигота A/A выявлена в 5 и 10 % случаев, соответственно.

В результате проведенного исследования статистически значимых различий в частотах генотипов и аллелей по полиморфизмам исследуемых генов между образцами тканей миоматозных узлов и нормального миометрия выявлено не было.

Проблема изучения этиопатогенеза миомы матки и определяющих его факторов продолжает оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей, несмотря на значительный прогресс в этом направлении и многочисленные гипотезы, объясняющие возникновение и течение миомы матки. Молекулярная характеристика миомы матки может быть использована для персонализированного подхода к лечению и прогнозу данных заболеваний.

Исследование выполнено в рамках базовой части госзадания МОН РФ по теме: "Исследование функциональной роли генетических полиморфизмов и микрорНК в геноме человека и животных", проект № 6.6762.2017/БЧ.

УДК 575.1/2

ИЗУЧЕНИЕ АССОЦИАЦИЙ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ЖЕНЩИН В КОНЦЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ ПЛОДА

Е.А. Решетников

*Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, Российская Федерация, г. Белгород, ул. Победы, 85
E-mail: bvreshetnikov@bsu.edu.ru*

Цель исследования – изучить ассоциации генетических полиморфизмов рецептора ангиотензина II 1-го типа (-1166 A/C *AT1R1*) и ренина (-4063C/T *REN*) с показателями центральной гемодинамики женщин в конце беременности и функциональным состоянием плода.

Группу исследования составила 241 женщина на сроках беременности 37–40 недель. Все клинические исследования проводились согласно протоколам этического комитета Российской Федерации, с информированного согласия пациенток. В выборку включались лица русской национальности, не имеющие между собой родства, являющиеся уроженками Центрально-Черноземного региона России. Клинико-лабораторное обследование женщин проводилось на сроке родоразрешения в Перинатальном центре Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Средний возраст обследуемых женщин составил $27,98 \pm 5,29$ лет (варьировал от 20 до 43 лет).

Критериями исключения при формировании выборки явились: наличие среди пациенток патологии матки (фибромиома матки, аномалии развития внутренних половых органов), патология беременности (аномалии прикрепления и расположения плаценты, резус-конфликт), патология плода (врожденные аномалии развития), наличие многоплодной беременности.

Проведен анализ показателей центральной гемодинамики женщин в конце беременности (сердечный индекс, общее периферическое сопротивление сосудов с установлением типа гемодинамики) и оценено функциональное состояние плода (маточно-плодово-плацентарный кровоток (индекс резистентности артерии пуповины, правой и левой маточной артерии и данные кардиотокограммы). Оценку маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока проводили на аппарате «Aloka $\alpha 10$ ».