

ГЕНЕТИКА

УДК: 575.618.1:618.2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ МИОМЕ МАТКИ

О.Б. Алтухова
М.И. Чурносов

*Белгородский
государственный
университет*

e-mail: churnosov@bsu.edu.ru

Работа посвящена исследованию ассоциаций полиморфных маркеров генов фактора некроза опухоли α и их роли в патогенезе миомы матки.

Ключевые слова: миома матки, цитокины, факторы некроза опухоли, полиморфизм генов.

Молекулярно-генетические работы, посвященные миоме матки, немногочисленны. Анализ литературных данных по патогенезу миомы матки позволяет заключить, что до настоящего времени имеются разные взгляды на природу этого заболевания и в основе развития миомы матки лежат сложные многоэтапные иммунопатологические механизмы. В рамках рассматриваемой проблемы идентификация генов, вовлеченных в патогенез, является важной медико-генетической задачей, решение которой способствует формированию фундаментальных представлений о патогенезе этого заболевания, а так же позволит прогнозировать риск развития и характер течения опухолевого процесса у каждой пациентки. В последние годы при рассмотрении механизмов формирования миомы матки внимание многих исследователей привлечено к изучению апоптоза – новому виду гибели клеток путем включения специальной генетической программы самоуничтожения [3]. Одним из ключевых звеньев в реализации каскада этих механизмов являются процессы взаимодействия цитокинов. При этом центральное место в данных взаимодействия занимают факторы некроза опухоли и их рецепторы, что требует более детального рассмотрения данных цитокинов и их патогенетических эффектов в развитии миомы матки.

С этой целью мы провели исследование ассоциаций полиморфных маркеров генов фактора некроза опухоли α (-308 G/A TNF α), лимфотоксина α (+250 A/G Lta), рецептора фактора некроза опухоли 1 типа (+36 A/G TNFR1), рецептора фактора некроза опухоли 2 типа (-322 VNTR TNFR2) на выборке из 397 индивидуумов, из них 240 больных миомой матки и 157 человек контрольной группы. Результаты генотипирования данных индивидуумов представлены в таблицах 1 и 2.

Исследование частот генотипов изучаемых полиморфных маркеров генов показало, что для всех рассмотренных маркеров в популяционной выборке и для большинства маркеров в группе больных миомой матки эмпирическое распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга

($p > 0,05$). Лишь по локусу +250 A/G Lta среди больных миомой матки выявлено отклонение от равновесия Харди-Вайнберга за счет снижения фактической гетерозиготности по сравнению с теоретической ($\chi^2=7,27$, $p < 0,01$), о чем свидетельствуют и отрицательные значения индекса фиксации ($D=-0,18$).

Уровень аллельного разнообразия по изученным локусам варьировал от $H_o=0,18$ (для локуса -308 G/A TNF α) до $H_o=0,52$ (для локуса +36 A/G TNFR1) в популяционной выборке и от $H_o=0,21$ (-308 G/A TNF α) до $H_o=0,48$ (+36 A/G TNFR1) среди больных миомой матки.

При сравнительном анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров -308 G/A TNF α , +250 A/G Lta, +36 A/G TNFR1 и -322 VNTR TNFR2 в контрольной группе и среди больных миомой матки статистически достоверных различий выявлено не было (табл. 1).

Таблица 1

Распределение генотипов, наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности, индекса фиксации полиморфных маркеров генов фактора некроза опухоли (-308 G/A TNF α), лимфотоксина α (+250 A/G Lta), рецептора фактора некроза опухоли 1 типа (+36 A/G TNFR1), рецептора фактора некроза опухоли 2 типа (-322 VNTR TNFR2), среди больных миомой матки и в популяционном контроле

Локусы, показатели	Контрольная группа (n=157)	Больные (n=229)
1	2	3
-308G/A TNF α		
ΣN	157	227
N_o		
-308GG	127	171
-308GA	29	48
-308AA	1	8
N_E		
-308GG	127,53	167,51
-308GA	27,94	54,98
-308AA	1,53	4,51
$\chi^2_{(HWE)}$	0,23	3,66
p	>0,05	>0,05
H_o	0,18	0,21
H_E	0,18	0,24
D	+0,04	-0,13
t	0,16	0,86
+250A/G Lta		
ΣN	147	217
N_o		
+250GG	11	30
+250GA	62	75
+250AA	74	122
N_E		
+250GG	12,00	20,07
+250GA	60,00	94,86
+250AA	75,00	112,07
$\chi^2_{(HWE)}$	0,16	9,93
p	>0,05	<0,01
H_o	0,42	0,33
H_E	0,41	0,42
D	+0,03	-0,21



Продолжение табл. 1

1	2	3
t	0,30	2,45
+36A/G TNFR1		
ΣN	157	221
N_o		
+36AA	39	67
+36AG	82	106
+36GG	36	48
N_E		
+36AA	40,76	65,16
+36AG	78,47	109,68
+36GG	37,76	46,16
$\chi^2_{(HWE)}$	0,32	0,25
p	>0,05	>0,05
H_o	0,52	0,48
H_E	0,50	0,50
D	+0,05	-0,03
t	0,56	0,49
-322VNTR TNFR2		
ΣN	147	208
N_o		
1/ 1	11	20
2/ 1	66	79
2/ 2	70	109
N_E		
1/ 1	13,17	17,02
2/ 1	61,66	84,96
2/ 2	72,17	106,02
$\chi^2_{(HWE)}$	0,73	1,02
p	>0,05	>0,05
H_o	0,45	0,38
H_E	0,42	0,41
D	+ 0,07	-0,07
t	0,64	0,74

Примечание: ΣN – объем выборки; N_o – наблюдаемое распределение фенотипов; N_E – ожидаемое распределение фенотипов; $\chi^2_{(HWE)}$ – показатель соответствия наблюдаемого распределения ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга; p – достигнутый уровень значимости для $\chi^2_{(HWE)}$; H_o – наблюдаемая гетерозиготность; H_E – ожидаемая гетерозиготность; D – индекс фиксации Райта; t – критерий Стьюдента, характеризующий индекс фиксации.

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что полиморфизм генов -308 G/A TNF α , +250 A/G Lta, +36 A/G TNFR1 и -322 VNTR TNFR2 не ассоциирован с развитием миомы матки. Это полностью согласуется с функциональным значением этих генов, которые, согласно литературным данным, не являются этиологическими факторами возникновения миомы матки, но играют определенную роль в патогенезе развития данного заболевания [1, 2, 4, 5, 6, 7, 8].

Таблица 2

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров -308 G/A TNF α , +250 A/G Lta, +36 A/G TNFR1 и -322 VNTR TNFR2 у больных миомой матки и в контрольной группе

Полиморфизм	Аллели, генотипы	Контрольная группа (n=157)		Больные (n=229)		OR (95% CI) χ^2 , p
		n _i	%	n _i	%	
-308G/A TNF α	-308G	283	90,13	391	85,81	1,52 (0,94-2,45) $\chi^2 = 2,88$, p=0,09
	-308A	31	9,87	65	14,19	
	-308GG	127	80,90	171	75,33	0,7 (0,42-1,22) $\chi^2 = 1,46$, p=0,22
	-308GA	29	18,47	48	21,14	1,2 (0,69-2,07) $\chi^2 = 0,33$, p=0,57
	-308AA	1	0,63	8	3,52	5,64 (0,7-123) $\chi^2 = 2,2$, p=0,14
+250A/G Lta	+250A	210	71,43	322	71,24	1,01 (0,72-1,4) $\chi^2 = 0,0005$, p=1,0005
	+250G	84	28,57	130	28,76	
	+250AA	74	50,34	122	54,42	1,68 (0,76-3,74) $\chi^2 = 1,48$, p=0,224
	+250GA	62	42,18	75	33,63	0,69 (0,44-1,09) $\chi^2 = 2,44$, p=0,12
	+250GG	11	7,48	30	11,95	1,18 (0,76-1,83) $\chi^2 = 0,44$, p=0,51
+36A/G TNFR1	+36A	160	50,96	240	54,30	1,14 (0,85-1,5) $\chi^2 = 0,69$, p=0,41
	+36G	154	49,04	202	45,70	
	+36AA	39	24,84	67	30,32	1,3 (0,8-2,15) $\chi^2 = 1,1$, p=0,29
	+36AG	82	52,23	106	47,96	0,8 (0,5-1,29) $\chi^2 = 0,51$, p=0,48
	+36GG	36	22,93	48	21,72	0,9 (0,56-1,56) $\chi^2 = 0,024$, p=0,88
-322VNTR TNFR2	TNFR2*1	88	29,93	120	28,57	0,94 (0,67-1,3) $\chi^2 = 0,09$, p=0,77
	TNFR2*2	206	70,07	300	71,43	
	1/ 1	11	7,48	20	9,52	1,3 (0,57-3,01) $\chi^2 = 0,23$, p=0,63
	2/ 1	66	44,90	79	38,10	0,8 (0,51-1,25) $\chi^2 = 0,83$, p=0,36
	2/ 2	70	47,62	109	52,38	1,21 (0,77-1,88) $\chi^2 = 0,83$, p=0,44

Работа выполнена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009 – 2010 гг.» (гос. контракт № П254 от 29.04.2010 г. «Клиническое значение полиморфизма генов факторов некроза опухоли и их рецепторов при миоме матки»).

Литература

1. Апоптоз и пролиферация при сочетании аденомиоза с миомой матки: перспективы патогенетически обоснованной терапии / Е. А. Коган [и др.] // *Врач.* – 2007. – № 4. – С. 56–61.
2. Olovsson, M. Клеточная пролиферация, апоптоз и рецепторы к стероидным гормонам у больных с миомой матки / M. Olovsson // *Акушерство и гинекология.* – 2005. – № 4. – С. 23-28.
3. Сухих, Г.Т. Пролиферативная активность и апоптоз в гиперплазированном эндометрии / Г. Т. Сухих // *Акушерство и гинекология.* – 2005. – № 5. – С. 25-29.
4. Тихомиров, А. Л. Миома матки / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин. – М. : МИА. – 2006. – 174 с.
5. Elmore, S. Apoptosis : A Review of Programmed Cell Death : invited reviews / S. Elmore // *Toxicol Pathol.* – 2007. – Jun. (№ 35). – P. 495 – 516.
6. Khan, K.N. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy / K. N. Khan, M. Kitajima, K. Hiraki, A. Fujishita, I. Sekine, T. Ishimaru and H. Masuzaki // *Hum. Reprod.* – 2010. – Mar (№ 25). – P. 642 – 653.
7. Kavurma, M. M. Death Receptors and Their Ligands in Atherosclerosis: brief reviews / M. M. Kavurma, N. Y. Tan, M. R. Bennett // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2008. – Oct. (№ 28). – P. 1694 – 1702.
8. Asghar, T. The tumor necrosis factor-alpha promoter-1031C polymorphism is associated with decreased risk of endometriosis in a Japanese population / T. Asghar, S. Yoshida, S. Kennedy, K. Negoro et al. // *Hum Reprod.* – 2004. – Vol. 19. – P. 2509-2514.

DISPERSION OF MOLECULAR GENETIC FACTORS IN CASES OF UTERUS MYOMA

A.B. Altuhova
M.I. Churnosov

Belgorod
State
University

e-mail: churnosov@bsu.edu.ru

The research is devoted to associations of polymorphic genes of TNF-alfa and their role in pathogenesis of uterus myoma.

Keywords: myoma, cytokines, TNF-alfa, genes polymorphism of uterus myoma.