

УДК 618.14-002.2:575.113

DOI: 10.17816/pmj38425-35

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В АНГИОГЕНЕЗЕ И В МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ, ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

*Е.Г. Кобаидзе**Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия*

STUDY OF GENES INVOLVED IN ANGIOGENESIS AND METABOLIC PROCESSES OF PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH CHRONIC ENDOMETRITIS

*Е.Г. Kobaidze**E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation*

Цель. Изучали полиморфизмы генов, участвующих в ангиогенезе, в обменных процессах; оценивали уровень лимфоцитов у больных хроническим эндометритом и практически здоровых женщин репродуктивного периода.

Материалы и методы. Обследовано 86 пациенток. Для исследования в качестве праймеров использовали участки ДНК генов eNOS 1799983 (Glu298Asp), PPARA (G2528C), ApoE rs429358(Cys130Arg), MTHFR (C677T, A1298C), выполнена оценка лимфоцитов крови (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD95⁺).

Результаты. Получены статистически значимые различия по гинекологической и хронической соматической патологии у пациенток с хроническим эндометритом, они чаще, чем практический здоровые женщины, имели полиморфизм генов ApoE rs429358, eNOS1799983, PPARA(G2528C); больные хроническим эндометритом чаще имели дисрегуляцию иммунной системы в виде недостаточности клеточного эффекторного звена иммунитета и изменения гена PPARA, ApoE, eNOS. Обращало на себя внимание, что при полученных связях полиморфных генов и клинических проявлений у больных с хроническим эндометритом, в частности при неразвивающейся беременности в анамнезе, чаще выявлялся полиморфизм гена ApoE, при аномальных маточных кровотечениях – полиморфизм PPARA, при хронической воспалительной патологии желчного пузыря – полиморфизм гена MTHFR.

Выводы. Установлено преобладание полиморфизма генов eNOS 1799983(Glu298Asp), PPARA (G2528C), ApoE rs429358(Cys130Arg), MTHFR (C677T, A1298C) у больных хроническим воспалением

© Кобаидзе Е.Г., 2021
тел.: +79127837077
e-mail: eka7i@yahoo.com

[Кобаидзе Е.Г. – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1].

© Kobaidze E.G., 2021
tel. +79127837077;
e-mail: eka7i@yahoo.com

[Kobaidze E.G. – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 1].

эндометрия по сравнению с практически здоровыми участницами исследования. Выявлены недостаточность клеточного эффекторного звена иммунитета у преобладающей части пациенток с хроническим эндометритом и ассоциация с аллелью С генотипа G/C и C/C гена PPARA 4253778, с аллелью С генотипа G/C и C/C гена ApoE42935, с аллелью С генотипа G/C и C/C гена eNOS 1799983 и генотипа G/C гена MTHFR (C677T, A1298C).

Ключевые слова. Хронический эндометрит, полиморфизм генов, лимфоциты.

Objective. To study the polymorphisms of the genes involved in angiogenesis and in metabolic processes, to assess the level of lymphocytes in patients with chronic endometritis and practically healthy women of reproductive period.

Materials and methods. 86 patients were examined; DNA regions of the genes eNOS 1799983 (Glu298Asp), PPARA (G2528C), ApoE rs429358 (Cys130Arg), MTHFR (C677T, A1298C) were used as primers; blood lymphocytes (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD95⁺) were assessed.

Results. Statistically significant differences in gynecological and chronic somatic pathology were obtained in patients with chronic endometritis; they more often than practically healthy women had polymorphisms of the genes ApoE rs429358, eNOS1799983, PPARA (G2528C); patients with chronic endometritis more often had dysregulation of the immune system in the form of insufficiency of the cellular effector link of immunity and changes in the PPARA, ApoE, eNOS gene. Attention was drawn to the obtained relationships of polymorphic genes and clinical manifestations in patients with chronic endometritis, in particular, with a history of non-developing pregnancy in anamnesis, there was more often detected polymorphism of the ApoE gene, with abnormal uterine bleeding – polymorphism of PPARA, with chronic inflammatory pathology of the gallbladder – polymorphism of the MTHFR gene.

Conclusions. The prevalence of polymorphism of the genes eNOS 1799983 (Glu298Asp), PPARA (G2528C), ApoE rs429358 (Cys130Arg), MTHFR (C677T, A1298C) was obtained in patients with chronic endometrial inflammation compared with practically healthy participants in the study. Insufficiency of the cellular effector link of immunity was revealed in the majority of patients with ChE and an association with allele C genotypes G/C and C/C of PPARA 4253778 gene, with allele C genotypes G/C and C/C of ApoE42935 gene, with allele C genotypes G/C and C/C of eNOS 1799983 gene and G/C genotype of MTHFR gene (C677T, A1298C).

Keywords. Chronic endometritis, gene polymorphism, lymphocytes.

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня в разных направлениях медицины активно обсуждается рост заболеваний с хроническим течением. Здоровье детей пациенток с наличием эндогенных очагов воспалительной патологии органов репродуктивной системы вызывает много споров у врачей (гинекологов, педиатров, терапевтов). В связи с этим заслуживают внимание вопросы предгравидарной подготовки, в том числе больных хроническим эндометритом (ХЭ) [1, 2].

Хронический неспецифический эндометрит относится к болезням множествен-

ной этиологии; дискуссионны, активно изучаются патогенетические механизмы этого заболевания, роль персистирующей бактериально-вирусной инфекции, процесс аберрантности локального микроокружения эндометрия, несостоятельность иммунных процессов, роль генов в патогенезе болезни и т.д. Имеются точки зрения, что продолжающаяся антигенная стимуляция иммунной системы (может быть, и собственной микробиотой), экспрессия ряда провоспалительных факторов (клеточного и гуморального звена), изменение активности макрофагов, иммуноглобулинов и иммунных комплексов,

длительно циркулирующих в организме, дисбаланс цитокинов, изменение ряда генов и т.д. поддерживают хроническое воспаление в матке [1–4].

Исследований по проблеме ХЭ как в России, так и за рубежом много. В свете разнонаправленного анализа данного заболевания вызывает интерес роль генных полиморфизмов у таких больных. Здоровье в большей части ассоциировано с функциональной полноценностью и слаженным действием разных систем организма (иммунной, гормональной и т.д.). Геном человека содержит много полиморфных нуклеотидов, экспрессия кодируемого белка проявляется в зависимости от варианта изменения последовательности SNPs (single nucleotide polymorphism), и нет в популяции людей, абсолютно совпадающих фенотипически и генотипически, поэтому представляется актуальным исследование генов у пациенток с такой трудно поддающейся лечению патологией в гинекологии, как ХЭ [5, 6]. Изменение одного гена вряд ли оказывает значимое патологическое влияние на формирование и течение ХЭ как болезни, конечный эффект, скорее всего, зависит от взаимодействия группы генов и их влияния на патогенез в целом.

Научных исследований, касающихся влияния оксида азота на патогенез акушерско-гинекологических осложнений, немного, изучается роль гена eNOs при репродуктивных нарушениях: в частности, у больных с выкидышами в анамнезе определяли полиморфизм гена eNO и VEGF [7–9]. Исследовался ген аполиipoproteина E (ApoE) в аспекте нарушения обмена липидов у больных, захвата холестерина и в процессах стероидогенеза с позиции нарушения антиоксидантной активности в клетке и метаболизма клеточной мембраны, полиморфизм генов

eNOS, ApoE, MTHFR у больных с репродуктивными нарушениями [10–13]. Вызывает интерес роль ApoE при воспалительных процессах – его влияние на функцию циркулирующих макрофагов в очаге воспалительного процесса, на активность Th1 и цитокинов [13–15]. Был исследован полиморфизм гена PPARA у больных с нарушением фертильности, получены связи наличия аллели Pro72 у пациенток с привычной потерей беременности в анамнезе, однако в другой работе такая связь не была выявлена, что подчёркивает важность дальнейших исследований этого гена у пациенток с акушерско-гинекологической патологией [16, 17].

Резюмируя вышеизложенное, отметим, что исследование генов и их ассоциации у больных ХЭ актуально, полученные результаты дадут возможность расширить, может быть, под другим ракурсом рассмотреть некоторые части патогенетического механизма хронического эндометрита.

Цель работы – исследование лимфоцитов периферической крови и генов, участвующих в ангиогенезе, в метаболических процессах у больных хроническим эндометритом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование проведено ретро- и проспективно на базе кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ. Для сравнения были сформированы две группы: I группа ($n = 33$) – практически здоровые женщины, II группа ($n = 53$) – пациентки, имеющие морфологически верифицированный хронический эндометрит в анамнезе. Критериями исключения из исследования были: возраст

младше 18 и старше 45 лет, сопутствующие патологии в анамнезе, требующие приема лекарственных препаратов на момент участия (для пациенток всех групп). Выполнено комплексное обследование всех участниц исследования. С применением метода иммуноцитохимии проведена оценка клеточного состава ряда лимфоцитов периферической крови, в частности CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD95⁺. Генотип определяли с помощью метода аллельной дискриминации, различия гетерозиготного и гомозиготного вариантов выявляли по характеру реакций амплификации соответствующих праймеров. Материалом для исследования служил мазок со слизистой оболочки ротоглотки. Исследование полиморфизма четырех генов проведено с использованием полимеразной цепной реакции в реальном времени. В качестве праймеров использовали участки ДНК генов eNOS 1799983(Glu298Asp), ApoE rs429358(Cys130Arg), PPARA (G2528C), MTHFR (C677T,A1298C), выполнено определение процентного соотношения гомозиготных и гетерозиготных результатов. Все стадии исследования соответствуют законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, все участники также подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для статистического анализа применялись пакеты прикладных программ Microsoft Excel (2010), StatSoft Statistica 6.0 (StatSoft, США), SPSS Statistics, версия 22.0 (IBM Microsoft, США). Количественные параметры по группам представлены в виде средних значений, медианы (*Me*) и процентильного интервала (25–75), для сравнения групп использовались непараметрические методы (тест Манна – Уитни), для анализа взаимосвязей между частотой признаков и межгрупповых различий

применяли критерий χ^2 , результаты представлены с 95%-ным доверительным интервалом ($Q \pm q$), рассчитывали отношения шансов (ОШ) и отношения рисков (ОР) с доверительным интервалом (ДИ) 95 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначально проведен сравнительный анализ клинических данных пациенток, участвующих в исследовании. Средний возраст участниц соответствовал $30,9 \pm 2,1$ г. в I группе и $33,5 \pm 1,8$ г. – во II. Получены следующие особенности акушерско-гинекологического анамнеза в группах: выявлена высокая частота медицинских аборт у женщин как в I, так и во II группах – $24,24 \pm 15$ и $56,6 \pm 13,6$ % соответственно ($\chi^2 = 7,37$; $p = 0,007$; ОШ 4,07; ДИ 95 % 1,55; 10,6). Неудачные исходы беременности в виде неразвивающейся беременности имели место только у больных II группы – $24,5 \pm 11,8$ % случаев ($\chi^2 = 3,68$; $p = 0,05$); выкидыши зафиксированы у $15,15 \pm 12$ % пациенток с ХЭ и у $26,4 \pm 12,1$ % в I группе ($\chi^2 = 0,03$; $p = 0,33$; ОШ 2,01; ДИ 95 % 0,65; 6,23). Нарушение фертильности (как первичная, так вторичная форма бесплодия) выявлено только у $56,6 \pm 13,6$ % пациенток II группы – с ХЭ ($\chi^2 = 15,7$; $p = 0,001$); роды в I группе имели $33,33 \pm 16$ % женщин, во II – $37,8 \pm 13,4$ % ($\chi^2 = 0,86$; $p = 0,03$; ОШ 1,21; ДИ 95 % 0,49; 3,02). Дисплазия молочной железы обнаружена преимущественно у больных ХЭ ($\chi^2 = 2,83$; $p = 0,09$, ОР 3,59; ДИ 95 % 0,94; 13,6). Особенности гинекологического анамнеза представлены на рис. 1.

Анализ сопутствующей соматической патологии у пациенток, участвующих в исследовании, продемонстрировал значимые отличия в группе тех, кто имеет ХЭ, результаты представлены на рис. 2. При расчёте рисков развития статистически значимой

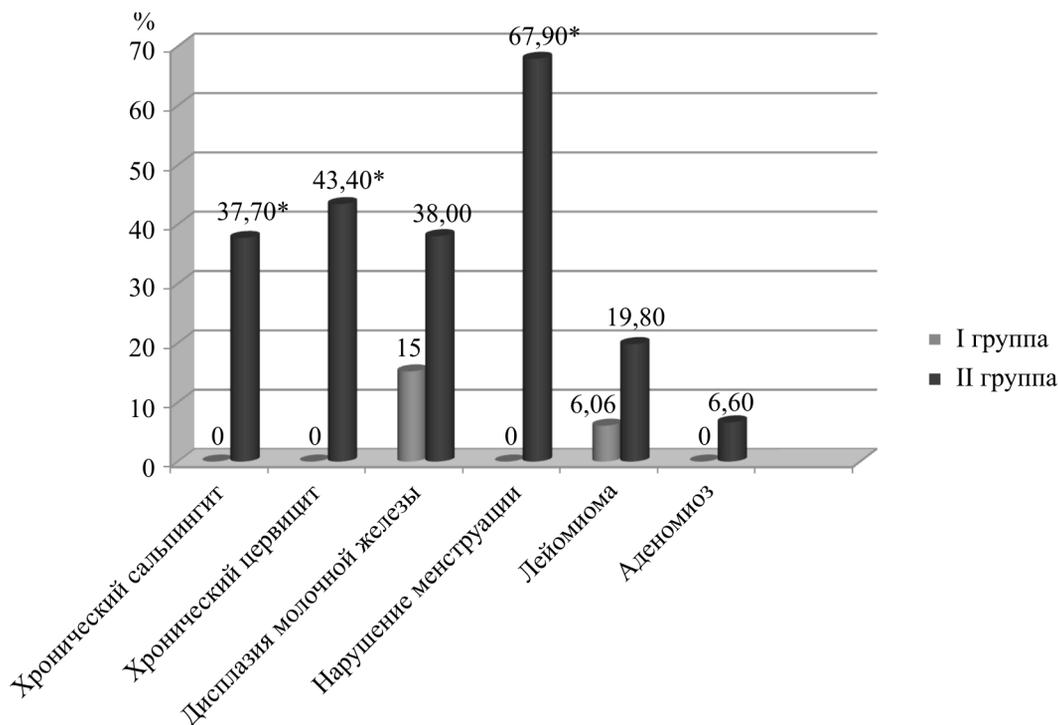


Рис. 1. Особенности гинекологического анамнеза у участниц исследования:

* – $p < 0,001$ – различия статистически значимы

сопутствующей патологии в группах выявлено, что имеется значимая разница по заболеванию органов пищеварения: в частности, у женщин II группы были выше риски появления синдрома кишечной диспепсии и патологии жёлчного пузыря ($\chi^2 = 32,34$, $p = 0,001$, ОР 2,8; ДИ 95 % 1,9; 4,13); хронический тонзиллит диагностировался чаще у больных ХЭ ($\chi^2 = 5,77$; $p = 0,01$, ОР 1,63; ДИ 95 % 1,24; 2,14).

По результатам оценки лимфоцитов периферической крови у практически здоровых и пациенток с ХЭ в анамнезе получены статистически значимые различия, в частности, у больных ХЭ Me лейкоцитов составила $4,9 \cdot 10^9/\text{л}$ (4,6–5,7) по сравнению с группой практически здоровых пациенток: $Me = 6,2 \cdot 10^9/\text{л}$ (5,3–6,8) ($p = 0,001$); Me количества лимфоцитов соответствовала $1,99 \cdot 10^9/\text{л}$ (1,66–2,380) в I группе

против $2,42 \cdot 10^9/\text{л}$ (2,17–3,01) – во II ($p = 0,001$) (рис. 3). У 67,9 % пациенток II группы установлены более низкие значения Т-лимфоцитов – $CD3^+$ -клеток, $Me = 65$ % (54–70) против 71 % (69–73) в I группе ($p = 0,001$). У больных ХЭ выявлено снижение индекса лимфоцитов с фенотипом $CD3^+/CD8^+$ – $Me = 19,5$ % (12–29,5) – по сравнению с 25 % (22–31) в I группе ($p = 0,004$). По результатам анализа $CD95^+$ у пациенток с ХЭ получили медиану $0,57 \cdot 10^9/\text{л}$ (0,48–0,71) против $0,72 \cdot 10^9/\text{л}$ (0,65–0,95) ($p < 0,001$) – у женщин I группы. В I группы в $24,4 \pm 15,3$ % (8) случаев имелось снижение показателей $CD3^+/CD95^+$ против $90,57 \pm 8,06$ % (48) случаев во II группе ($\chi^2 = 36,52$, $p < 0,001$; ОР = 5,14; ОР 95 % ДИ 2,29; 11,5). У $41,5 \pm 13$ % больных ХЭ количество лимфоцитов с фенотипом $CD3^+/CD4^+$ было снижено. Соотношение хелперов и супрессоров в периферической

крови ($CD4^+/CD8^+$) было снижено у 1/3 пациенток, имеющих ХЭ в анамнезе ($28,3 \pm 12,4$ %). У $32,08 \pm 12,9$ % женщин с ХЭ количество В-клеток $CD19^+$ было меньше, чем у практически здоровых пациенток (9 (6–13) против 14 (13–17) % соответственно, $p = 0,001$). Между снижением количества $CD3^+$ -лимфоцитов и $CD19^+$ получена слабая, но положительная корреляция ($r = 0,03$, $p < 0,05$).

По результатам обследования пациенток установлено, что имеется нормальная гомозигота (G/G) гена ApoE Cys130Arg (rs 429358) у $87,8 \pm 11,6$ % женщин I группы и у $49,1 \pm 13,8$ % обследованных II группы (рис. 4), гетерозигота (GC) встретилась у $12,1 \pm 11,6$ % в I и у $47,2 \pm 13,7$ % –

во II группе ($\chi^2 = 11,67$; $p = 0,001$; OR 1,84; OR 95%ДИ 1,35; 2,51); патологическая гомозигота (C/C) определена у $3,7 \pm 5,3$ % пациенток только II группы. Патологическая минорная аллель выявлена у 6,1 % в группе практически здоровых и у 27,4 % пациенток с ХЭ.

Исследование аллельных вариантов полиморфизма G2528C гена PPARA у пациенток I группы показало, что они чаще имеют генотип G/G – $90,9 \pm 10,2$ % (30), минорная аллель C была выявлена только у $9,09 \pm 10,2$ % (3) женщин ($p < 0,001$). Во II группе пациенток с ХЭ в анамнезе с минорной аллелью C было $35,9 \pm 13,2$ % женщин, с генотипом C/C – $3,7 \pm 5,3$ % ($p < 0,001$). Патологическая минорная аллель наблюдалась у 4,5 % здоровых

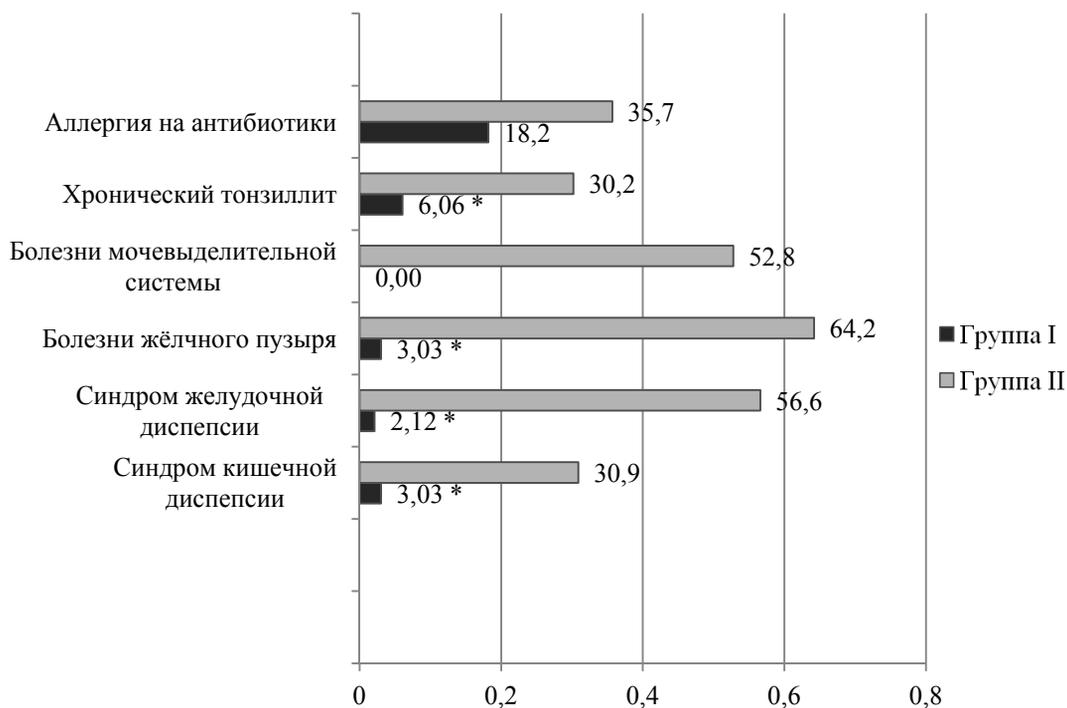


Рис. 2. Статистически значимая сопутствующая соматическая патология (%) в группах:

* – $p < 0,001$ – различия статистически значимые

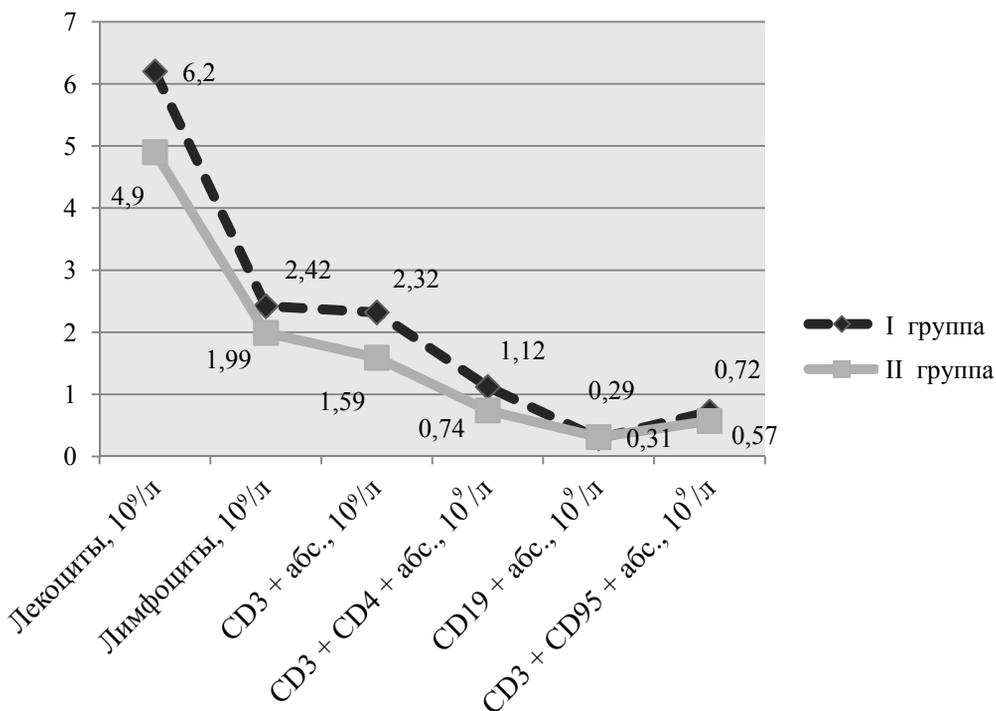


Рис. 3. Сравнительный анализ количества лимфоцитов периферической крови у практически здоровых женщин (I группа) и больных хроническим эндометритом (II группа)

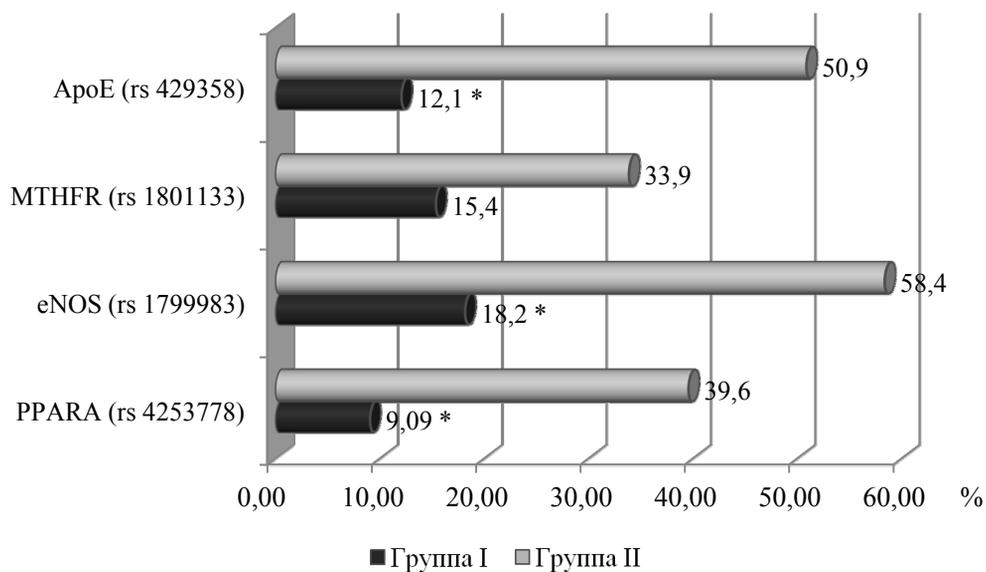


Рис. 4. Полиморфизм генов PPARA (rs 4253778), eNOS (rs 1799983), MTHFR (rs 1801133), ApoE (rs 429358) у практически здоровых (I группа) и больных ХЭ (II группа) участниц, %:
* – $p < 0,001$ – различия статистически значимые

и у 21,7 % больных ХЭ. Таким образом, сравнение результатов частот гетерозиготного, гомозиготного генотипа, нормальной и патологической аллели гена PPARA (rs4253778) G2528C в I и во II группах участниц исследования продемонстрировало статистически значимую разницу между группами по наличию полиморфизма и минорной аллели ($\chi^2 = 7,97$; $p = 0,005$; ОШ 6,56; ОШ 95 % ДИ 1,77; 24,3;), расчет рисков также выявил статистическую значимость: ОР 1,69; ОР 95 % ДИ 1,28; 2,25.

Исследование генотипа и аллелей гена eNOS (rs 1799983) Glu298Asp у практически здоровых участниц показало преобладание генотипа G/G над C/C ($\chi^2 = 4,58$; $p = 0,032$); результаты исследования аллельных вариантов Glu298Asp гена eNOS в I группе выявили, что мажорная аллель в виде генотипа G/G имеется у $81,8 \pm 13,9$ % (27) и минорная аллель C в виде генотипа G/C – у $18,2 \pm 13,7$ % (6) пациенток ($p < 0,001$). В группе женщин с ХЭ в анамнезе преобладал полиморфизм, минорная аллель C (генотип G/C) была получена у $52,8 \pm 13,2$ %, в виде C/C (патологической гомозиготы) – у $5,66 \pm 6,37$ % (3) женщин ($p < 0,001$). Патологическая минорная аллель имела в I группе у 9,09 % пациенток и у 32,1 % – во II ($p = 0,01$). Таким образом, сравнение результатов гетерозиготного, гомозиготного генотипов, нормальной и патологической аллелей по eNOS Glu298Asp (rs1799983) показало статистически значимую разницу между практически здоровыми и пациентками с ХЭ в анамнезе ($\chi^2 = 11,9$; $p = 0,001$; ОШ 6,34; ОШ 95 % ДИ 2,24; 17,94), расчет рисков подтвердил статистическую значимость – ОР 1,87; ОР 95 % ДИ 1,33; 2,62.

Результаты исследования полиморфизма гена MTHFR rs1801133 C677T позволили установить, что нормальную гомозиготу (G/G) имели $93,9 \pm 8,5$ % женщин I группы

и $66 \pm 13,1$ % пациенток II группы, гетерозиготный генотип (G/C) – $6,06 \pm 8,4$ и $24,5 \pm 11,9$ % соответственно, что статистически значимо ($\chi^2 = 7,4$; $p = 0,007$; ОР 1,69; ОР 95 % ДИ 1,3; 2,22), патологическая гомозигота (C/C) выявлена у $9,43 \pm 8,06$ % практически здоровых участниц и у $9,4 \pm 8,1$ % пациенток с ХЭ в анамнезе. Таким образом, сравнение результатов гетерозиготного, гомозиготного генотипов, нормальной и патологической аллелей гена MTHFR rs1801133 C677T показало статистически значимую разницу между практически здоровыми и пациентками с ХЭ в анамнезе (ОШ 7,97; ОШ 95 % ДИ 1,71; 37,1).

В дальнейшем проведен анализ ассоциации между клинико-анамнестическими данными пациенток и наличием полиморфизма гена. Выявлено, что у женщин с ХЭ (II группа), имеющих неразвивающуюся беременность в анамнезе, чаще наблюдался полиморфизм гена ApoE rs429358 ($\chi^2 = 3,38$, $p = 0,06$, ОШ 4,5; ОШ 95 % ДИ 1,07; 18,9), расчет рисков также указал на статистическую значимость данных (ОР 1,81; ОР 95 % ДИ 1,13; 2,89). В этой же группе пациентки с изменением генотипа MTHFR rs18011 чаще имели минорные аллели гена PPAR ($\chi^2 = 3,75$; $p = 0,054$; ОШ 4,00; ОШ 95 % ДИ 1,16; 13,83), расчет рисков демонстрирует статистическую значимость (ОР 2,313; ОР 95 % ДИ 1,13; 4,72; $r = 0,024$ ($p < 0,05$)); полиморфизм гена MTHFR rs1801 во II группе имели пациентки с патологией органов пищеварения в виде хронического холецистита ($\chi^2 = 5,99$; $p = 0,01$) и синдрома кишечной диспепсии в анамнезе ($\chi^2 = 5,36$; $p = 0,02$). Пациентки II группы с аномальными маточными кровотечениями в анамнезе чаще были носителями минорной аллели гена PPARAr4253778 (ОР 1,968; ОР 95 % ДИ 1,03; 3,76; $r = 0,04$ ($p < 0,05$)). У участниц II группы, имеющих

хронический холецистит в анамнезе и снижение индекса $CD3^+CD4^+$, чаще наблюдали полиморфизм гена PPARA 4253778 ($r = 0,04$; ОШ 0,28; ОШ 95 % ДИ 0,08; 0,93). Пациентки со снижением $CD3^+CD95^+$ -лимфоцитов имели полиморфизм генов ApoE 42935 ($r = 0,02$; ОР 1,24; ОШ 95 % ДИ 1,03; 1,49) и eNOS 1799983 ($r = 0,05$; ОР 0,84; ОШ 95 % ДИ; 0,72; 0,98).

По результатам проведенного исследования установлено, что пациентки с ХЭ чаще имели хронические заболевания органов пищеварения, дыхания, их акушерско-гинекологический анамнез был отягощен сопутствующей хронической патологией других органов, что подчеркивает роль сочетанного характера воспалительных процессов разных органов в патогенезе ХЭ. Выявлены ассоциации изучаемых локусов генов с клиническими данными больных ХЭ. Результаты иммунологического исследования показали признаки недостаточности клеточного эффекторного звена иммунитета у преобладающей части пациенток с ХЭ, при этом они чаще имели полиморфизм генов PPARA 4253778, ApoE42935 и eNOS 1799983.

Предполагаем, что наличие полиморфизма некоторых генов, но отсутствие патологии эндометрия, нарушения фертильности, более низкие показатели заболеваний органов малого таза и органов пищеварения у практически здоровых участниц исследования подтверждают гипотезу о ведущей роли инфекционного фактора в реализации патологических процессов в матке при ХЭ [1–4].

Выводы

1. Получено преобладание полиморфизма генов eNOS 1799983(Glu298Asp), PPARA (G2528C), ApoE rs429358(Cys130Arg), MTHFR (C677T, A1298C) у больных хрониче-

ским воспалением эндометрия по сравнению с практически здоровыми участницами исследования.

2. Выявлена недостаточность клеточного эффекторного звена иммунитета у преобладающей части пациенток с ХЭ, установлены ассоциации аллели С генотипа G/C и C/C гена PPARA 4253778, аллели С генотипа G/C и C/C гена ApoE42935, аллели С генотипа G/C и C/C гена eNOS 1799983, генотипа G/C гена MTHFR (C677T, A1298C) с клиническими данными участниц.

3. Результаты исследования показывают, что нужны дальнейшие исследования генов eNOS 1799983, PPARA, ApoE у пациенток с хроническими воспалительными процессами малого таза в анамнезе.

Библиографический список

1. *Kitaya, Matsubayashi H., Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y., Isbikawa T., Yasuo T., Hisao Yamada H.* Chronic endometritis: potential cause of Infertility and obstetric and neonatal complications. *Am J Reprod Immunol* 2016; 75: 13–22.

2. *Кобаидзе Е.Г.* Хронический эндометрит у пациенток репродуктивного возраста: возможности индивидуализированной терапии. *Акушерство, гинекология и репродукция* 2020; 14(3): 339–351.

3. *Kitaya R., Yasuo T.* Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis. *Modern Pathology* 2010; 23: 1136–1146.

4. *Pinto V., Matteo M., Tinelli R., Mitola P., Ziegler D., Cicinelli E.* Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertil Steril* 2015; 10: 1049–1052.

5. *Гинтер Е.К.* Медицинская генетика. М.: Медицина 2003.

6. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Е. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину. СПб.: Интермедика 2000.

7. Singh A., Sharma D., Raghunandan Ch. Bhattacharjee J. Role of inflammatory cytokines and eNOS gene polymorphism in pathophysiology of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63 (3): 244–225.

8. Almawi W.Y., Guarino B.D., Al-Sulaiti M.A., Al-Busaidi A.S., Racoubian E., Finan R.R. Endothelial nitric oxide synthase gene variants and haplotypes associated with an increased risk of idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Fertil (Camb)* 2013; 16 (3): 200–206.

9. 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): 258–264.

10. Corbo R.M., Ulizzi L., Piombo L., Scacchi R. Study on a possible effect of four longevity candidate genes (ACE, PON1, PPAR-gamma, and APOE) on human fertility. *Biogerontology* 2008; 9 (5): 317–323.

11. Couto E., Barini R, Zaccaria R., Annicchino-Bizzacchi J., Passini R., Pereira B., Gama da Silva J., Pinto e Silva J. Association of anticardiolipin antibody and C677T in methylenetetrahydrofolate reductase mutation in women with recurrent spontaneous abortions: a new path to thrombophilia? *Sao Paulo Med J* 2005; 123: 15–20.

12. Cao Y., Xu J., Zhang Z., Huang X., Zhang A., Wang J., Zheng Q., Fu L., Du J. Association study between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Gene* 2013; 514 (2): 105–111.

13. Sazci A., Akpinar G., Aygun C., Ergul E., Senturk O., Hulagu S. Association of apolipo-

protein E polymorphisms in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 218–224.

14. Baitsch D., Bock H., Engel T., Telgmann R., Müller-Tidow C., Varga G., Bot M., Herz J., Robenek H., Eckardstein A., Nofer J. Apolipoprotein E induces antiinflammatory phenotype in macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2011; 31 (5): 1160–1168.

15. Kattan O., Kasravi F., Elford E., Schell M., Harris H. Apolipoprotein E-mediated immune regulation in sepsis. *J Immunol* 2008; 181 (2): 1399–1408.

16. Ramanan S., Kooshki M., Zhao W., Hsu F.C., Robbins M.E. PPARalpha ligands inhibit radiation-induced microglial inflammatory responses by negatively regulating NF-kappaB and AP-1 pathways. *Free Radic Biol Med* 2008; 45: 1695–1704.

17. Pyper S., Viswakarma N., Songtao Yu., Reddy J. PPARα: energy combustion, hypolipidemia, inflammation and cancer. *Nuclear Receptor Signaling* 2010; 8: 21.

REFERENCES

1. Kitaya., Matsubayashi H., Yamaguchi K., Nishiyama R., Takaya Y., Isbikawa T., Yasuo T., Hisao Yamada H. Chronic endometritis: potential cause of Infertility and obstetric and neonatal complications. *Am J Reprod Immunol* 2016; 75: 13–22.

2. Kobaidze E.G. Chronic endometritis in patients of reproductive age: individualized treatment capabilities. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 2020; 14 (3): 339–351 (in Russian).

3. Kitaya R., Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis. *Modern Pathology* 2010; 23: 1136–1146.

4. Pinto V., Matteo M., Tinelli R., Mitola P., Ziegler D., Cicinelli E. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertil Steril* 2015; 10: 1049–1052.
 5. Ginter E.K. Medical genetics. Mocsow: Medicine 2003 (in Russian).
 6. Baranov V.S., Baranova E.V., Ivashbenko T.E. Human genome and genes of “predisposition”. An introduction to predictive medicine. Saint Petersburg: Intermedika 2000 (in Russian).
 7. Singh A., Sharma D., Raghunandan Ch. Bhattacharjee J. Role of inflammatory cytokines and eNOS gene polymorphism in pathophysiology of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63 (3): 244–225.
 8. Almawi W.Y., Guarino B.D., Al-Sulaiti M.A., Al-Busaidi A.S., Racoubian E., Finan R.R. Endothelial nitric oxide synthase gene variants and haplotypes associated with an increased risk of idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Fertil (Camb)* 2013; 16 (3): 200–206.
 9. 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): 258–264.
 10. Corbo R.M., Ulizzi L., Piombo L., Scacchi R. Study on a possible effect of four longevity candidate genes (ACE, PON1, PPAR-gamma, and APOE) on human fertility. *Biogerontology* 2008; 9 (5): 317–323.
 11. Couto E., Barini R., Zaccaria R., Annicchino-Bizzacchi J., Passini R., Pereira B., Gama da Silva J., Pinto e Silva J. Association of anticardiolipin antibody and C677T in methylenetetrahydrofolate reductase mutation in women with recurrent spontaneous abortions: a new path to thrombophilia? *Sao Paulo Med J* 2005; 123: 15–20.
 12. Cao Y., Xu J., Zhang Z., Huang X., Zhang A., Wang J., Zheng Q., Fu L., Du J. Association study between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Gene* 2013; 514 (2): 105–111.
 13. Sazci A., Akpınar G., Aygun C., Ergul E., Senturk O., Hulagu S. Association of apolipoprotein E polymorphisms in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 218–224.
 14. Baitsch D., Bock H., Engel T., Telgmann R., Müller-Tidow C., Varga G., Bot M., Herz J., Robenek H., Eckardstein A., Nofer J. Apolipoprotein E induces antiinflammatory phenotype in macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2011; 31 (5): 1160–1168.
 15. Kattan O., Kasravi F., Elford E., Schell M., Harris H. Apolipoprotein E-mediated immune regulation in sepsis. *J Immunol* 2008; 181 (2): 1399–1408.
 16. Ramanan S., Kooshki M., Zhao W., Hsu F.C., Robbins M.E. PPAR alpha ligands inhibit radiation-induced microglial inflammatory responses by negatively regulating NF-kappaB and AP-1 pathways. *Free Radic Biol Med* 2008; 45: 1695–1704.
 17. Pyper S., Viswakarma N., Songtao Yu., Reddy J. PPAR α : energy combustion, hypolipidemia, inflammation and cancer. *Nuclear Receptor Signaling* 2010; 8: 21.
- Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
- Материал поступил в редакцию 03.04.2021