

АКУШЕРСТВО. ГИНЕКОЛОГИЯ

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ДЕТОКСИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ И ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ЭНДОМЕТРИОЗА

Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров, Н.В. Лаптева

РУДН, г. Москва, Россия

E-mail авторов: eka-dubinskaya@yandex.ru

Ключевые слова: бесплодие, перитонеальная форма эндометриоза, полиморфизм генов NAT2

Бесплодие является глобальной проблемой в настоящее время и по данным ВОЗ занимает пятое место среди серьезных заболеваний у населения в возрасте до 60 лет после алкоголизма, депрессии, травм и нарушения зрения.

Большое количество исследований по проблемам бесплодия при эндометриозе все ещё не даёт четкого ответа о патогенезе и механизмах влияния этого заболевания на фертильность. В зарубежных исследованиях подтверждены факты наличия полиморфизма генов при эндометриозе [4], поликистозе яичников, миоме матки, раке яичников и шейки матки, преждевременного истощения яичников, привычном невынашивании и преэклампсии [3, 5]. Существенным фактом, показывающим специфический полиморфизм при эндометриозе с позиций доказательной медицины, являются нарушения в системе генов второй фазы детоксикации [7].

По литературным данным, наличие определенных генов системы NAT ассоциировано с распространенными стадиями эндометриоза и экстрагенитальным эндометриозом [2]. Однако исследований, посвященных изучению взаимосвязи наличия полиморфных генов NAT2 при эндометриозе и бесплодии, не представлено. Необходимость улучшения диагностики причин бесплодия при эндометриозе послужили основанием для проведения этого исследования.

Материалы и методы.

Всего в исследование включено 60 пациенток с бесплодием и эндометриозом, верифицированным при проведении лапароскопии. Лапароскопия проводилась на клинической базе кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН, в отделении реконструктивно-пластической и экстренной гинекологии ГКБ №79 (г. Москва). Все пациентки прошли стандартное обследование, был исключен мужской фактор бесплодия.

В работе был проведен сравнительный анализ результатов исследования полиморфизма гена N - ацетилтрансферазы 2 показателей забеременевших и незабеременевших пациенток (оценка отдаленных результатов лечения через 1-1,5 года после лапароскопии). В ходе исследования все пациентки были разделены на две группы в зависимости от восстановления репродуктивной функции: основная группа – 23 пациентки забеременевшие в течение 2-12 месяцев после оперативного вмешательства; группа сравнения – 37 пациенток незабеременевших в течение того же периода после операции.

Для анализа результатов использовали статистические компьютерные программы SPSS (версия 10.0.7) и

Statistica (версия 6.0) for Windows. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$

Результаты и обсуждение.

Возраст обследованных женщин варьировал от 23 до 39 лет ($30,2 \pm 0,4$). Все пациентки обратились в клинику с жалобами на бесплодие, из них 27 (45%) больных – с первичным бесплодием, 33 (55%) – с вторичным.

Анализ аллельного полиморфизма гена NAT2 показал (табл. 1), что в основной группе преобладают пациентки с гомозиготным вариантом по «диким» аллелям, т.е. не имеющих генных мутаций. В группе незабеременевших пациенток наличие гетерозиготного варианта аллелей с.341T>C, с.481C>T и с.803A>G составляет 72,9, 78,3 и 78,3%, соответственно, что достоверно выше, чем в группе забеременевших ($p < 0,05$).

Частота гомозиготного варианта по мутантному аллелю достоверно не отличалась в исследуемых группах ($p \geq 0,05$). Мутаций в аллельных вариантах с590G>A и с.857 G>A в обеих группах выявлено не было. Сравнение аллельного полиморфизма при различных стадиях эндометриоза достоверных различий не выявило.

Таблица 1

| Генотипы | Основная группа | | Группа сравнения | | p |
|-----------|-----------------|------|------------------|------|-------------|
| | n=23 | | n=37 | | |
| | n | % | n | % | |
| с.341 T>C | | | | | |
| TT | 10 | 43,4 | 4 | 10,8 | <0,05 |
| CT | 8 | 34,7 | 27 | 72,9 | <0,05 |
| CC | 3 | 13,0 | 6 | 16,2 | $\geq 0,05$ |
| с.481 C>T | | | | | |
| CC | 16 | 69,5 | 7 | 18,9 | <0,05 |
| CT | 5 | 21,7 | 29 | 78,3 | <0,05 |
| TT | 2 | 8,6 | 1 | 2,7 | $\geq 0,05$ |
| с.590 G>A | | | | | |
| GG | 23 | 100 | 37 | 100 | $\geq 0,05$ |
| GA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| с.803 A>G | | | | | |
| AA | 9 | 39,1 | 3 | 8,1 | <0,05 |
| AG | 11 | 47,8 | 29 | 78,3 | <0,05 |
| GG | 3 | 13,0 | 5 | 13,5 | $\geq 0,05$ |
| с.857 G>A | | | | | |
| GG | 23 | 100 | 37 | 100 | $\geq 0,05$ |
| GA | 0 | 0 | 0 | 0 | |

Доказано, что аллельные варианты гена NAT 2 характеризуются различной активностью фермента N-ацетилтрансферазы. В зависимости от этого носителей соответствующих аллельных вариантов подразделяют на «быстрых», «промежуточных» и «медленных» ацетиляторов [5,8].

Мутации в исследуемых нами аллелях приводят к формированию «медленного фенотипа ацетилирования», которые согласно литературным данным, способствуют снижению уровня фермента N - ацетилтрансферазы, замедляя превращение Ацетил-КоА в ацетоацетил-КоА. Это способствует формированию «фенотипа медленного ацетилирования» [1]. При подобных изменениях нарушается метаболизм ксенобиотиков, что повышает уровень эндогенной интоксикации. Возможно, эти нарушения влияют на эффективность лечения бесплодия у пациенток с перитонеальной формой эндометриоза.

Выводы:

1. В результате исследования выявлен аллельный полиморфизм гена NAT2 у пациенток с бесплодием и перитонеальной формой эндометриоза.

2. У забеременевших в результате лечения пациенток с перитонеальной формой эндометриоза частота встречаемости аллельного полиморфизма гена NAT2 (с.341Т>С, с.481С>Т и с.803А>G) достоверно ниже, чем у незабеременевших.

3. Особенности полиморфизма гена NAT2 («фенотипа ацетилирования») ассоциированы с эффективностью лечения бесплодия у пациенток с перитонеальной формой эндометриоза. Больные с гомозиготным вариантом по «дикому» аллелю могут быть отнесены в группу благоприятного прогноза.

Литература:

1. Шевченко О.В., Бычков Е.Н., Свистунов А.А. и др. Влияние полиморфизмов гена *pat2* на метаболизм холестерина у больных артериальной гипертензией // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 7. – P. 219-223.
2. Babu K.A., Rao K.L., Reddy N.G. et al. N-acetyl transferase 2 polymorphism and advanced stages of endometriosis in South Indian women // *Reprod Biomed Online*. – 2004. – Vol. 9, № 5. – P. 533-540.
3. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome // *Endocr. Rev.* – 2005. – Vol. 26, № 2. – P. 251-282.
4. Goswami D., Conway G.S. Premature ovarian failure // *Hum Reprod Update*. – 2005. – № 11. – P. 391-410.
5. Gupta S., Goldberg J.M., Aziz N. et al. Pathogenic mechanisms in endometriosis associated infertility // *Fertil. Steril.* – 2008. – Vol. 90, № 2. – P. 247-257.
6. Hein D.W., Grant D.M., Sim E. Update on consensus N-acetyltransferase gene nomenclature // *Pharmacogenetics*. – 2000. – № 10. – P. 291-292.
7. Kim J.G., Kim J.Y., Jee B.C. et al. Association between endometriosis and polymorphisms in endostatin and vascular endothelial growth factor and their serum levels in Korean women // *Fertil. Steril.* – 2007. – № 89. – P. 243-245.
8. Vatsis K.P., Weber W.W., Bell D.A. et al. Nomenclature for N-acetyltransferases // *Pharmacogenetics*. – 1995. – № 5. – С. 1-17.

**ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ
В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ
У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ**

А.В. Каюков, А.А. Азаркова

НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии СО РАМН,
г. Томск, Россия

Е-mail авторов: sc@rd4.tomsk.ru

В последние годы в хирургии и гинекологии широко используется лазерная терапия. Положительные эффекты данного вида воздействия обусловлены восстановлением эндотелия, поврежденного при различных патологических состояниях, и активацией биосинтетических процессов в ферментативных системах, усилением транскпиллярного кровообращения и улучшением энергетического метаболизма, интенсификация обмена веществ, нормализацией проницаемости сосудисто-тканевых барьеров [1, 2].

Цель исследования: определить возможность использования внутривенного лазерного облучения как не-

специфического метода профилактики тромбоэмболических осложнений в отсроченном послеоперационном периоде у женщин, оперируемых по поводу фибромиомы матки.

Материал и методы.

Проведено простое проспективное исследование в параллельных группах пациенток, находившихся на лечении в гинекологическом отделении ФГБУ «НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии» СО РАМН и МАУЗ «Родильный дом № 4» г. Томска, которые были направлены на оперативное лечение миомы матки. Диагноз был поставлен на основании клинико-anamnestических, инструментальных, лабораторных и дополнительных методов обследования. Показаниями для выполнения оперативного вмешательства являлась неэффективность консервативной терапии, большие размеры матки, а также мено-и/или метроррагии. Оперативное вмешательство в объеме субтотальной гистерэктомии выполнялось под эпидуральной анестезией, в послеоперационном периоде пациенткам применялась продленная эпидуральная анальгезия. Основную группу (n=53) составили пациентки, которым с 3-х суток послеоперационного периода на фоне стандартной терапии проводилось внутривенное лазерное облучение крови. Группу сравнения (n=28) составили пациентки, которые в послеоперационном периоде получали терапию согласно отраслевым стандартам. Внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) проводилось лазерным терапевтическим аппаратом «Матрикс-ВЛОК», разработанный НППЦ "Техника" (г. Москва). Для проведения ВЛОК выставялись параметры: длина волны излучения 0,63 мкм, мощность излучения на конце световода 1,5-2 мВт, время воздействия составляет 15 минут за сеанс. Первый сеанс проводился с третьих суток послеоперационного периода, последующие сеансы в течении трех суток. Все пациентки перенесли сеансы ВЛОК удовлетворительно.

Результаты и обсуждение.

Показателем эффективности проведенных профилактических мероприятий является частота послеоперационных тромбгеморрагических осложнений. В основной группе тромботические осложнения не наблюдались. В группе сравнения наблюдались три случая тромботических осложнений – два эпизода тромбоза глубоких вен нижних конечностей, что составило 7,15% и один случай тромбоза мелких ветвей легочной артерии 3,6%.

Таким образом, внутривенное лазерное облучение крови оказывает положительное влияние на функциональное состояние системы гемостаза у пациенток с исходной гиперкоагуляцией, что приводит к снижению количества тромбоэмболических осложнений. В связи с этим лазеротерапия вполне может рассматриваться, как неспецифическая мера профилактики тромбоэмболических осложнений у пациенток с миомой матки в послеоперационном периоде.

Литература:

1. Гейниц А.В., Москвин С.В., Ачилов А.А. Внутривенное лазерное облучение крови. – М.-Тверь: Триада, 2008. – 144 с.
2. Heit J.A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – № 28. – P. 370-372.