

Оригинальные статьи

© КОБАИДЗЕ Е.Г., ПАДРУЛЬ М.М., 2018

УДК 618.145-002.2-092

Кобаидзе Е.Г., Падруль М.М.

ПОЛИМОРФИЗМ НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614000, г. Пермь

Для корреспонденции: Кобаидзе Екатерина Глахоевна, канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, e-mail: eka7i@yahoo.com

Хроническое воспаление эндометрия – одна из причин формирования бесплодия и нарушения менструальной функции. Вопросы диагностики и лечения данного заболевания обсуждают часто, однако многое остаётся неясным. В связи с этим изучение роли генетического полиморфизма у больных с хроническим эндометритом является актуальным. Проведено исследование встречаемости полиморфизмов в промоторных участках генов VEGF, ApoE, ESR1, PPARGC1A, MMP9, eNOS у больных с хроническим эндометритом и у практически здоровых женщин. В качестве праймеров использовали участок ДНК генов VEGF rs2010963 (G634C), ApoE rs429358 (Cys130Arg), ESR1 2228480 (Thr594Thr), PPARGC1A 8192678 (Gly482Ser), MMP9 17576 (Gln279Arg) и eNOS 1799983 (Glu298Asp). Для исследования полиморфных вариантов изучаемых генов применяли методику полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, забор материала проводили методом взятия мазков со слизистой оболочки ротоглотки. при анализе подсчитывали процент гомозигот и гетерозигот, распространённость нормальной и патологической (минорной) аллели. На основании полученных результатов можно предположить, что у пациенток с хроническим эндометритом чаще встречается полиморфизм генов, отвечающих за ангиогенез, окислительные процессы в организме и метаболизм. В частности, отмечено статистически значимое преобладание полиморфизма в промоторных участках генов eNOS и ESR1 у больных с хроническим эндометритом, что предположительно может свидетельствовать о негативных генетических ассоциациях с нарушением фертильности; вместе с тем вопросы наличия у группы практически здоровых женщин генетического полиморфизма генов MMP9, VEGF и ApoE и более низкой частоты соматической и гинекологической патологии требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: хронический эндометрит; полиморфизм генов; соматическая патология; практически здоровые женщины.

Для цитирования: Кобаидзе Е.Г., Падруль М.М. Полиморфизм некоторых генов у больных с хроническим эндометритом. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2018; 5(2): 77-82.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-2-77-82>

Kobaidze E.G., Padrul M.M.

POLYMORPHISM OF SOME GENES IN PATIENTS WITH CHRONIC ENDOMETRITIS

Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, 614000, Russian Federation

Chronic inflammation of the endometrium is one of the causes of infertility and impaired menstrual function. The issues of the diagnosis and treatment of this disease are often discussed, but remains too unclear. In connection with this, the study of the role of genetic polymorphism in patients with chronic endometritis is topical. The occurrence of polymorphisms in promoter sites of VEGF, ApoE, ESR1, PPARGC1A, MMP9, eNOS genes in patients with chronic endometritis and in practically healthy women were studied. As primers, the DNA portion of the VEGF genes rs2010963 (G634C), ApoE rs429358 (Cys130Arg), ESR1 2228480 (Thr594Thr), PPARGC1A 8192678 (Gly482Ser), MMP9 17576 (Gln279Arg), and eNOS 1799983 (Glu298Asp) were used. To study the polymorphic variants of genes investigated, a real-time polymerase chain reaction was used, the material was sampled by smear extraction from the mucous membrane of the oropharynx. In the analysis, the percentage of homozygotes and heterozygotes, the prevalence of the normal and pathological (minor) allele were counted. Based on the results obtained, it can be assumed that in patients with chronic endometritis polymorphism of genes responsible for angiogenesis, oxidative processes in the body and metabolism is more common. In particular, there was noted a statistically significant predominance of polymorphism in the promoter sites of the eNOS and ESR1 genes in patients with chronic endometritis, which may be indicative of negative genetic associations with impaired fertility; at the same time, the issues of the presence of genetic polymorphism of the genes MMP9, VEGF and ApoE and a lower frequency of somatic and gynecological pathology in a group of practically healthy women require further study.

Keywords: chronic endometritis; gene polymorphism; somatic pathology; practically healthy women.

For citation: Kobaidze E.G., Padrul M.M. Polymorphism of some genes in patients with chronic endometritis. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2018; (2): 77-82 (In Russ.).
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-2-77-82>

For correspondence: Ekaterina G. Kobaidze, MD, PhD, Associate professor of the Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, 614000, Russian Federation. E-mail: eka7i@yahoo.com

Information about author: Kobaidze E.G., <http://orcid.org/0000-0001-5042-1549>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 17.01.2018

Accepted 31.03.2018

Введение

В настоящее время лечение бесплодия является важной проблемой. Причин роста числа инфертильных пар много, в том числе наблюдается увеличение доли маточного фактора нарушения репродукции как одной из плохо поддающейся диагностическому изучению и соответственно лечению причин. Роль хронического эндометрита (ХЭ) в нарушении фертильности как причины невынашивания и неудачных попыток вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) уже не оспаривается, происходят неудачи при имплантации. Хронический эндометрит изучают многие направления медицины – анализируются микробиологические факторы хронического воспаления, морфологические критерии ХЭ, иммунология невынашивания и т. д. Каждое направление вносит свой вклад в понимание нормы и патологии процессов в эндометрии, однако в аспектах диагностики, лечения и прогнозирования ХЭ многое остаётся неясным: отсутствие инфекционного агента при культуральном исследовании проб эндометрия затрудняет определение дальнейшей тактики ведения пациенток с подозрением на ХЭ. Расхождение морфологических критериев ХЭ в образце ткани эндометрия больной у разных морфологов также вызывает вопросы о дальнейшей диагностической и лечебной тактике ведения пациентки и т. д.

В последнее время определённый интерес вызывает транскриптомный анализ как диагностический инструмент в изучении эндометрия. На протяжении многих лет гистологические критерии, установленные ещё R.W. Noyes в 1950 г. [1], считались «золотым стандартом» для оценки эндометрия, однако в настоящее время только определение секреторной трансформации эндометрия [2, 3] не может объяснить причину бесплодия, гистологическая верификация всего лишь фаз менструального цикла не позволяет определить функциональную активность и рецептивность эндометрия. Много лет рецептивность эндометрия изучали с разных точек зрения: описывали разные маркеры её состояния (морфологические и биохимические, молекулярные и клеточные механизмы и т. д.), однако ни один из изучаемых маркеров пока не является общепризнанным диагностическим критерием, так как обладает низким прогностическим значением [4–11].

Необходимость создания более точных и объективных методик исследования эндометрия очевидна, особенно интересным является понимание генетического механизма, лежащего в основе его гистологических изменений. Впервые А.Р. Роннампралам и соавт. [4] предложили использовать транскриптомный анализ для выявления тех аномалий, которые невозможно определить с помощью гистологического исследования эндометрия. Перспективные открытия касаются роли экспрессии генов в формировании бесплодия [6, 12–14], исследователи сосредоточились на поиске разных маркеров рецептивности эндометрия: интегринов, муцинов и цитокинов, моноаминоксидазы и разных генов – *C4BPA*,

CRABP2 [14–20] и др. Многие авторы пишут о роли генов в регуляции функционирования эндометрия (в том числе генов, участвующих в процессе апоптоза). Исследования D. Carson и соавт. [20], L. Kao и соавт. [21], J. Borthwick и соавт. [22], A. Riesewijk и соавт. [23] и S. Mirkin и соавт. [24] показали, что гены *VEGF*, *LIF* могут иметь отношение к процессу имплантации в матке. В другой научной работе [25] J. Horcajadas и соавт. пытались составить список генов, имеющих отношение к рецептивности эндометрия. Было проведено сравнение результатов 3 различных образцов ткани: образцы эндометрия в естественном цикле, в стимулированном цикле и при наличии внутриматочных контрацептивов (ВМС); в процессе данной работы найдено 25 генов, которые могут регулировать период «окна имплантации», кроме этого, полученные результаты показали, что некоторые гены могут находиться в состоянии дисрегуляции при стимуляции овуляции и при наличии ВМС. Выделены гены, которые однозначно отвечают за рецептивность эндометрия, например, гликоделин, *LIF*, α -катенин. В другой работе M. Ruiz-Alonso и соавт. предложили разработанную ими методику «Endometrial Receptivity Array (ERA)» – транскриптомный анализ эндометрия во всех фазах менструального цикла; методика также была описана в работе P. Diaz-Gimeno и его коллег [26]. Суть её в том, что имеется совокупность 238 генов, имеющих разную экспрессию в разных фазах менструального цикла; 134 гена могут быть маркерами рецептивной восприимчивости эндометрия. Надо отметить, что транскриптомные технологии достаточно сложны для классификации изменений в ткани эндометрия в различные фазы менструального цикла, дорогостоящи и пока трудновоспроизводимы (для их выполнения нужен обученный персонал).

Наше внимание привлекли особенности полиморфизма генов *VEGF rs2010963* (фактор роста эндотелия сосудов), *NO-синтазы 179998 (eNOS)*, *ApoE rs429358* (ген аполипопротеина E), *ESR12228480* (ген рецептора эстрогена 1), *MMP9-17576* (металлопротеиназа), *PPARGC1A 8192678* (1- α -коактиватор гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом) и их экспрессии у больных с ХЭ и у практически здоровых женщин. По мнению одних авторов, сниженная экспрессия ангиогенных факторов – фактора роста эндотелия сосудов *VEGF* – может быть причиной бесплодия, возможно, из-за дефектного фетального и плацентарного ангиогенеза [27]; полиморфизм *PPARGC1A* опосредованно может приводить к изменению секреции инсулина (в нормальной экспрессии – повышает) и катаболических воздействий на жировую массу, а также подавлять (в нормальной экспрессии – стимулирует) образование митохондрий и окислительные процессы, нарушать регуляцию глюконеогенеза и транспорта глюкозы в клетку [28]; молекулы NO непрерывно продуцируются ферментативным путём в организме человека, участвуя в основных процессах клеточного метаболизма [29]; *MMP9* как полифункциональные белки

участвуют в механизмах ангиогенеза и апоптоза [30]; *ApoE* играет важную роль при захвате холестерина и в стероидогенезе, его генетическая изменчивость может быть связана и с нарушением репродуктивной функции; изменчивость генов эстрогеновых рецепторов *ESR* может привести к бесплодию [31, 32].

Цель исследования – изучить встречаемость полиморфизмов в промоторных участках генов *VEGF rs2010963*, *ApoE rs429358*, *ESR1 2228480*, *PPARGC1A 8192678*, *MMP9 17576* и *eNOS 1799983* у женщин с хроническим эндометритом и сравнить с показателями практически здоровых женщин.

Материал и методы

Проведённое исследование имело характер клинического, аналитического, проспективного анализа. Обследованы 75 женщин репродуктивного возраста, из них сформированы 2 группы: 1-ю составили практически здоровые женщины ($n = 33$), обратившиеся с целью подбора контрацептивных средств, во 2-ю группу вошли пациентки с хроническим эндометритом ($n = 42$) (диагноз верифицирован путём морфологического исследования). Критериями включения женщин в исследование было отсутствие острой или обострения хронической соматической патологии, а также признаков обострения хронической воспалительной патологии органов малого таза (хронического сальпингита, оофорита, эндометрита, цервицита, вагинита). Комплексное обследование пациенток включало: общее клиническое и гинекологическое обследование, анализ общеклинических лабораторных показателей, статистические методы. В качестве праймеров использовали участок ДНК генов *VEGF rs2010963 (G634C)*, *ApoE rs429358 (Cys130Arg)*, *ESR1 2228480 (Thr594Thr)*, *PPARGC1A 8192678 (Gly482Ser)*, *MMP9 17576 (Gln279Arg)* и *eNOS 1799983 (Glu298Asp)*. Для исследования полиморфных вариантов изучаемых генов применяли методику полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, при анализе подсчитывали процент гомозигот и гетерозигот. Забор материала для ПЦР проводили методом взятия мазков со слизистой оболочки ротоглотки. Для определения генотипа человека применялся метод аллельной дискриминации, когда различия между гетерозиготами, гомозиготами дикого и минорного вариантов устанавливали по различиям в протекании реакций амплификации соответствующих праймеров. Возможных вариантов состояния гена было два: гомозиготное – в случае, когда одно из значений порогового цикла не определяется (ниже пороговой линии), и гетерозиготное – в случае, когда получено два значения пороговых циклов и по этим каналам построены параболы кривые флуоресценции [33]. В зависимости от того, накопление какого продукта амплификации происходило в реакции, устанавливалось гомозиготное нормальное или минорное состояние гена. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России

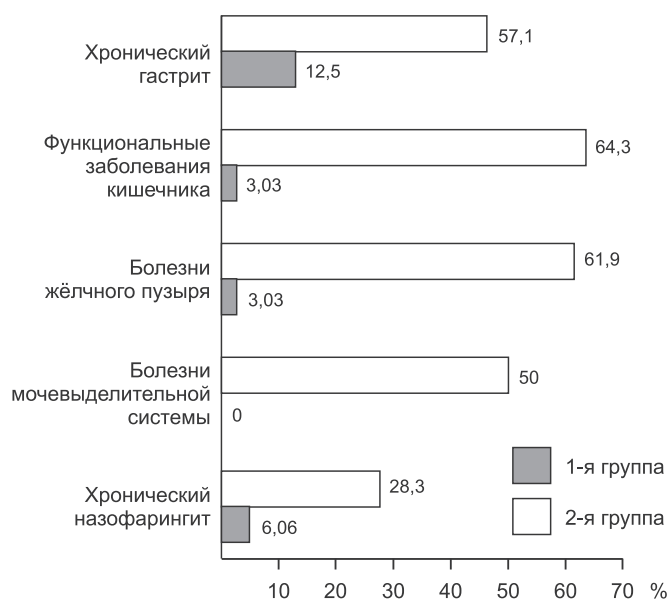
(протокол № 6 от 26.05.2016 г.), все пациенты подписали информированное согласие. В данном исследовании отсутствовал конфликт интересов и не было дополнительных источников финансирования, которые могли бы повлиять на его исход. Для анализа взаимосвязей между частотами встречаемости признака в группе использовали критерий χ^2 , результаты рассчитывали в виде оценки доли признака (Q) с 95% доверительным интервалом $Q \pm q$, анализ межгрупповых различий по частотам встречаемости признаков также выполнен с применением критерия χ^2 , отношения шансов (ОШ) с доверительным интервалом (ДИ) 95%.

Результаты и обсуждение

Средний возраст женщин составил в 1-й группе $30,90 \pm 7,09$ года, во 2-й – $34,11 \pm 4,79$ года. В 1-й группе 10 ($30,3 \pm 16,3\%$) женщин имели избыточную массу (по индексу массы тела) и ожирение 1-й степени ($\chi^2 = 9,55$; $p = 0,002$), во 2-й группе – 13 женщин с нарушением жирового обмена ($30,95 \pm 14,41\%$) ($\chi^2 = 13,11$; $p < 0,001$). Между группами практически здоровых и больных женщин обнаружены статистически незначимые различия частот встречаемости таких признаков, как нарушение веса ($\chi^2 = 0,037$; $p = 0,848$, ОШ 1,031; 95% ДИ 0,38–2,77) и хронический панкреатит ($\chi^2 = 1,861$; $p = 0,172$; ОШ 3,125; 95% ДИ 0,78–12,46). При сравнении пациенток 1-й и 2-й группы выявлены статистически значимые различия между частотами встречаемости таких заболеваний, как хронический гастрит – в 1-й группе болели $12 \pm 11,92\%$, во 2-й группе – $57,14 \pm 15,42\%$ ($\chi^2 = 13,550$; $p = 0,001$; ОШ 9,333; 95% ДИ 2,78–31,39); функциональные заболевания кишечника – в 1-й группе болели $3,03 \pm 6,08\%$, во 2-й группе – $64,29 \pm 14,93\%$ ($\chi^2 = 27,078$; $p = 0,001$; ОШ 57,600; 95% ДИ 7,14–464,79); болезни жёлчного пузыря – в 1-й группе $3,03 \pm 6,08\%$, во 2-й группе – $61,9 \pm 15,1\%$ ($\chi^2 = 25,305$; $p = 0,001$; ОШ 52,000; 95% ДИ 6,46–418,55); болезни мочевыделительной системы – в 1-й группе не отмечено, во 2-й группе – $50 \pm 15,58\%$ ($\chi^2 = 12,237$; $p = 0,001$); хронический назофарингит – в 1-й группе у $6,06 \pm 8,46\%$, во 2-й группе – $28,27 \pm 14,08\%$ ($\chi^2 = 4,774$; $p = 0,029$; ОШ 6,200; 95% ДИ 1,28–30,07). Надо отметить, что указанные заболевания значительно чаще отмечались у пациенток с ХЭ. Сравнительная характеристика частоты описанных выше патологий отражена на рисунке.

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза показал, что имеются статистически значимые различия между частотой встречаемости медицинского аборта, хронического аднексита и сальпингита, хронического цервицита, неразвивающейся беременности в анамнезе и бесплодия – эти показатели выше у женщин с ХЭ (табл. 1).

При анализе внутригрупповых различий по полиморфизму в изучаемых промоторных участках генов обнаружено, что в группе практически здоровых женщин (1-я группа) распространён полиморфизм генов: *MMP9 17576 (Gln279Arg)* – гомозиготный вариант по-



Статистически значимые отличия частоты соматической патологии между группами пациенток, %.

лиморфизма отмечен у 4 (12,1%) женщин, гетерозиготный – у 14 (42,4%) ($p < 0,001$); *VEGF rs2010963(G634C)* – гетерозиготный вариант полиморфизма отмечен у 13 (39,4%) обследуемых ($p < 0,001$); *ApoE rs429358 (Cys130Arg)* – гетерозиготный вариант полиморфизма – у 11 (33,3%), и патологический гомозиготный – у 1 (3,03%) пациентки ($p < 0,003$); гетерозиготный вариант полиморфизма *PPARGC1A 8192678(Gly482Ser)* выявлен у 11 (33,3%) женщин, патологический гомозиготный – у 3 (9,09%) ($p < 0,001$); гетерозиготный вариант полиморфизма *eNOS 179998(Glu298Asp)* отмечен у 6 (18,2%) женщин, патологический гомозиготный – у 3 (9,1%) ($p = 0,036$); полиморфизм гена *ESR1 2228480(Thr594Thr)* (гетерозиготный вариант) выявлен только у 1 (3,03%) пациентки.

При анализе внутригрупповых различий по полиморфизму генов в группе больных с ХЭ (2-я группа) обращает на себя внимание значимое распространение полиморфизма *MMP9 17576(Gln279Arg)* – носителями патологической гомозиготы были 8 (19%) женщин и

гетерозиготного полиморфизма – 21 (50%) пациентка ($p < 0,001$); *VEGF rs2010963(G634C)* – патологический гомозиготный вариант отмечен у 5 (11,9%) пациенток, гетерозиготный – у 13 (30,9%) больных ($p < 0,001$); *ApoE rs429358(Cys130Arg)* – гетерозиготный вариант полиморфизма гена выявлен у 21 (50%) пациентки, патологический гомозиготный – у 2 (4,8%) женщин ($p < 0,001$); *ESR1 2228480 (Thr594Thr)* – носителем патологической гомозиготы была 1 (2,38%) пациентка, гетерозиготного варианта – 9 (21,4%) больных ($p < 0,001$); *eNOS 179998 (Glu298Asp)* – патологический гомозиготный вариант полиморфизма отмечен у 3 (7,1%) и гетерозиготный – у 23 (54,8%) больных ($p < 0,001$); гетерозиготный вариант полиморфизма *PPARGC1A 8192678 (Gly482Ser)* имелся у 12 ($28,6 \pm 14\%$) пациенток, патологический гомозиготный – у 5 ($11,9 \pm 10,0\%$) больных ($p < 0,001$). Данные распределения частот гетерозиготного и гомозиготного генотипа, нормальной и патологической аллели в группах отражены в табл. 2.

При сравнении группы практически здоровых женщин и больных с ХЭ выявлены статистически значимые различия между частотами встречаемости признаков полиморфизма гена *eNOS 179998(Glu298As)* и *ESR1 2228480(Thr594Thr)*: в группе с ХЭ 26 (61,9%) больных имели патологический гомозиготный или гетерозиготный вариант полиморфизма *eNOS 179998(Glu298Asp)*, в группе практически здоровых пациенток выявлено только 9 (27,3%) таких случаев ($\chi^2 = 7,568$; $p = 0,006$; ОШ 4,333; 95% ДИ 1,61–11,63); патологические изменения по полиморфизму гена *ESR1 2228480(Thr594Thr)* в группе с ХЭ выявлены у 10 (23,8%) больных, а в группе практически здоровых – только у 1 (3,03%) пациентки ($\chi^2 = 4,823$; $p = 0,028$; ОШ 10,0; 95% ДИ 1,21–82,75). Распространённость патологической гомозиготы по гену *eNOS 179998(Glu298Asp)* в группах больных с ХЭ и практически здоровых составила 7,5 и 9,1% соответственно, однако распространённость мутантного аллеля Т в них составила 34,5 и 18,2% ($p = 0,001$). Распространённость патологического гомозиготного полиморфизма гена *ESR1 2228480(Thr594Thr)* в группе с ХЭ отмечена у 2,4% пациенток, в группе практически

Таблица 1

Статистически значимые различия в акушерско-гинекологическом анамнезе между группами пациенток

Признак	1-я группа, % (n = 33)	2-я группа, % (n = 42)	χ^2	p	ОШ	95% ДИ
Бесплодие	0	57,14 ± 15,4	15,584	0,001*	416,000	41,25–415,12
Медицинский аборт	24,24 ± 15,20	54,76 ± 15,5	5,896	0,015*	3,783	1,39–10,3
Выкидыш	15,15 ± 12,70	26,19 ± 13,70	0,765	0,382	1,987	0,61–6,43
Неразвивающаяся беременность	0	26,19 ± 13,70	4,252	0,039*	–	–
Нарушения менструальной функции	0	69,05 ± 14,40	22,517	0,001*	–	–
Хронический сальпингит	0	40,48 ± 15,30	8,527	0,003*	–	–
Хронический аднексит	0	40,48 ± 15,30	8,527	0,003*	–	–
Хронический цервицит	0	47,62 ± 15,50	11,234	0,001*	–	–

Примечание. * – при сравнении группы здоровых женщин и группы больных с ХЭ различия между частотами встречаемости признака статистически значимы.

Таблица 2

Распределение частот гетерозиготного, гомозиготного генотипа, нормальной и патологической аллели у обследуемых пациенток

Поли-морфизм	Генотип	1-я группа, % (n = 33)	2-я группа, % (n = 42)
VEGF rs2010963 G634C	G/G***	60,6 ± 17,3	57,1 ± 15,4
	G/C**	39,4 ± 17,3	30,9 ± 14,4
	C/C*	0	11,9 ± 10,1
	G****	80,3	72,6
	C*****	19,7	27,4
eNOS 179998 Glu298Asp	G/G***	72,7 ± 15,8	38,1 ± 15,1
	G/T**	18,2 ± 13,7	54,8 ± 15,5
	T/T*	9,09 ± 10,2	7,14 ± 8,00
	G****	81,8	65,5
	T*****	18,2	34,5
ESR1 2228480 Thr594Thr	G/G***	96,97 ± 6,08	76,0 ± 13,2
	G/A**	3,03 ± 6,08	21,4 ± 12,8
	A/A*	0	2,38 ± 4,80
	G****	98,5	86,9
	A*****	1,5	13,1
PPARGC1A 8192678 Gly482Ser	C/T***	57,6 ± 17,5	59,5 ± 15,1
	T/C**	33,3 ± 16,7	28,7 ± 13,0
	C/C*	9,0 ± 10,0	11,9 ± 10,0
	C****	74,2	73,8
	C*****	25,8	26,2
MMP9 17576 Gln279Arg	A/A***	45,5 ± 17,7	30,9 ± 14,4
	A/G**	42,4 ± 17,5	50,0 ± 15,6
	G/G*	12,1 ± 11,6	19,1 ± 12,2
	A****	66,7	56
	G*****	33,3	44
ApoE rs429358 Cys130Arg	T/T***	63,6 ± 17,1	45,0 ± 15,5
	T/C**	33,3 ± 16,7	50,0 ± 15,6*
	C/C*	3,03 ± 6,10	4,76 ± 6,60
	T****	80,3	70,2
	C*****	19,7	29,8

Примечание. * – патологическая гомозигота; ** – гетерозигота; *** – нормальная гомозигота; **** – нормальный аллель; ***** – патологический аллель (минорный).

здоровых женщин – 0%, однако распространённость мутантного аллеля А в них составила 13,1 и 1,5% соответственно ($p = 0,001$). Статистически группы не различались по следующим признакам: полиморфизм гена *VEGFA* (разные варианты патологических изменений) имелся у 13 (39,4%) практически здоровых женщин и у 18 (42,9%) больных с ХЭ ($\chi^2 = 0,004$; $p = 0,947$; ОШ 1,154; 95% ДИ 0,46–2,92), полиморфизм гена *PPARGC1A* обнаружен у 14 (42,4%) больных с ХЭ и у 17 (40,4%) практически здоровых женщин ($\chi^2 = 0,004$; $p = 0,947$; ОШ 0,923; 95% ДИ 0,37–2,33), полиморфизм гена *MMP9*

(разные варианты патологических изменений) выявлен в группе с ХЭ у 18 (54,5%) больных и у 29 (69,0%) практически здоровых пациенток ($\chi^2 = 1,099$; $p = 0,294$; ОШ 1,859; 95% ДИ 0,72–4,79), полиморфизм гена *ApoE* – у 12 (36,6%) практически здоровых и у 23 (54,7%) больных с ХЭ ($\chi^2 = 1,828$; $p = 0,176$; ОШ 2,118; 95% ДИ 0,83–5,39).

Заключение

При сравнении результатов обследования практически здоровых женщин и больных с ХЭ выявлены статистически значимые различия между частотой встречаемости не только гинекологической, но и хронической соматической патологии – женщины с ХЭ болеют чаще. На основании полученных результатов можно предположить, что у пациенток с хроническим эндометритом чаще встречается полиморфизм генов, отвечающих за ангиогенез, окислительные процессы в организме и метаболизм. В частности, отметим статистически значимое преобладание полиморфизма в промоторных участках генов *eNOS* и *ESR1* у больных с ХЭ, что предположительно может свидетельствовать о негативных генетических ассоциациях с нарушением фертильности, хотя данный вопрос требует дальнейшего изучения. Также у пациенток с ХЭ обнаружены патологические ассоциации в экспрессии генов локусов *ApoE*, *PPARGC1A*, *MMP9*, *VEGF*, что, возможно, имеет отношение к сочетанному эффекту влияния на формирование разных патологических изменений в организме.

Заслуживает внимания обнаружение полиморфизма генов *MMP9*, *VEGF*, *PPARGC1A* и *ApoE* у женщин, не болеющих ХЭ; вопросы наличия у группы практически здоровых женщин генетического полиморфизма генов *MMP9*, *VEGF* и *ApoE* и более низкой частоты соматической и гинекологической патологии требуют дальнейшего изучения.

В перспективе изучение маркирования чувствительных генетических показателей может быть основой создания критериев комплексной оценки формирования соматической и гинекологической патологии у женщин в условиях воздействия дополнительного негативного фактора (механического, инфекционного, лекарственных препаратов, экпатогенов и т. д.).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1–29, 31, 32
с м. REFERENCES)

- Шевченко А.В., Коненков В.И., Прокофьев В.Ф., Покушалов Е.А. Анализ комбинаций генотипов в полиморфных точках промоторных участков генов трёх матричных металлопротеиназ (MMP) и гена фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) у пациентов, перенёвших острый инфаркт миокарда. *Терапевтический архив*. 2014; 86(4): 19–24.
- Перечень маркеров генного полиморфизма, отвечающих за особенность мутагенной активности техногенных химических факторов. Методические рекомендации МР 4.2.0075-13 от 20.08.2013. Зайцева Н.В., Долгих О.В., Кривцов А.В., Диано-

ва Д.Г., Ланин Д.В., Лыхина Т.С. и др., ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Богун А.Г., ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии». М.; 2013.

REFERENCES

- Noyes R.W., Hertig A.T., Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Fertil. and Steril.* 1950; 1: 3-25.
- Diedrich K., Fauser B.C., Devroey P., Griesinger G., Evian Annual Reproduction (EVAR) Workshop Group. The role of the endometrium and embryo in human implantation. *Hum. Reprod. Update.* 2007; 13(4): 365-77.
- Talbi S., Hamilton A.E., Vo K.C., Tulac S., Overgaard M.T., Dosiou C. et al. Molecular phenotyping of human endometrium distinguishes menstrual cycle phases and underlying biological processes in normo-ovulatory women. *Endocrinology.* 2006; 147: 1097-121.
- Ponnampalam A.P., Weston G.C., Trajstman A.C., Susil B., Rogers P.A. Molecular classification of human endometrial cycle stages by transcriptional profiling. *Mol. Hum. Reprod.* 2004; 10: 879-93.
- Sharkey A.M., Smith S.K. The endometrium as a cause of implantation failure. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2003; 17: 289-307.
- Coutifaris C., Myers E.R., Guzick D.S., Diamond M.P., Carson S.A., Legro R.S. et al. NICHD National Cooperative Reproductive Medicine Network. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertil. and Steril.* 2004; 82: 1264-72.
- Lessey B.A. Assessment of endometrial receptivity. *Fertil. and Steril.* 2011; 96:522-9.
- Aghajanova L., Hamilton A.E., Giudice L.C. Uterine receptivity to human embryonic implantation: histology, biomarkers, and transcriptomics. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2008; 19: 204-11.
- Haouzi D., Dechaud H., Assou S., De Vos J., Hamamah S. Insights into human endometrial receptivity from transcriptomic and proteomic data. *Reprod. Biomed. Online.* 2011; <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.09.009>.
- Martin J., Dominguez F., Avila S., Castrillo J.L., Remohi J., Pellicer A., Simon C. Human endometrial receptivity: gene regulation. *J. Reprod. Immunol.* 2002; (55): 131-9.
- Margalioth E.J., Ben-Chetrit A., Gal M., Eldar-Geva T. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. *Hum. Reprod.* 2006; 21: 3036-43.
- Bersinger N.A., Wunder D.M., Birkhauser M.H., Mueller M.D. Gene expression in cultured endometrium from women with different outcomes following IVF. *Mol. Hum. Reprod.* 2008; 14: 475-84.
- Kao L.C., Germeyer A., Tulac S., Lobo S., Yang J.P., Taylor R.N. et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology.* 2003; 144: 2870-81.
- Hynes R.O. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell.* 1992; 69: 11-25.
- Lessey B.A., Damjanovich L., Coutifaris C., Castelbaum A., Albel-da S.M., Buck C.A. Integrin adhesion molecules in the human endometrium. Correlation with the normal and abnormal menstrual cycle. *J. Clin. Invest.* 1992; 90: 188-95.
- Meseguer M., Aplin J.D., Caballero-Campo P., O'Connor J.E., Martin J.C., Remohi J. et al. Human endometrial mucin MUC1 is up-regulated by progesterone and down-regulated in vitro by the human blastocyst. *Biol. Reprod.* 2001; 64: 590-601.
- Tabibzadeh S., Sun X.Z. Cytokine expression in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Hum. Reprod.* 1992; 7: 1214-21.
- Henriquez S., Tapia A., Quezada M., Vargas M., Cardenas H., Rios M. et al. Deficient expression of monoamine oxidase A in the endometrium is associated with implantation failure in women participating as recipients in oocyte donation. *Mol. Hum. Reprod.* 2006; 12: 749-54.
- Lee J., Oh J., Choi E., Park I., Han C., Kim do H., Choi B.C., Kim J.W., Cho C. Differentially expressed genes implicated in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007; 39: 2265-77.
- Carson D.D., Lagow E., Thathiah A., Al-Shami R., Farach-Carson M.C., Vernon M. et al. Changes in gene expression during the early to mid-luteal (receptive phase) transition in human endometrium detected by high-density microarray screening. *Mol. Hum. Reprod.* 2002; 8: 871-9.
- Kao L.C., Tulac S., Lobo S., Imani B., Yang J.P., Germeyer A. et al. Global gene profiling in human endometrium during the window of implantation. *Endocrinology.* 2002; 143: 2119-38.
- Borthwick J.M., Charnock-Jones D.S., Tom B.D., Hull M.L., Teirney R., Phillips S.C., Smith S.K. Determination of the transcript profile of human endometrium. *Mol. Hum. Reprod.* 2003; 9: 19-33.
- Riesewijk A., Martin J., van Os R., Horcajadas J.A., Polman J., Pellicer A. Gene expression profiling of human endometrial receptivity on days LH+2 versus LH+7 by microarray technology. *Mol. Hum. Reprod.* 2003; 9: 253-64.
- Mirkin S., Arslan M., Churikov D., Corica A., Diaz J.I., Williams S. et al. In search of candidate genes critically expressed in the human endometrium during the window of implantation. *Hum. Reprod.* 2005; 20: 2104-17.
- Horcajadas J.A., Pellicer A., Simon C. Wide genomic analysis of human endometrial receptivity: new times, new opportunities. *Hum. Reprod. Update.* 2007; 13: 77-86.
- Diaz-Gimeno P., Horcajadas J.A., Martinez-Conejero J.A., Esteban F.J., Alama P., Pellicer A., Simon C. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature. *Fertil. and Steril.* 2011; 95: 50-60 (60.e1-15).
- Bagheri A., Kumar P., Kamath A., Rao P. Association of angiogenic cytokines (VEGF-A and VEGF-C) and clinical characteristic in women with unexplained recurrent miscarriage. *Bratisl. Lek. Listy.* 2017; 118(5): 258-64.
- Mirzaei K., Hossein-Nezhad A., Emamgholipour S., Ansari H., Khosrofar M., Tootee A., Alatab S. An exonic peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-16 variation may mediate the resting energy expenditure through a potential regulatory role on important gene expression in this pathway. *J. Nutrigenet. Nutrigenomics.* 2012; 5(2): 59-71.
- Ignarro L.J. Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. *Pharmacol. Toxicol.* 1990; 67: 1-7.
- Shevchenko A.V., Kononkov V.I., Prokof'yev V.F., Pokushalov E.A. Analysis of combinations of genotypes at the polymorphic points of the promoter sites of the genes of three matrix metalloproteinases (MMP) and the VEGF gene in patients with acute myocardial infarction. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2014; 86 (4): 19-24. (in Russian)
- Corbo R.M., Ulizzi L., Piombo L., Scacchi R. Study on a possible effect of four longevity candidate genes (ACE, PON1, PPAR- γ , and APOE) on human fertility. *Biogerontology.* 2008; 9(5): 317-23.
- Paskulin D.D., Cunha-Filho J.S., Paskulin L.D., Souza C.A.B., Ashton-Prolla P. ESR1 rs9340799 is associated with endometriosis-related infertility and *in vitro* fertilization failure. *Disease Markers.* 2013; 35(6): 907-13.
- The list of markers of gene polymorphism, responsible for the features of mutagenic activity of technogenic chemical factors. Methodical recommendations MP 4.2.0075-13 from 08/20/2013. [Perechen' markerov gennogo polimorfizma, otvechayushchikh za osobennosti mutagennoy aktivnosti tekhnogennykh khimicheskikh faktorov. Metodicheskiye rekomendatsii MR 4.2.0075-13 ot 20.08.2013].* Zaytseva N.V., Dolgikh O.V., Krivtsov A.V., Dianova D.G., Lanin D.V., Lykhina T.S. et al., FBUN «Federal'nyy nauchnyy tsentr mediko-profilakticheskikh tekhnologiy upravleniya riskami zdorov'yu naseleniya» Federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ey i blagopoluchiya cheloveka; Bogun A.G., FBUN «Gosudarstvennyy nauchnyy tsentr prikladnoy mikrobiologii i biotekhnologii». Moscow; 2013. (in Russian)

Поступила 17.01.2018

Принята к печати 31.03.2018