

действий и разработка научных основ проектирования аппаратов и устройств для высокочастотной электрохирургии: Дисс. ... д-ра техн. наук. М.; 2004.

## REFERENCES

1. Bojarskij K.Ju. In: Kulakov V.I., Leonov B.V., Kuz'michev L.N., eds. Treatment of Female and Male Infertility (Assisted Reproductive Technologies). [Lechenie zhenskogo i muzhskogo бесплодия (vспомогательные репродуктивные технологии)]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2005: 53–60. (in Russian)
2. Lamp T., Schultz-Lobmeyr I., Obruca A., Huber J.C., Hartmann B.W. Premature ovarian failure: etiology and prospects. *Gynec. Endocr.* 2000; 14 (4): 292–302.
3. Conway G.S., Goswami D. Premature ovarian failure. *Horm. Res.* 2007; 68: 196–202.
4. Faddy M.J., Gosden R.G. A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary. *Hum. Reprod.* 1995; 10 (4): 770–5.
5. Belov S.V. *The Study of the Principles of Electrosurgical Effects and the Development of Scientific Bases of Designing Machines and Devices for High-frequency Electrosurgery [Issledovanie printsiptov elektrokhirurgicheskikh vozdeystviy i razrabotka nauchnykh osnov proektirovaniya apparatov i ustrojstv dlya vysokochastotnoj elektrokhirurgii]*: Diss. Moscow; 2004. (in Russian)

Поступила 06.04.14  
Received 06.04.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 618.13-007.43+616.62-008.222]-092:612.6.05

## ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ NAT2, GST T1, GST M1 У ЖЕНЩИН С ПРОЛАПСОМ ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ И СТРЕССОВЫМ НЕДЕРЖАНИЕМ МОЧИ

Русина Е.И., Беженарь В.Ф., Иващенко Т.Э., Пакин В.С., Баранов В.С.

ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН, 199034, Санкт-Петербург

Для корреспонденции: Русина Елена Ивановна — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния оперативной гинекологии ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН, pismo\_rusina@mail.ru

**Цель исследования** — оценка связи между полиморфизмом в положении C481T (S1), G590A (S2), G857A (S3) гена, кодирующего ацетилтрансферазу 2 (NAT2), делеционным полиморфизмом в генах глутатион-S-трансферазы T1 (GST T1 (del)) и глутатион-S-трансферазы M1 (GST M1 (del)) и риском возникновения пролапса тазовых органов (ПТО) и стрессового недержания мочи (СНМ).

**Пациенты и методы.** В первую группу исследования были включены 67 пациенток с ПТО I–IV стадии по шкале POP–Q. Во вторую группу вошли 63 пациентки с ПТО и СНМ. Женщины без пролапса тазовых органов и без жалоб на недержание мочи составили контрольную группу (n = 89). Образцы ДНК выделяли из цельной крови. Тип полиморфизма определяли методом ПЦР с изучением полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

**Результаты.** Выявлены статистически значимые различия в распределении частот полиморфизмов NAT2, GST T1, GST M1 у женщин групп исследования и контрольной. Генотип NAT2 N/N снижает вероятность ПТО в сочетании с СНМ примерно в 3,7 раза (OR = 3,67, 95% CI 1,01–13,38). Генотип GSTM1 del увеличивает вероятность ПТО в сочетании с СНМ примерно в 1,5 раза (OR = 1,49, 95% CI 1,04–2,15). Комбинированный генотип GST T1+/GST M1+ снижает вероятность ПТО в сочетании с СНМ в 2,5 раза (OR = 2,5, 95% CI 1,19–2,24).

**Выводы.** Полиморфизм в положении C481T (S1), G590A (S2), G857A (S3) гена, кодирующего NAT2, и делеционный полиморфизм в генах GST T1 (del) и GST M1 (del) играют роль в этиологии и патогенезе ПТО и СНМ.

**Ключевые слова:** пролапс тазовых органов; стрессовое недержание мочи; NAT2; GST T1; GST M1.

**Для цитирования:** Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2014; 1 (2): 36–40.

### NAT2, GST T1, AND GST M1 GENE POLYMORPHISMS IN WOMEN WITH PELVIC ORGAN PROLAPSE AND STRESS URINARY INCONTINENCE

Rusina E.I., Bezhenar V.F., Ivashchenko T.E., Pakin V.S., Baranov V.S.

D.O. Ott Institute of Obstetrics and Gynecology, St. Petersburg, Russian Federation, 199034

Address for correspondence: pismo\_rusina@mail.ru, Rusina E.I.

**The objective.** The relationship between C481T(S1), G590A(S2), and G857A(S3) polymorphisms in acetyltransferase 2-coding NAT2 gene and glutathione-S-transferase T1 and M1 deletion polymorphisms in GST T1 (del) and GST M1 (del) genes and the risk of pelvic organ prolapse (POP) and stress urinary incontinence (SIU) was studied.

**Patients and Methods.** The study was carried out in 2 groups of patients. Group 1 consisted of patients with stages I–IV POP according to POP-Q scale (n=67). Group 2 included patients with POP and SIU (n=63). Control group (n=89) included women without POP and complaint of SIU. Specimens of DNA were isolated from whole blood. Polymorphisms were identified by PCR by evaluating the restriction fragment length polymorphisms.

**Results.** Significant differences in the incidence of NAT2, GST T1, GST M1 polymorphisms in the patients and controls were detected. Genotype NAT2 N/N was associated with a 3.7 times lesser probability of POP with SIU (OR=3.67, 95% CI 1.01–13.38). Genotype GST M1 (del) was associated with higher probability of POP with SIU — about 1.5 times (OR=1.49, 95% CI 1.04–2.15). Combined genotype GST T1+/GST M1+ was associated with a 2.5 times lower probability of POP with SIU (OR=2.5, 95% CI 1.19–2.24).

**Conclusion.** Hence, NAT2 gene C481T(S1), G590A(S2), and G857A(S3) polymorphisms and GST T1(del) and GS TM1(del) gene deletion polymorphisms were involved in the etiology and pathogenesis of POP and SIU.

**Key words:** pelvic organ prolapse; stress urinary incontinence; NAT2; GST T1; GST M1.

**Citation:** Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2014; 1 (2): 36–40. (In Russ.)

Данные современных исследований позволяют с уверенностью полагать, что врожденные особенности стро-

ения соединительной ткани (СТ) играют важную роль в этиологии таких заболеваний, как пролапс тазовых

органов (ПТО) и стрессовое недержание мочи (СНМ) у женщин, являясь следствием системной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [1]. В то же время эндогенные патогенетические механизмы декомпенсации эластических свойств тканей тазового дна изучены неполностью.

Известно, что подверженность человека различным заболеваниям может определяться так называемыми генами предрасположенности [2]. В ряде исследований показано, что полиморфизм генов, определяющих синтез коллагена, ферментов деградации коллагена, в частности семейства металлопротеиназ (ММР-1, ММР-2, ММР-9), ассоциирован с риском развития ПТО и СНМ [3—6].

Согласно современным представлениям, основными ферментами биосинтеза СТ являются лизилоксидаза и N-ацетилтрансфераза. Также показано, что структурно и (или) функционально неполноценные компоненты СТ при ее дисплазии в большей степени, чем здоровые ткани, подвержены воздействию оксидативного стресса [7]. Можно предполагать, что особенности ферментных систем, участвующих в процессах инактивации свободных радикалов вовлечены в патогенез ПТО и СНМ. Для проверки этого предположения целесообразно изучение полиморфизма генов, кодирующих ферменты семейства глутатион-S-трансферазы (GSTs) и N-ацетилтрансферазы.

**Цель исследования** — изучить особенности полиморфизмов генов N-ацетилтрансферазы 2 (*NAT2*), глутатион-S-трансферазы T1 (*GST T1 (del)*), глутатион-S-трансферазы M1 (*GST M1 (del)*) у больных с ПТО и СНМ.

## Материал и методы

В основные группы исследования вошли 130 пациенток: 67 женщин с ПТО (1-я группа) и 63 женщины с ПТО и СНМ (2-я группа) — представительницы европейской расы, проживающие в Северо-Западном регионе России. Средний возраст больных в указанных группах составил  $65,5 \pm 5,8$  и  $66,6 \pm 6,8$  года соответственно.

Результаты объективного обследования состояния тазового дна пациенток представлены в табл. 1.

Группа сравнения ( $n = 89$ ) представляла собой популяционную выборку женщин, не имевших на момент исследования клинических признаков ПТО и недержания мочи и проживавших в Северо-Западном регионе России.

## Генетическое исследование

Образцы ДНК, полученные стандартным методом из лимфоцитов периферической крови, использованы для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) и ПЦР с анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ) генов *NAT2*, *GST T1* и *GST M1*.

Смесь для амплификации объемом 25 мкл включала 15 нМ каждого праймера, 67 мМ трис-НСl, рН 8,8, 16,6 мМ сульфата аммония, 6,7 мМ MgCl<sub>2</sub>, 6,7 мкМ ЭДТА, 10 мМ меркаптоэтанол, 170 мкг BSA, 1,0 мМ каждого dNTP и 1U Taq-ДНК-полимеразы. Олигонуклеотидные прайме-

Таблица 1. Стадии ПТО у обследованных больных основных групп ( $n = 130$ )

Стадия ПТО (POPQ)	1-я группа ( $n = 67$ ), абс. (%)	2-я группа ( $n = 63$ ), абс. (%)
I	17 (25,4)	8 (12,7)
II	16 (23,9)	11 (17,5)
III	12 (17,9)	15 (23,8)
IV	23 (34,3)	29 (46)

ры, используемые для ПЦР, представлены в табл. 2. Для амплификации применяли программируемый термоциклер «ДНК-технология» (Москва).

После окончания ПЦР специфичность амплификации и количество амплификата определяли методом электрофореза в 7,0% полиакриламидном геле (ПААГ) с последующей окраской этидиумбромидом и визуализацией в проходящем УФ-свете.

## Молекулярно-генетический анализ полиморфизма гена *NAT2*

Для ПЦР-анализа фрагмента гена *NAT2* после денатурации (94 °С, 7 мин) проводили 32 цикла амплификации в режиме: 94 °С — 1 мин; 53 °С — 1 мин; 72 °С — 1 мин 20 с, с заключительным синтезом 5 мин при 72 °С.

При идентификации полиморфных аллелей гена *NAT2* проводили расщепление полученного ПЦР продукта рестриктазами Kpn1, Taq1, BamH1. Замена C481T (аллель S1) разрушает сайт рестрикции для эндонуклеазы Kpn1, замена G590A (аллель S2) — для эндонуклеазы Taq1, замена G857A (аллель S3) — для эндонуклеазы BamH1.

Полноту гидролиза оценивали по результатам электрофореза в 7,5% ПААГ с окраской этидиумбромидом и визуализацией в УФ-свете.

Генотип ацетилирования определяли по 3 наиболее распространенным в европейской популяции сайтовым полиморфизмам: C481T(S1), G590A(S2), G857A(S3). Аллель дикого типа (без мутаций) (N) — *NAT2\*4* — соответствует фенотипу быстрого ацетилирования. Аллели *NAT2\*5*, *NAT2\*6*, *NAT2\*7*, имеющие по одному полиморфизму в сайтах C481T, G590A, G857A, ассоциированы с медленным ацетилированием [8].

## Молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов *GST T1* и *GST M1*

Для амплификации фрагментов генов *GST M1* и *GST T1* использовали следующие условия ПЦР: после денатурации (при 94 °С 7 мин) проводили 30 циклов ампли-

Таблица 2. Олигонуклеотидные праймеры, использованные для проведения ПЦР

Ген	Полиморфизм	Структура олигопраймеров
<i>GST M1</i>	Делеция	F GAA CTC CCT GAA AAG CTA AAG C R GTT GGG CTC AAA TAT AGG GTG G
<i>GST T1</i>	Делеция	F TTC CTT ACT GGT CCT CAC ATC TC R TCA CCG GAT CAT GGC CAG CA
<i>NAT2</i>	Полиморфизм C481T(S1), G590A(S2), G857A(S3)	F GCT GGG TCT GGA AGC TCC TC R TTG GGT GAT ACA TAC ACA AGG G

Таблица 3. Распределение частот аллелей и генотипов по гену *NAT2* у пациенток и в группе сравнения

Показатель	Количество пациенток						p
	группа сравнения		1-я группа		2-я группа		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
<b>Генотипы</b>							
<i>N/N</i>	14	15,7	2	2,9	3	4,8	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{1-3} = 0,04$ $p_{2-3} > 0,05$
<i>S1/N</i>	14	15,7	13	19,4	16	25,8	$p_{1-2-3} > 0,05$
<i>S2/N</i>	18	20,2	12	17,9	14	22,6	$p_{1-2-3} > 0,05$
<i>S3/N</i>	1	1,2	2	2,9	1	1,6	$p_{1-2-3} > 0,05$
<i>S1/S1</i>	18	20,2	14	20,9	12	19,4	$p_{1-2-3} > 0,05$
<i>S1/S2</i>	17	19,1	14	20,9	10	16,1	$p_{1-2-3} > 0,05$
<i>S1/S3</i>	—	—	3	4,5	0	0	$p_{1-2-3} > 0,05$
<i>S2/S2</i>	6	6,7	6	9	6	9,7	$p_{1-2-3} > 0,05$
<i>S2/S3</i>	1	1,2	1	1,5	0	0	$p_{1-2-3} > 0,05$
Итого...	89	100	67	100	62	100	
<b>Аллели</b>							
<i>N</i>	61	34,3	31	23,1	37	29,8	$p_{1-2} = 0,04$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
<i>S1</i>	67	37,6	58	43,2	50	40,3	$p_{1-2-3} > 0,05$
<i>S2</i>	48	27,0	39	29,1	36	29	$p_{1-2-3} > 0,05$
<i>S3</i>	2	1,1	6	4,5	1	0,8	$p_{1-2-3} > 0,05$
Всего...	178	100	134	100	124	100	

фикации в режиме: 94 °С — 40 с, 59 °С — 40 с, 72 °С — 1 мин, с заключительным синтезом 5 мин при 72 °С.

Наличие на электрофореграммах продуктов амплификации размерами 315 пар оснований (п.о.) (для *GST T1*) и 271 п.о. (для *GST M1*) соответствовало гомозиготам по аллелям «дикого» типа соответствующих генов, отсутствие продуктов амплификации — гомозиготам по «нулевым» аллелям этих генов.

В качестве внутреннего контроля использовали амплификацию фрагмента гена *GST P1* (192 п.о.). Гетерозиготные носители — «нулевой» аллель/«дикий» аллель — не дискриминировались.

Статистическую обработку данных проводили методами описательной статистики и сравнения выборок с использованием *t*-критерия Стьюдента, точного критерия Фишера, критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса, коэффициента соотношения шансов (OR). Уровень статистической значимости (*p*) принят  $\leq 0,05$ . Обработывали данные с использованием программ Instat и Statistica (версия 6).

### Результаты и обсуждение

Частота аллелей и генотипов гена *NAT2* в исследуемых группах пациенток и в группе сравнения представлены в табл. 3.

Выявлены достоверные различия между основными группами и группой сравнения по распределению генотипов *N/N*. Гомозиготное состояние по аллелю *N* гена *NAT2* в группе больных с ПТО и недержанием мочи встречалось достоверно реже (4,8%), чем в группе сравнения (15,7%,  $p = 0,04$ ), так же как и в группе с ПТО без СНМ (2,9%,  $p = 0,02$ ). Генотип *N/N* был выявлен только у 3 пациенток с ПТО I стадии и недержанием мочи и не встречался у женщин с более выраженными стадиями пролапса (II—IV). Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов, *N/N*-генотип снижает вероятность ПТО приблизительно в 5,4 раза (OR = 6,1, 95% CI 1,33—27,7) и вероятность ПТО + СНМ приблизительно в 3,7 раза (OR=3,67, 95% CI 1,01—13,38).

Частота генотипов по генам *GST T1* и *GST M1* (*GSTs*) у пациенток основных групп и в группе сравнения представлены в табл. 4.

При анализе распределения генотипов *GST M1* выявлено достоверное преобладание *GST M1 del*-генотипа в группе пациенток с ПТО и СНМ по сравнению с контрольной группой. Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов, наличие генотипа *GST M1 del* повышает вероятность развития ПТО и СНМ приблизительно в 1,5 раза (OR = 1,49, 95% CI 1,04—2,15). При этом достоверных различий по полиморфизму данного гена между группой больных с ПТО без недержания мочи и контрольной группой не выявлено.

Во всех группах обнаружено одинаковое распределение генотипов *GST T1* с преобладанием *GST T1+*-генотипа. Достоверных различий между группами не выявлено.

Результаты анализа частоты сочетания генотипов по генам *GST T1* и *GST M1* в основных группах и в контрольной группе представлены в табл. 5.

Таблица 4. Распределение генотипов по генам *GST T1* и *GST M1* у пациенток основных групп и в группе сравнения

Генотип	Количество пациенток						p
	группа сравнения		1-я группа		2-я группа		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
<i>GST T1+</i>	50	80,6	46	68,7	48	76,2	$p_{1-2-3} > 0,05$
<i>GST T1 del</i>	12	19,4	21	31,3	15	23,8	$p_{1-2-3} > 0,05$
Итого...	62	100	67	100	63	100	
<i>GST M1+</i>	37	59,7	36	53,7	25	39,7	$p_{1-2} > 0,05$ , $p_{1-3} = 0,04$ , $p_{2-3} > 0,05$
<i>GST M1 del</i>	25	40,3	31	46,3	38	60,3	$p_{1-2} > 0,05$ , $p_{1-3} = 0,04$ , $p_{2-3} > 0,05$
Всего...	62	100	67	100	63	100	

Таблица 5. Частота сочетания генотипов по генам GST T1 и GST M1 в основных группах и в контрольной группе

Сочетание генотипов	Количество пациенток						p
	группа сравнения		1-я группа		2-я группа		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
<i>del/del</i>	6	9,7	12	17,9	8	12,7	$p_{1-2-3} > 0,05$
<i>del/GST M1+</i>	6	9,7	9	13,4	7	11,1	$p_{1-2-3} > 0,05$
<i>GST T1+/del</i>	19	30,6	19	28,4	30	47,6	$p_{1-2} > 0,05$ , $p_{1-3} = 0,06$
<i>GST T1+ /GSTM1+</i>	31	50	27	40,3	18	28,6	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{1-2}^{1-2} = 0,02$ $p_{1-3} > 0,05$
Всего...	62	100	67	100	63	100	

Как следует из табл. 5, частота комбинированного генотипа *GST T1+/GST M1+* у пациенток с ПТО и СНМ была почти в 2 раза меньше, чем в группе сравнения ( $p = 0,02$ ). Генотип *GST T1+/GST M1+* снижает вероятность развития ПТО + СНМ в 2,5 раза (OR=2,5, 95% CI 1,19—2,24).

Гистологические и иммуногистохимические исследования тканей тазового дна пациенток с ПТО и СНМ выявили патологические изменения соединительнотканых и мышечных компонентов, обуславливающие их несостоятельность [1, 9, 10]. Согласно современным представлениям, указанные изменения — форма проявления ДСТ [1, 11]. ДСТ — полиорганная или полисистемная патология с прогрессивным течением, в основе которой лежат дефекты синтеза или катаболизма компонентов внеклеточного матрикса или регуляторов морфогенеза СТ [12].

N-ацетилтрансфераза (NAT) — фермент, катализирующий реакцию переноса ацетильной группы с молекулы ацетилкоэнзима на аминокислоты различных субстратов, приводя к образованию полярных ацетильных конъюгатов. В структуре межклеточного матрикса СТ NAT осуществляет ацетилирование углеводных компонентов (D-галактозамина и D-глюкозамина) [13]. Существует 2 типа NAT — N-ацетилтрансфераза 1 и N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2), гены которых картированы в области 8p21,3—p23,1 [14]. Гены экспрессируются во многих тканях и особенно активно в клетках печени. Активность фермента генетически детерминирована, наследуется по аутосомно-доминантному типу и определяется наличием частого полиморфизма в гене *NAT2*, изменяющего функциональную активность белка. Носители аллеля *N* в гомо- или гетерозиготном состоянии являются «быстрыми ацетиляторами». Известно, что *NAT2* имеет как прямое, так и опосредованное значение для метаболизма СТ. В условиях низкой активности фермента изменяются состав и пространственная структура протеин-полисахаридных комплексов, а также их взаимосвязь с волокнами СТ. С другой стороны, неметаболизированные субстраты *NAT2* способны блокировать медьзависимую лизилоксидазу — фермент, основной функцией которого явля-

ется стабилизация структуры коллагена и эластина в СТ [15].

В литературе имеются данные о роли NAT2 в развитии многих заболеваний, в том числе гинекологических. Высокая активность этого фермента ассоциируется с миомой матки и спаечной болезнью [16]. Также установлено, что «медленные ацетиляторы» преобладают среди больных с ПТО. Показано, что наличие генотипа, определяющего медленный тип ацетилирования, повышает вероятность развития ПТО приблизительно в 2 раза (OR = 2,01, CI 1,05—3,84) [17]. В настоящем исследовании выявлено достоверное уменьшение количества женщин с функционально активным генотипом

*N/N* в группах больных с ПТО, а также при сочетании ПТО и СНМ, что подтверждает наличие общих патогенетических механизмов в развитии этих заболеваний.

Глутатион-S-трансферазы — семейство многофункциональных ферментов фазы II системы детоксикации. Ферменты катализируют присоединение глутатиона, основного клеточного антиоксиданта, к электрофильному центру ряда органических веществ, что приводит к образованию менее токсичных гидрофильных соединений. Кроме того, GSTs являются важным компонентом глутатионзависимого звена антиоксидантной системы. GSTs связывает глутатион со свободными радикалами и ксенобиотиками, повреждающими мембранные структуры клеток [18]. Результатом гомозиготной делеции в генах *GSTs* является отсутствие соответствующих белковых продуктов, что определяет повышенную индивидуальную чувствительность к воздействиям факторов внешней среды и эндогенных факторов. В частности, полиморфизм генов семейства GSTs определяет подверженность клеток к патологическому перекисному окислению мембранных липидов в условиях оксидативного стресса. Возможно, что повреждение клеток СТ способно приводить к нарушению клеточно-матриксного взаимодействия и соответственно к декомпенсации механических свойств СТ [19].

В клиническом плане наибольший интерес представляет полиморфизм 2 классов семейства GSTs:  $\mu$  (*GST M1*) и  $\theta$  (*GST T1*). Гены *GST M1* и *GST T1* картированы соответственно на хромосомах 1p13.3 и 22q11.23 [2]. Ранее нами выявлена высокая частота «нулевых» генотипов *GST T1* и *GST M1* у больных с тяжелыми формами и рецидивами ПТО [20]. Это свидетельствует о том, что генетически детерминированная низкая активность данных ферментов может способствовать прогрессированию ПТО и низкой эффективности его оперативной коррекции.

В настоящем исследовании отмечено достоверное различие в частоте сочетанных генотипов *GST T1/GST M1* у пациенток с ПТО и СНМ по сравнению с контрольной группой, что выражалось в снижении частоты встречаемости сочетанного генотипа *GST T1/GST*

*MI* +/- при заболевании ( $p = 0,02$ ). Обнаружено также достоверное преобладание генотипа *GST MI del* в группе пациенток с ПТО и СНМ по сравнению с контрольной группой. При этом достоверных различий в частоте полиморфизма данных генов у больных с ПТО без недержания мочи и контрольной группой не выявлено.

Учитывая ранее полученные данные о корреляции полиморфизма *GST T1/GST MI* с прогрессированием ПТО, можно рассматривать развитие СНМ у больных с ПТО как проявление сочетанной патологии соединительнотканых структур тазового дна.

## Заключение

Полученные данные анализа полиморфизма генов подтверждают гипотезу о роли наследственной ДСТ в этиологии и патогенезе ПТО и СНМ. Одним из эндогенных факторов, способствующих формированию и прогрессированию ПТО и СНМ, является мутация генов фазы II системы детоксикации (*NAT2*, *GST T1* и *GST MI*).

Генотип *NAT2 N/N* снижает вероятность развития ПТО и СНМ приблизительно в 3,7 раза (OR = 3,67, 95% CI 1,01—13,38). Сочетанный генотип *GST T1/GST MI* уменьшает вероятность развития ПТО в сочетании с СНМ в 2,5 раза (OR = 2,5, 95% CI 1,19—2,24).

Наличие генотипа *GST MI del* повышает вероятность развития ПТО и СНМ приблизительно в 1,5 раза (OR = 1,49, 95% CI 1,04—2,15).

Изучение полиморфизма генов системы детоксикации важно для понимания патогенеза ПТО и СНМ, позволяет выявлять группы риска по развитию данной патологии, прогнозировать клиническое течение заболевания, а также оптимизировать методы профилактики и оперативного лечения.

ЛИТЕРАТУРА (п. 4–6, 8–10, 14, 15, 19 — см. REFERENCES)

1. Смольнова Т.Ю. Клинико-патогенетические аспекты опущения и выпадения внутренних половых органов и патологии структур тазового комплекса у женщин при дисплазии соединительной ткани. Тактика ведения: Дисс. ... М.; 2009.
2. Баранов В.С. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: Н—Л; 2009.
3. Апокина А.Н. Прогнозирование эффективности хирургической коррекции пролапса тазовых органов: Дисс. ... М.; 2012.
7. Охрименко А.А. Антиоксидант Мексидол в патогенетической терапии дисплазии соединительной ткани. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006; 1: 132—5.
11. Адамян Л.В., Смольнова Т.Ю., Банин В.В. Роль «тканевого фенотипа» в развитии гинекологических заболеваний. *Проблемы репродукции*. 2007; 4: 6—11.
12. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: Руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ; 2009.
13. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология. М.: Медицина; 1993.
16. Ботвин М.А., Побединский Н.М., Ищенко А.И., Ланчинский В.И. Исследование фенотипа ацетилирования у больных миомой матки. *Акушерство и гинекология*. 1998; 4: 42—3.
17. Дегтярева Ю. А. Проллапс тазовых органов у женщин: факторы риска, прогнозирование клинического течения заболевания: Дисс. ... СПб.; 2010.
18. Костюк В.А., Потапович А.И. Биорадикалы и биоантиоксиданты. Минск: БГУ; 2004.
20. Русина Е.И., Беженарь В.Ф., Ивашенко Т.Э. Фактор полиморфизмов генов *GST T1 (del)* (глутатион-S-трансфераза T1), *GST M1 (del)* (глутатион-S-трансфераза M1) в патогенезе пролапса тазовых органов. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011; LX (спецвыпуск): 76.

## REFERENCES

1. Smol'nova T.Yu. *Clinical-pathogenetic Aspects of Descent and Prolapse of Internal Genital Organs and Structures of the Pelvic Complex Pathology in Women with Connective Tissue Dysplasia. Clinical management: Diss.* [Kliniko-patogeneticheskiye aspekty opushcheniya i vypadeniya vnutrennikh polovykh organov i patologii struktur tazovogo kompleksa u zhenshchin pri displazii soedinitel'noy tkani. Taktika vedeniya]. Moscow; 2009. (in Russian)
2. Baranov V.S. *Genetic Passport — the Basis of Individual and Predictive Medicine [Geneticheskiy pasport — osnova individual'noy i prediktivnoy meditsiny]*. St. Petersburg: N — L; 2009. (in Russian)
3. Apokina A.N. *Predicting the Effectiveness of Surgical Correction of Pelvic Organ Prolapse: diss.* [Prognozirovanie effektivnosti khirurgicheskoy korrektsii prolapsa tazovykh organov]. Moscow; 2012. (in Russian)
4. Campeau L., Gorbachinsky I., Badlani G.H., Andersson K.E. Pelvic floor disorders: linking genetic risk factors to biochemical changes. *Br. J. Urol. Int.* 2011; 108 (8): 1240—7.
5. Chen H.-Y., Lin W.-Y., Chen Y.-H., Chen W.-C., Tsai F.-J., Tsai C.-H. Matrix metalloproteinase-9 polymorphism and risk of pelvic organ prolapse in Taiwanese women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010; 14: 222—4.
6. Kluivers K.B., Dijkstra J.R., Hendriks J.C., Lince S.L., Vierhout M.E., van Kempen L.C. *COL3A1 2209G>A is a predictor of pelvic organ prolapse. Int. Urogynecol. J. Pelvic. Floor. Dysfunct.* 2009; 20 (9): 1113—8.
7. Okhimenko A.A. Antioxidant Meksidol in pathogenetic therapy of connective tissue dysplasia [Antioksidant Meksidol v patogeneticheskoy terapii displazii soedinitel'noy tkani]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2006; 1: 132—5. (in Russian)
8. Hein D.W., Doll M.A., Fretland A.J., Leff M.A., Webb S.J., Xiao G.H. et al. Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms. *Cancer. Epidemiol. Biomarkers Prevent.* 2000; 9: 29—42.
9. Lin S.Y., Tee Y.T., Ng S.C., Chang H., Lin P., Chen G.D. Changes in the extracellular matrix in the anterior vagina of women with or without prolapse. *Int. Urogynecol. J.* 2007; 18 (1): 43—8.
10. Moalli P.A., Shand S.H., Zyczynski H.M., Gordy S.C., Meyn L.A. Remodeling of vaginal connective tissue in patients with prolapse. *Obstet. and Gynecol.* 2005; 106 (5, Pt 1): 953—63.
11. Adamyany L.V., Smol'nova T.Yu., Banin V.V. The role of “tissue phenotype” in the development of gynecological diseases [Rol' «tkanevogo fenotipa» v razvitiy ginekologicheskikh zabolevaniy]. *Problemy reproduktivnoy biologii i meditsiny*. 2007; 4: 6—11. (in Russian)
12. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. *Connective Tissue Dysplasia. Guidance for doctors [Displaziya soedinitel'noy tkani. Rukovodstvo dlya vrachej]*. St. Petersburg: ELBI; 2009. (in Russian)
13. Lourens D.R., Benitt P.N. *Clinical Pharmacology [Klinicheskaya farmakologiya]*. Moscow: Meditsina; 1993. (in Russian)
14. Cascorbi I., Brockmöller J., Mrozikiewicz P.M., Müller A., Roots I. Arylamine N-acetyltransferase activity in man. *Drug Metab. Rev.* 1999; 31 (2): 489—502.
15. Lucero H.A., Kagan H.M. Lysyl oxidase: an oxidative enzyme and effector of cell function. *Review. Cell. Mol. Life Sci.* 2006; 63: 2304—16.
16. Botvin M.A., Pobedinskiy N.M., Ishchenko A.I. Lanchinskiy V.I. *Acetylation phenotype study in patients with uterine myoma. Akusherstvo i ginekologiya [Issledovanie fenotipa atsetilirovaniya u bol'nykh miomoy matki]*. 1998; 4: 42—3. (in Russian)
17. Degtyareva Yu. A. *Pelvic Organ Prolapse in Women: Risk Factors, Prediction of Clinical Course [Prolaps tazovykh organov u zhenshchin: faktory riska, prognozirovanie klinicheskogo techeniya zabolovaniya]*. Diss. St. Petersburg; 2010. (in Russian)
18. Kostyuk V.A., Potapovich A.I. *Bioradicals and bioantioxidants [Bioradikaly i Bioantioksidanty]*. Minsk: BGU; 2004. (in Russian)
19. Habdous M., Siest G., Herbeth B., Vincent-Viry M., Visvikis S. Glutathione S-transferases genetic polymorphisms and human diseases: overview of epidemiological studies. *Ann. Biol. Clin.* 2004; 62 (1): 15—24.
20. Rusina E.I., Bezhenar' V.F., Ivashchenko T.E. Factor polymorphisms *GST T1 (del)* (glutathione-S-transferase T1), *GST M1 (del)* (glutathione-S-transferase M1) in the pathogenesis of pelvic organ prolapse [Faktor polimorfizmov genov *GST T1 (del)* (glutathione-S-transferaza T1), *GST M1 (del)* (glutathione-S-transferaza M1) v patogeneze prolapsa tazovykh organov]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2011; LX (spetsvyпуск): 76. (in Russian)

Поступила 30.03.14

Received 30.03.14