

В. М. Запорожан, О. В. Михайленко

ГЕНЕТИЧНА СХИЛЬНІСТЬ ДО ЕНДОМЕТРІОЗУ: ВІД ТЕОРЕТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ ДО ПРАКТИЧНОГО ГЕНЕТИЧНОГО МОНІТОРИНГУ

Одеський державний медичний університет

Ендоменіріоз є однією з найбільш загадкових і невирішених проблем у сучасній гінекології і водночас одним із найпоширеніших захворювань репродуктивної системи у жінок. За даними літератури, у розвинутих країнах Європи і Північної Америки ендометріоз за частотою посідає 3-тє місце в структурі гінекологічних захворювань після запальних захворювань жіночих геніталій і міоми матки, вражаючи майже 10 % жінок білої раси [1–5]. В Україні на ендометріоз страждає від 7 до 50 % жінок фертильного віку [6].

Відповідно до сучасних уявлень, ендометріоз — це дисгормональне, імунозалежне і генетично зумовлене захворювання, що характеризується доброякісним розростанням тканини, подібної за морфологічною будовою і функцією до ендометрія, але яке знаходиться за межами порожнини матки [5].

Основним патоморфологічним субстратом хвороби є інвазія і пухлиноподібні розростання ендометрія поза порожниною матки, що спричинює тяжкі кровотечі (30,2 %), виражений больовий синдром (79,1 %) і безплідність (74,0 %) [1–10]. Втім, незважаючи на великий інтерес дослідників до проблеми ендометріозу, донині наукове питання про етіопатогенез цього захворювання залишається відкритим. Жодна з існуючих теорій виникнення ендометріозу не має абсолютних переваг перед альтернативними теоріями. Це стосується метапластичної теорії — виникнення метаплазії епітелію очеревини (Meyer, 1919); дизонтогене-

тичної теорії порушення ембріогенезу з аномальними залишками в очеревині мюллерової (парамезонефральної) протоки; імплантаційної теорії, що ґрунтується на гіпотезі про ретроградну течію менструальної крові та дисемінацію ендометріальної тканини (Simpson, 1921); дизонтогенетичної теорії К. Kossman, яка пов'язує сполучення ендометріальних гетеротопій із природженими аномаліями статевого апарату; теорії транслокації ендометрія з порожнини матки на очеревину, міометрій та інші органи під час хірургічних втручань (кесарів розтин, міомектомія); теорії порушень гормональної регуляції в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі у вигляді недостатності лютеїнової фази, гіперпролактинемії, порушень експресії рецепторів стероїдних гормонів, імунної теорії виникнення ендометріозу тощо [1; 3; 5].

Останнім часом з'явилися роботи на користь того, що ендометріоз є генетично детермінованою патологією [2; 4; 7–25].

Зважаючи на значну поширеність ендометріозу в жіночій популяції, високу частоту безплідності та суттєві соціально-економічні втрати, пов'язані із тривалою непрацездатністю хворих, надзвичайної актуальності набуває розробка ефективних заходів індивідуальної профілактики і прогнозування його виникнення. На сучасному етапі найперспективнішим уявляється використання технологій генетичної медицини, які виводять профілактичні технології на якісно новий рівень і дозволяють перейти до персо-

налізованих програм предиктивного моніторингу і комплексної профілактики [9].

Мета дослідження — оцінка основних тенденцій у дослідженні проблеми генетичної схильності до ендометріозу протягом останніх років.

Матеріали та методи дослідження

Бібліографічний пошук і бібліометричні дослідження проведено в інформаційному масиві з ретроспективою в 20 років. Основні джерела інформації — відкриті спеціалізовані бібліографічні бази EMBASE, Direct Science, Ovid, PubMed, OMIM. Пошук проводився за ключовими словами «ендометріоз», «генетична схильність».

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження вказують на можливу участь у генетичній детермінації виникнення ендометріозу кількох різних генів, кожний з яких відіграє певну роль. Порівняно з населенням у цілому, у близьких родичів хворих на ендометріоз ризик розвитку цього захворювання збільшується на 5–8 %. Ще більший ризик спостерігається у гомозиготних близнюків [14; 22; 24].

Вперше гіпотезу про генетичну схильність до виникнення ендометріозу було висловлено С. Frey [14]. При проведенні досліджень у родичок I ступеня (сисби, донька-мати) хворих на ендометріоз захворювання виявлялося у 6,9 % випадків, у родичок II ступеня — в 2 % випадків. Тоді ж було зробле-



но припущення, що успадкування при сімейному ендометріозі має полігенно мультифакторний характер.

Gogusev et al. проаналізували методом порівнювальної геномної гібридизації 18 зразків ендометріальної тканини, що дозволило їм визначити характерні цитогенетичні ознаки, у тому числі делецію 1p і 22q (у 50 % випадків), делецію 7p (у 22 % випадків). У подальшому автори верифікували ушкодження генетичного апарату на ділянках 1q36, 7p22.1, і 22q12, що дало їм підстави стверджувати, що гени, локалізовані у цих ділянках, відіграють важливу роль у розвитку й прогресуванні ендометріозу [15].

Treloar et al. (2005) провели велике за обсягом дослідження на членах 1176 родин з Австралії та Великої Британії, в яких зустрічалися випадки ендометріозу. За їх даними, відповідальними за спадкову схильність до ендометріозу є ділянки 10q26 (lod score — логарифм співвідношення шансів = 3,09; $P = 0,047$) і 20p13 (lod score = 2,09; $P = 0,049$) [20]. У цій роботі використана кількісна оцінка зчеплення генів, яка дозволяє оцінити вірогідність зв'язку певного гена з досліджуваною патологією за відсутності вичерпної інформації щодо наслідування цих генів у великих популяціях. Значення lod score $>3,0$ відповідає співвідношенню шансів 1000:1, а lod score $>2,0$ — співвідношенню 100:1.

Певних успіхів досягли дослідники при вивченні лабораторних моделей ендометріозу. Так, Dinulescu et al. (2005) визначили роль K-gen мутації у мишей з делецією Pten (601728) у виникненні ендометріозу і ендометріодної аденокарциноми [11].

Інші дослідники пов'язують ризик виникнення ендометріозу з поліморфізмом генів ендотеліального фактора росту, цитохрому P450 c17-а (CYP17) та рецепторів прогестерону

(PROGINS) [15]. Останніми роками доведено, що алелі генів *GSTM1* і *NAT-2* сприяють виникненню ендометріозу і можуть впливати на ефективність його лікування [2–4, 9, 10, 13, 25].

За даними О. В. Голубевой, аденоміоз асоційований з присутністю в генотипі делецій у генах *CYP19*, *CSTM1*, *CSTT1*. Гетерозиготне носійство алель *del (TCT)* у гені *CYP19* підвищує ризик розвитку аденоміозу в 2,5 рази, а сполучення нульових варіантів у генах *GSTM1*, *GTT1* — в 3,5 рази. Розвиток ендометріом яєчників асоційований з *ins/del* поліморфізмом гена *p53*. Гетерозиготне носійство інсерції в гені *p53* збільшує ризик розвитку ендометріом яєчників утричі, тимчасом як гомозиготне — у 10 разів. За цими ж даними, сполучений генотип *GSTM1 0/0 + GSTT1 0/0* асоціюється зі збільшенням розвитку аденоміозу в 3,5 рази. Також відзначається збільшення частоти функціонально ослабленого генотипу *CSTM1 0/0 + CSTT1 0/0* при порушеннях менструального циклу (нерегулярний менструальний цикл, гіперполіменорея, перименструальні кров'янисті виділення) у жінок із аденоміозом та ендометріомами яєчників. У пацієнток із ендометріомами яєчників і безплідністю частота делеції гена *GSTM1* в 4 рази перевищує таку у хворих з аденоміозом, а частота нульового генотипу за геном *GSTT1* майже втричі нижча. Для жінок з ендометріомами яєчників характерні високі показники рівня онкомаркера CA-125 — $(130,31 \pm 87,98)$ од/мл. У жінок із «функціонально ослабленими» генотипами (*GSTM1 0/0 + GSTT1 0/0*, *Prp72Pro* і *ins/del*) відзначається більш високий середній рівень CA-125 [3].

Висновки

Таким чином, за останні 10–15 років медицина подолала шлях від суто теоретичних моделей генетичного прогнозу-

вання ризику ендометріозу до практичного застосування технологій генетичної медицини [24]. Молекулярно-генетичний скринінг дозволяє виявляти жінок, схильних до ендометріозу, і прогнозувати тактику його медикаментозної терапії [23–25]. Як маркери чутливості у світі здебільшого використовують нульові алелі генів *GSTM1 GSTT1*, триває пошук нових генетичних маркерів. Втім, до останнього часу подібні дослідження в Україні не проводилися, що утруднює розробку ефективних клінічних алгоритмів прогнозування, діагностики та лікування ендометріозу в жінок. Впровадження цих методів є доцільним для підвищення ефективності прогнозування, діагностики та лікування цього соціально-значущого захворювання, яке суттєво впливає на демографічні перспективи нації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адамян Л. В. Эндометриозы : рук. для врачей / Л. В. Адамян, В. И. Кулаков. — М. : Медицина, 1998. — 320 с.
2. Гериева М. М. Клинико-диагностическая значимость полиморфизма генов глутатион-S-трансферазы при генитальном эндометриозе в казахской популяции : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.01. / М. М. Гериева. — Алматы, 2004. — 32 с.
3. Голубева О. В. Клинико-генетический анализ генитального эндометриоза: эндометриомы яичников и аденомиоза : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук / О. В. Голубева. — М., 2007. — 24 с.
4. Лобанова О. Т. Генетические и иммунологические аспекты внутреннего эндометриоза : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.01 / О. Т. Лобанова ; Рос. ун-т дружбы народов. — М., 2003. — 22 с.
5. Баскаков В. П. Эндометриодная болезнь : монография / В. П. Баскаков, Ю. В. Цвелев, Е. Ф. Кира. — СПб. : ООО «Изд-во Н-Л», 2002. — 452 с.
6. Грищенко В. І. Ендометріоз / В. І. Грищенко, М. О. Щербина, Л. В. Потапова // Гінекологія. — Харків : Основа, 2003. — С. 291-307.
7. *Modulating interaction of glutathione-S-transferase polymorphism with*



smoking in endometriosis / M. Aban, D. Ertunc, E. Tok [et al.] // J. Reprod Med. — 2007. — Vol. 52, N 8. — P. 715-721.

8. *Single nucleotide polymorphisms and haplotypes of the genes encoding the CYP1B1 in Korean women: no association with advanced endometriosis* / Y. J. Choy, S. E. Hur, J. Y. Lee [et al.] // J. Assist. Reprod. Genet. — 2007. — Vol. 24, N 7. — P. 271-277.

9. *Genetic polymorphisms of cytochrome P450c17alpha (CYP17) and progesterone receptor genes (PROGINS) in the assessment of endometriosis risk* / C. V. De Carvalho, N. C. Nogueira-De-Souza, A. M. Costa [et al.] // Gynecol. Endocrinol. — 2007. — Vol. 23, N1. — P. 29-33.

10. *Di W.* The search for genetic variants predisposing women to endometriosis / W. Di, S. W. Guo // Curr Opin Obstet Gynecol. — 2007. — Vol. 19, N 4. — P. 395-401.

11. *Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer* / D. M. Dinulescu, T. A. Ince, B. J. Quade [et al.] // Nature Med. 2005. — Vol. 11. — P. 63-70.

12. *Endometriosis management: workflow on genomics and proteomics and future biomolecular pharmacotherapy* / A. Tinelli, R. Martignago, D. Vergara [et al.] // Curr. Med. Chem. — 2008. — Vol. 15, N 21. — P. 2099-2107.

13. *Falconer H.* Endometriosis and genetic polymorphisms / H. Falconer, T. D'Hooghe, G. Fried // Obstet Gynecol Surv. — 2007. — Vol. 62, N 9. — P. 616-628.

14. *Frey G. H.* The familial occurrence of endometriosis. Report of five instances and review of literature / G. H. Frey // Am. J. Obstet. Gynec. — 1957. — Vol. 73. — P. 418-421.

15. *The vascular endothelial growth factor +405G>C polymorphism in endometriosis* / D. Gentilini, E. Somigliana, P. Vignano [et al.] // Hum. Reprod. — 2008. — Vol. 23, N 1. — P. 211-215.

16. *Detection of DNA copy number changes in human endometriosis by comparative genomic hybridization* / J. Gogusev, J. Bouquet de Joliniere, L. Telvi [et al.] // Hum. Genet. — 1999. — Vol. 105. — P. 444-451.

17. *Hinson J.* Catamenial pneumothorax in sisters / J. Hinson, K. Brigham, J. Daniell // Chest. — 1981. — Vol. 80. — P. 634-635.

18. *Vascular endothelial growth factor +936 C/T polymorphism is associated with an increased risk of endometriosis in a Japanese population* / Y. Ikuhashi, S. Yoshida, S. Kennedy [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2007. — Vol. 86, N 11. — P. 1352-1358.

19. *Differentially expressed genes in human endometrial endothelial cells derived from eutopic endometrium of patients with endometriosis compared with those from patients without endomet-*

riosis / G. Sha, D. Wu, L. Zhang [et al.] // Hum. Reprod. — 2007. — Vol. 22, N 12. — P. 3159-3169.

20. *Variants in EMX2 and PTEN do not contribute to risk of endometriosis* / S. A. Treloar, Z. Shao, L. Le [et al.] // Mol. Hum. Reprod. — 2007. — Vol. 13, N 8. — P. 587-594.

21. *Genomewide linkage study in 1,176 affected sister pair families identifies a significant susceptibility locus for endometriosis on chromosome 10q26* / S. A. Treloar, J. Wicks, D. Nyholt [et al.] // Am. J. Hum. Genet. — 2005. — Vol. 77. — P. 365-376.

22. *Transforming growth factor beta1 gene polymorphism 509C/T in deep infiltrating endometriosis* / K. J. van Kam, A. Romano, G. Dunselman [et al.] // Reprod Sci. — 2007. — Vol. 14, N 4. — P. 367-373.

23. *The search for genes contributing to endometriosis risk* / G. W. Montgomery, D. R. Nyholt, Z. Z. Zhao [et al.] // Hum. Reprod. Update. — 2008. — Vol. 14, N 5. — P. 447-457.

24. *Genetics of endometriosis: current status and prospects* / P. Vignano, E. Somigliana, M. Vignali [et al.] // Front Biosci. — 2007. — Vol. 12. — P. 3247-3255.

25. *Wren J. D.* A system-wide analysis of differentially expressed genes in ectopic and eutopic endometrium / J. D. Wren, Y. Wu, S. W. Guo // Hum. Reprod. — 2007. — Vol. 22 (8). — P. 2093-2102.

УДК 612.171.7-053.2:616.12-089-039.76

Р. Й. Лекан

ВИПАДОК ОДНОЕТАПНОЇ РАДИКАЛЬНОЇ КОРЕКЦІЇ АТРЕЗІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ З ДЕФЕКТОМ МІЖШЛУНОЧКОВОЇ ПЕРЕГОРОДКИ І ВЕЛИКОЮ АОРТОЛЕГЕНЕВОЮ КОЛАТЕРАЛЬНОЮ АРТЕРІЄЮ

Одеський державний медичний університет

Атрезія легеневої артерії з дефектом міжшлуночкової перегородки (АЛА-ДМШП) — вроджена вада серця (ВВС) з відсутністю сполучення між правим шлуночком (ПШ) і легеневою артерією (ЛА), аномалією будови легеневого артеріального русла й екстракардіальними джерелами колатерального

легеневого кровообігу, представленими великими аортолегеневими колатеральними артеріями (ВАЛКА), відкритою артеріальною протокою (ВАП) [1–3]. Інтракардіальна будова серця при АЛА-ДМШП дуже подібна до морфології тетради Фалло (ТФ) з наявністю великого, перимембранозного ДМШП.

Дана ВВС характеризується також відсутністю або гіпоплазією окремих анатомічних структур легеневого артеріального русла. У зв'язку з цим, відновлення останніх потребує пластичної реконструкції або протезування з використанням штучних або біологічних матеріалів [3; 4]. Хірургічне лікування АЛА-

