

Генетичні чинники ризику розвитку мастопатії у жінок з безплідністю

А.Г. Корнацька¹, Н.Г. Горovenко², О.Д. Дубенко¹, З.І. Россоха³

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

³Державний заклад «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ

До проведення аналізу впливу визначених генетичних чинників нами було залучено 87 жінок репродуктивного віку з первинною та вторинною безплідністю. Родовід 87 жінок був проаналізований шляхом анкетування на наявність випадків онкологічних захворювань, у тому числі випадки раку грудної залози, яєчників у родичів першого та другого ступеня спорідненості. Пацієнтки з обтяженою спадковістю були обстежені на наявність 3 мажорних мутацій в генах *BRCA1* та *BRCA2*, у одній із п'яти пацієнток була виявлена мутація 5382insC в гені *BRCA1* в гетерозиготному стані. У пацієнток було розпочато вперше в Україні тестування мутації G1082A в гені *ESR2* як чинника ризику мастопатії при різних формах безплідності. Але дана мутація була виявлена в гетерозиготному стані лише у 1 із 28 пацієнток, її поширеність складала лише 3,5%, тому подальший аналіз мутації G1082A в гені *ESR2* було припинено. Виявлені частоти генотипів за генами *FSHr* та *IFN-γ* у 87 обстежених жінок показали доцільність їх використання у статистичному аналізі відповідно до існуючих вимог, де вважається що поширеність генотипу, який розглядається як маркер, не повинна бути менша за 10%, а у випадку 20% передбачається успішний пошук інформативного маркера. За результатами нашого аналізу, пацієнтки з генотипом 307Ala/Ala/680Ser/Ser за геном *FSHr* мали підвищений ризик розвитку мастопатії, а пацієнтки з генотипом 307Thr/Thr/680Asn/Asn – навпаки, знижений. А наявність комбінації варіанта 307Ala/Ala/680Ser/Ser за геном *FSHr* з генотипом +874TA за геном інтерферону-γ у пацієнток з безплідністю додатково підвищувала ризик мастопатії.

Ключові слова: безплідність, грудна залоза, мастопатія, гени: *BRCA1*, *BRCA2*, *FSHr*, *ESR2*, *IFN-γ*.

Безплідність, частота якої коливається у межах 15–20%, є актуальною соціальною та медичною проблемою, зумовлена впливом багаточисельних чинників, що спричиняють гормональну дисфункцію, яка у 60–80% супроводжується доброякісними дисплазіями грудних залоз (ГЗ). Проблема реалізації репродуктивної функції посідає одне з провідних місць при визначенні впливу на розвиток різноманітних патологічних станів, а особливо на патологію ГЗ, від доброякісних дисплазій до злоякісних новоутворень. Щитоподібна залоза (ЩЗ) як важлива ланка нейроендокринної системи суттєво впливає на функцію репродуктивної системи та стан ГЗ [1–3]. Значення тиреоїдних гормонів як чинника ризику розвитку патології ГЗ визнається багатьма дослідниками. У низці епідеміологічних досліджень у пацієнток з безплідністю та мастопатією доведена більше, ніж в популяції (50% і більше), частота виявлення патології ЩЗ [2, 3]. У механізмах як підвищення, так і зниження функції ЩЗ, деякі автори розглядають автоімунний компонент та пов'язують його розвиток з генетичними особливостями жінок за поліморфним варіантом гена *IFN-γ* (+874T/A) [4–6]. Повідомлення Р.Л. Rekha та співавторів [4] свідчать про існування імуногенетичної регуляції функції ЩЗ та про прямий і опосередкований вплив гена *IFN-γ* (rs2430561) на стан репро-

дуктивної системи завдяки механізмам нейрогуморальної взаємодії

На початку минулого десятиріччя інтенсивно вивчався зв'язок між станом ЩЗ та ГЗ, повідомлялося про збільшення розмірів ЩЗ та зміни її функціонального стану як при доброякісних так і злоякісних утвореннях ГЗ [7]. У той самий період було розпочато вивчення поліморфізму гена *ESR2*, функцію цього гена і на сьогодні вважають мало вивченою [8], але зазначають що регуляторні процеси за рахунок метилування промоторної частини гена *ESR2* задіяні в процеси злоякісної трансформації ГЗ [9]. А загалом ген *ESR2* чинить регуляторний вплив на гормональний статус та обмін ліпідів у жінок у різні вікові періоди [8].

Активуючі та інактивуючі мутації в гені *FSHr* змінюють функцію рецептора. Уже описано зв'язок мутацій з функціональним станом яєчників та оваріальним резервом, а також порушеннями репродуктивної функції внаслідок аменореї, синдрому полікістозних яєчників та їх передчасного виснаження. В клінічному аспекті найбільш вивченими є два поліморфізми Ala307Thr (rs6165) та Ser680Asn (rs6166) в 10-му екзоні гена, які знаходяться в нерівноважному зчепленні між собою, їх оцінюють для прогнозування реакції рецептора при стимуляції ФСГ [10]. Але в той самий час, незважаючи на практичні результати цих досліджень та регулюючий вплив ФСГ на стан ГЗ досі не оцінили зв'язок між поліморфними варіантами гена *FSHr* та ризиком розвитку мастопатії.

Сучасна молекулярна медицина завдяки аналізу генів спадкової схильності створила сприятливі умови для розвитку індивідуалізованого підходу у профілактиці та лікуванні багатьох захворювань, і більшість існуючих на сьогодні досліджень в репродуктивній медицині присвячені саме пошуку інформативних генетичних маркерів [11–13]. Прогнозування стану ГЗ при лікуванні первинної та вторинної безплідності та заходи з реабілітації функції ГЗ також вимагають дослідження внеска генетичних факторів, а саме генетичних особливостей пацієнток. Зважаючи на важливість гормональної регуляції стану ГЗ нами було обрано гени-кандидати, які, за літературними джерелами, впливають прямо та опосередковано на функціональний стан ГЗ.

Слід зазначити, що в літературі багато уваги приділено ролі генетичних мутацій в розвитку раку ГЗ [9, 11, 12], але практично відсутні дані про генетичні чинники ризику розвитку мастопатії у жінок з безплідністю.

Мета дослідження: визначення асоціації поліморфізму генів *IFN-γ* (+874T/A), *FSHr* (Ala307Thr, Ser680Asn) та *ESR2* (G1082A) з розвитком мастопатії у жінок з безплідністю.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Жінки з репродуктивними розладами були попередньо проконсультовані лікарем-генетиком та залучені до проведення молекулярно-генетичного дослідження поліморфізму генів за умови відповідності критеріям включення. Критеріями включення були наявність первинної або вторинної безплідності з супутньою мастопатією або без неї, згода на участь у дослідженні. Критеріями

Розподіл генотипів за поліморфними варіантами генів *FSHr* (Ala307Thr, Ser680Asn) та *IFN-γ* (+A874A) у обстежених жінок

Ген / поліморфний варіант	Генотип	Група 2 (n=45)		Група 1 (n=42)	
		n	%	n	%
<i>FSHr</i> (Ala307Thr)	307Ala/Ala	14	31,11	8	19,05
	307Ala/Thr	19	42,22	22	52,38
	307 Thr/Thr	12	26,67	12	28,57
<i>FSHr</i> (Ser680Asn)	680 Ser/Ser	14	31,11	8	19,05
	680 Ser/Asn	19	42,22	22	52,38
	680 Asn/Asn	12	26,67	12	28,57
<i>IFN-γ</i> (+T874A)	+874 AA	11	24,44	16	38,10
	+874 TA	28	62,22	15	35,71
	+874 TT	6	13,33	11	26,19

виключення слугували вік понад 48 років, хронічні запальні інфекційні захворювання, аномалії матки, оперативні втручання з частковою резекцією матки або яєчників, онкологічні захворювання в анамнезі. У жінок було проведено письмове анкетування. Після аналізу попередніх даних до дослідження було залучено 87 жінок, яких було розділено на дві групи. 45 жінок з первинною безплідністю склали групу 1, а до групи 2 увійшли 42 жінки з вторинною безплідністю. У 45 (51,72%) жінок обох груп було діагностовано мастопатію (МП) при клінічному спостереженні. Жінкам з обтяженим на онкологічну патологію родоводом було додано до запланованого обстеження обов'язкове тестування трьох найбільш поширених мутацій в генах *BRCA1* (5382insC, 185delAG) та *BRCA2* (6174delT). Усім жінкам було проведено молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму генів *FSHr* (Ala307Thr, Ser680Asn) та *IFN-γ* (+874TA), а дослідження мутації *G1082A* за геном *ESR2* було припинено у зв'язку з низькою частотою її поширення в українських пацієнток, що було з'ясовано після обстеження 28 жінок. Матеріалом для дослідження слугувала периферійна кров, зразки якої забирали у стерильні пробірки з ЕДТА та зберігали до проведення робіт з дотриманням необхідного температурного режиму. Молекулярно-генетичні дослідження проводили в три етапи з використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ). Зразки ДНК із периферійної крові виділяли за стандартною методикою. Після виділення ДНК проводили алей-специфічну ПЛР для виявлення мутацій в генах *BRCA1* (rs 8035713, rs 80357906), *BRCA2* (rs 80359550) та *IFN-γ* (rs 2430561) з подальшим аналізом ампліконів в агарозному гелі. Для визначення поліморфних варіантів генів *ESR2* (rs 1256049), *FSHr* (rs 6165, rs 6166), проводили ПЛР з подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. Виділені зразки ДНК ампліфікували та піддавали гідролітичному розщепленню ендонуклеазами, а потім аналізували в агарозному гелі й відповідно до розміру рестрикційних фрагментів встановлювали генотип пацієнта. Отримані результати частоти наявності поліморфних варіантів досліджуваних генів в групах підлягали статистичному аналізу (програма Statistica 6) для визначення χ^2 -критерію Пірсона з використанням поправки Йетса на безперервність та співвідношення шансів (OR) при 95% довірчому інтервалі. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До проведення аналізу впливу визначених генетичних чинників нами було залучено 87 жінок репродуктивного віку з первинною та вторинною безплідністю. Родовід 87 жінок був проаналізований шляхом анкетування на випадки онкологічних захворювань, у тому числі випадки раку ГЗ, яєчників у родичів першого та другого ступеня спорідненості. У п'яти (5,74%) обстежених пацієнток від загального числа обстежених було виявлено обтяжену спадковість. Пацієнтки з обтяженою спад-

ковістю були обстежені на наявність 3 мажорних мутацій в генах *BRCA1* та *BRCA2*, у однієї із п'яти пацієнток була виявлена мутація 5382insC в гені *BRCA1* в гетерозиготному стані.

У пацієнток було розпочате вперше в Україні тестування мутації *G1082A* в гені *ESR2* як чинника ризику мастопатії при різних формах безплідності. Але зазначена мутація була виявлена в гетерозиготному стані лише у 1 із 28 пацієнток, її поширеність складала лише 3,5%, тому подальший аналіз мутації *G1082A* в гені *ESR2* було припинено. Виявлена низька частота поширення мутації свідчить про недоцільність подальших досліджень для можливого її застосування у якості інформативного маркера в клінічній практиці.

Виявлені частоти генотипів за генами *FSHr* та *IFN-γ* у 87 обстежених жінок показали доцільність їхнього використання у статистичному аналізі відповідно до існуючих вимог, де вважається, що поширеність генотипу, який розглядається як маркер, не повинна бути менша за 10%, а у випадку 20% передбачається успішний пошук інформативного маркера [13].

У жінок обох груп було проведено порівняльний аналіз поширення частот генотипів за генами *FSHr* та *IFN-γ* (табл. 1).

Частота поширення представлених у табл.1 генотипів за геном *FSHr* значуще не розрізнялася в групах порівняння, хоча спостерігалася тенденція до зростання поширення у пацієнток 1-ї групи генотипів 307Ala/Ala та 680Ser/Ser, які склали 31,11%, на відміну від пацієнток 2-ї групи, у яких їх було виявлено з частотою – 19,05%. А частота поширення гетерозиготних генотипів 307Ala/Thr та 680Ser/Asn, навпаки, була підвищена у пацієнток 2-ї групи порівняно з 1-ю групою, відповідно – 52,38% та 42,22%. Отримані частоти поширення генотипів за двома представленими локусами гена *FSHr* свідчать про зчеплений характер успадкування цих поліморфних варіантів гена.

У жінок 1-ї групи (табл. 1) частота поширення генотипу +874TA за геном *IFN-γ* була значуще підвищеною порівняно з 2-ю групою, відповідно – 62,22% проти 35,71%. Отже цей генотип збільшує ризик первинного безпліддя майже у 3 рази ($\chi^2=5,09$, $p=0,024$ OR=2,96 95%CI (1,24–7,10)). Тобто патогенетичне значення виявленої значущої відмінності є свідченням того, що у механізмах формування первинної безплідності у обстежених нами жінок переважають імунгенетичні порушення. Таким чином представлені дані щодо генів *FSHr* та *IFN-γ* свідчать про необхідність їхнього аналізу не лише відносно репродуктивної функції, але й з урахуванням стану ГЗ у пацієнток з різними видами безплідності.

У табл. 2 та 3 представлено поширення генотипів у пацієнток 1-ї та 2-ї груп з урахуванням наявної або відсутньої МП. Серед пацієнток 1-ї групи МП було діагностовано у 29 (64,55%) жінок, а у 2 групі 2 – серед 16 (38,10%) жінок. Частота виявлення МП значуще переважала у групі 1 порівняно з групою 2 ($\chi^2=6,04$, $p=0,018$ OR=2,95 95%CI (1,24–7,04)).

У пацієнток 1-ї групи нами не було виявлено значущих відмінностей у поширенні генотипів за поліморфними варіанта-

Таблиця 2

Розподіл генотипів за поліморфними варіантами генів *FSHr* (Ala307Thr, Ser680Asn) та *IFN-γ* (+T874A) у пацієнток групи 1 залежно від МП

Ген/поліморфний варіант	Генотип	Група 1 з МП (n=29)		Група 1 без МП (n=16)	
		n	%	n	%
FSHr (Ala307Thr)	307Ala/Ala	11	37,93	3	18,75
	307Ala/Thr	13	44,83	6	37,50
	307 Thr/Thr	5	17,24	7	43,75
FSHr (Ser680Asn)	680 Ser/Ser	11	37,93	3	18,75
	680 Ser/Asn	13	44,83	6	37,50
	680 Asn/Asn	5	17,24	7	43,75
IFN-γ (+T874A)	+874 AA	7	24,14	4	25,00
	+874 TA	17	58,62	11	68,75
	+874 TT	5	17,24	1	6,25

Таблиця 3

Розподіл генотипів за поліморфними варіантами генів *FSHr* (Ala307Thr, Ser680Asn) та *IFN-γ* (+T874A) у пацієнток 2-ї групи залежно від МП

Ген/поліморфний варіант	Генотип	Група 2 з МП (n=16)		Група 2 без МП (n=26)	
		n	%	n	%
FSHr (Ala307Thr)	307Ala/Ala	6	37,50	2	7,69
	307Ala/Thr	9	56,25	13	50,00
	307 Thr/Thr	1	6,25	11	42,31
FSHr (Ser680Asn)	680 Ser/Ser	6	37,50	2	7,69
	680 Ser/Asn	9	56,25	13	50,00
	680 Asn/Asn	1	6,25	11	42,31
IFN-γ (+T874A)	+874 AA	7	43,75	9	34,62
	+874 TA	4	25,00	11	42,31
	+874 TT	5	31,25	6	23,07

Таблиця 4

Розподіл значущих комбінацій генотипів за поліморфними варіантами генів *FSHr* (Ala307Thr, Ser680Asn) та *IFN-γ* (+T874A) у пацієнток з безплідністю

Комбінації генотипів	Група 1		Група 2		Результати статистичного аналізу			
	n	%	n	%	χ^2	OR	p	95%CI
307Ala/Ala/+874TA	8	11,11	1	2,38	5,18	10,50	0,023	1,27-86,9
307Ala/Thr/+874AA	4	8,89	11	26,19	4,56	0,27	0,048	0,08-0,95
307Ala/Ala/680Ser/Ser/+874TA	8	11,11	1	2,38	5,18	10,50	0,023	1,27-86,9
307Ala/Thr/680Ser/Asn/+874AA	4	8,89	11	26,19	4,56	0,27	0,048	0,08-0,95

ми генів *FSHr* (Ala307Thr, Ser680Asn) та *IFN-γ* (+T874A) залежно від МП (табл. 2). У жінок 1-ї групи з МП спостерігалася тенденція до зростання частоти поширення генотипів 307Ala/Ala та 680 Ser/Ser і зниження частоти поширення – 307 Thr/Thr та 680 Asn/Asn, але недостовірна. На противагу цьому, у групі 2 серед жінок з МП (табл. 3) нами було встановлено значуще підвищення частоти генотипу 307Ala/Ala за геном *FSHr* порівняно з жінками групи 2 без МП (37,50% та 7,69%, відповідно). Тобто генотип 307Ala/Ala асоційований у нашому дослідженні із зростанням ризику розвитку МП при вторинній безплідності більше ніж у 7 разів ($\chi^2=3,94$, $p=0,047$ OR=7,20 95%CI (1,24–41,94)). Частота поширення генотипу 307Thr/Thr була, навпаки, значуще зниженою у жінок 2-ї групи з МП на відміну від жінок цієї групи без МП (6,25 та 43,21% відповідно). Для генотипу 307Thr/Thr нами було визначено асоціацію із зниженням ризику розвитку МП при вторинній безплідності ($\chi^2=4,67$, $p=0,031$ OR=0,09 95%CI (0,01–0,80)). Такі самі статистичні показники нами було враховано і для генотипів 680 Ser/Ser та 680 Asn/Asn, оскільки для них є характерним зчеплене успадкування, і нами було відповідно

для цих генотипів з'ясовано, як зростання, так і зниження ризику розвитку МП при вторинній безплідності.

При дослідженні асоціації наведених поліморфних варіантів гена *FSHr* із ризиком розвитку МП у загальній групі пацієнток із 87 осіб було виявлено наступні особливості. У пацієнток з МП частота поширення генотипу 307Ala/Ala складала 37,77% (17 із 45 жінок) та була значуще підвищена ($\chi^2=7,7$, $p=0,006$ OR=4,49 95%CI (1,24–41,94)) порівняно з пацієнтками без МП, у яких вона була у 11,90% (5 із 42 жінок). А для генотипу 307Thr/Thr в загальній групі нами було також визначено асоціацію зі зниженням ризику розвитку МП ($\chi^2=9,48$, $p=0,003$ OR=0,21 95%CI (0,07–0,59)), оскільки у пацієнток з МП частота поширення цього генотипу була лише 13,33% (6 із 45 жінок), а у пацієнток без МП 42,85% (18 із 42 пацієнток). Ураховуючи зчеплений характер успадкування аналогічні особливості нами були визначені і для 680 Ser/Ser та 680 Asn/Asn. Виявлені особливості відзначили на асоціацію з дослідженими маркерами у загальній групі, яка спостерігалася здебільшого за рахунок пацієнток з вторинною безплідністю. Досліджена асоціація має велике практичне значен-

ня, оскільки за результатами попереднього генотипування у жінок з різними формами безплідності можливо прогнозувати розвиток МП та призначити профілактичні заходи до появи перших клінічних ознак. Яким чином відбувається реалізація цього впливу на сьогодні відповісти немає можливості, але відповідно до окремих літературних джерел, це наслідок впливу підвищеного рівня ФСГ та/або його надмірної продукції при зниженні чутливості клітин, оскільки мутація зачіпає стан клітинного рецептора [10]. Слід зазначити, що представлені результати щодо асоціації ризику МП у жінок безплідністю із певними поліморфними варіантами гена *FSHr* нами було отримано вперше, хоча подібні дослідження в цьому напрямку треба продовжувати, адже ФСГ здійснює в організмі регуляцію продукції естрогенів у жінок.

Нами було проведено також порівняльний аналіз частоти поширення поліморфних варіантів гена *IFN-γ* серед жінок з різними формами безплідності залежно від наявної або відсутньої МП (табл. 2 та 3). Як видно з частоти поширення генотипів, що ілюструють випадки МП при первинній безплідності, то жодних значущих відмінностей виявлено не було. У пацієнток 1-ї групи з МП спостерігалася тенденція до підвищення частоти поширення генотипу +874 TT за геном *IFN-γ* порівняно з його поширенням у пацієнток цієї групи без МП (17,24% та 6,25% відповідно). Даний генотип був недостовірно підвищеним і у пацієнток групи 2 з МП на відміну від пацієнток без МП (34,62% та 23,07% відповідно). При порівнянні жінок групи 1 без МП виявили зниження частоти генотипу +874 TT (1 із 16 пацієнток) на відміну від жінок групи 2 без МП (6 із 26 пацієнток), але не достовірно, що може бути пов'язано із величиною вибірки пацієнток.

В подальшій роботі аналізували генотипи пацієнток обох груп за геном *IFN-γ* за наявної МП (табл. 2 та 3). У пацієнток групи 1 з МП була достовірно підвищена частота поширення ($\chi^2=4,68$, $p=0,031$ OR=4,25 95%CI (1,10–16,42)) генотипу +874 TA (58,62%) на відміну від пацієнток 2-ї групи з МП (25%). Тобто генотип +874 TA асоційований із розвитком первинної безплідності та МП при первинній безплідності. Генотип +874 TT у окремих роботах було описано як гіперпродукувальний та асоційований зі зростанням ризику аутоімунного тиреоїдиту, а генотип +874 AA як низько продукувальний та асоційований із

хворобою Грейвса [4]. І в цьому напрямку, безумовно, необхідні подальші роботи щодо вивчення механізмів імунорегульованого впливу ЦЗ на функціональний стан ГЗ.

При дослідженні комбінації генотипів у пацієнток з різними формами безплідності нами також було визначено значущі комбінації генотипів за дослідженими генами (табл. 4).

У табл. 4 представлено комбінації генотипів за генами *FSHr* (Ala307Thr, Ser680Asn) та *IFN-γ* (+T874A), які модифікували для пацієнток ризик розвитку протягом життя первинної або вторинної безплідності. Відповідно до представлених результатів статистичного аналізу визначені нами комбінації генотипів 307 Ala/Ala/+874TA та 307 Ala/Ala/680Ser/Ser/+874TA сприяли розвитку первинної безплідності, тоді як розвитку вторинної безплідності – комбінація генотипів 307Ala/Thr/+874AA та 307Ala/Thr/680Ser/Asn/+874AA.

ВИСНОВКИ

Установлено достовірний зв'язок між розвитком первинної безплідності та генотипом +874TA за геном інтерферону-γ. Розвиток первинної безплідності за наявності цього генотипу достовірно супроводжувався появою мастопатії. У пацієнток з генотипом 307Ala/Ala/680Ser/Ser за геном *FSHr* достовірно частіше репродуктивні розлади сприяли розвитку мастопатії, а у пацієнток з генотипом 307Thr/Thr/680Asn/Asn – цей ризик був достовірно зниженим. Виявлені генетичні особливості зростання або зниження ризику розвитку мастопатії переважали серед жінок із вторинною безплідністю. Для досліджених генів було визначено комбінації генотипів, які визначали зниження або підвищення індивідуального ризику первинної безплідності, що свідчило про доцільність їхнього використання у якості прогностичних клінічних маркерів. Показано, що для жінок з безплідністю та обтяженою на рак спадковістю необхідно досліджувати мажорні мутації в генах *BRCA1* та *BRCA2* для оцінювання ризику онкологічної патології та призначати індивідуальні профілактичні заходи на різноманітних етапах реабілітації репродуктивної функції, включаючи допоміжні репродуктивні технології з метою запобігання розвитку мамологічної патології.

Генетические факторы риска развития мастопатии у женщин с бесплодием А.Г. Корнацкая, Н.Г. Горovenko, О.Д. Дубенко, З.И. Россоха

К проведеному анализу влияния определенных генетических факторов нами были привлечены 87 женщин репродуктивного возраста с первичным и вторичным бесплодием. Родословная 87 женщин была проанализирована путем анкетирования на наличие случаев онкологических заболеваний, в том числе рака грудных желез и яичников у родственников первой и второй степени родства. Пациентки с отягощенной наследственностью были обследованы на наличие 3 мажорных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, у одной из пяти пациенток была обнаружена мутация 5382insC в гене *BRCA1* в гетерозиготном состоянии. У пациенток было начато впервые в Украине тестирование мутации G1082A в гене *ESR2* как фактора риска мастопатии при различных формах бесплодия. Но указанная мутация была обнаружена в гетерозиготном состоянии лишь у 1 из 28 пациенток, ее распространенность составила лишь 3,5%, поэтому дальнейший анализ мутации G1082A в гене *ESR2* было прекращено. Обнаруженные частоты генотипов по генам *FSHr* и *IFN-γ* у 87 обследованных женщин показали статистическую целесообразность их использования. Считается, что распространенность генотипа, который рассматривается как маркер, не должна быть меньше 10%, а в случае 20% предполагается успешный поиск информативного маркера. По результатам нашего анализа, пациентки с генотипом 307Ala/Ala/680Ser/Ser по гену *FSHr* имели повышенный риск развития мастопатии, а пациентки с генотипом 307Thr/Thr/680Asn/Asn – наоборот снижен. А наличие комбинации варианта 307Ala/Ala/680Ser/Ser по гену *FSHr* с генотипом +874TA по гену *IFN-γ* у пациенток с бесплодием дополнительно повышался риск развития мастопатии.

Ключевые слова: бесплодие, грудные железы, мастопатия, гены *BRCA1*, *BRCA2*, *FSHr*, *ESR2*, *IFN-γ*.

Genetic risk factor for fibrocystic breast disease in women with infertility A.G. Kornatska, N.G. Gorovenko, O.D. Dubenko, Z.I. Rossoha

To analyze the impact of identified genetic factors we were involved in 87 women of reproductive age with primary and secondary infertility. Genetics of 87 women were analyzed through questionnaires to cases of cancer, including breast cancers ovarian relatives of first and second degree of kinship. Patients with burdened heredity were examined for the presence of three major mutations in the genes *BRCA1* and *BRCA2*, in one of the five patients was identified mutation in the gene *BRCA1* 5382insC in the heterozygous state. Patients were started first in Ukraine to test G1082A mutation in the gene as a risk factor *ESR2* mastitis in various forms of infertility. But the available mutation was found in heterozygous state in only 1 of 28 patients, its prevalence was only 3.5%, so further analysis G1082A mutation in the gene *ESR2* was discontinued. Discovered frequency of genotypes for the genes *FSHr* and *IFN-γ* in 87 examined women showed the feasibility of their use in statistical analysis according to existing requirements, where it is believed that the prevalence of genotype, which is considered as a marker should not be less than 10%, and in the case of 20% expected successful search informative marker. According to our analysis, patients with genotype 307Ala/Ala / 680Ser/Ser *FSHr* for gene had an increased risk of mastitis and patients with genotype 307Thr / Thr / 680Asn / Asn – on the contrary decreased. And the presence of variant combinations 307Ala/Ala/680Ser/Ser for *FSHr* genome of genotype on gene 874TA + *IFN-γ* in patients with infertility additionally increased the risk of fibrocystic breast disease.

Key words: infertility, fibrocystic breast disease, genes *BRCA1*, *BRCA2*, *FSHr*, *ESR2*, *IFN-γ*.

Сведения об авторах

Корнацкая Алла Григорьевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Дубенко Ольга Дмитриевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 332-28-31. E-mail: dubenko.od@gmail.com

Горovenko Наталья Григорьевна – Кафедра медицинской и лабораторной генетики Национальной медицинской академии последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Росоха Зоя Ивановна – ГУ «Референс-центр молекулярной диагностики МЗ Украины», 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология (клинические очерки). Часть 1. - К., 2003.
2. Корнацкая А.Г. Фітоселективна терапія у жінок з безплідністю та доброякісними захворюваннями молочних залоз на етапах реабілітації репродуктивної функції / А.Г. Корнацкая, О.Д. Дубенко // Здоровье женщины. – 2012. – № 6 (72). – С. 72–78.
3. Базисная и клиническая эндокринология / Под ред. Г.А. Мельниченко. – Москва.: Изд-во «БИНОМ», 2011. – 695 с.
4. Rekha P.L. A Differential Association of Interferon- γ High-Producing Allele T and Low Producing Allele A(+874A/T) with Hashimoto's Thyroiditis and Graves Disease / P.L. Rekha, M. Ishaq, V. Vallur // Scandinavian Journal of Immunology. – 2006. – Vol. 64 – P. 438–443. [Электронный ресурс: doi: 10.1111/j.1365-3083.2006.01834.x].
5. Whiteside T.L. Immune suppression in cancer: effects on immune cells, mechanisms and future therapeutic intervention / T.L. Whiteside // Seminars in Cancer Biology. – 2006. – Vol. 16, no. 1. – P. 3–15.
6. Liu F. IFN- γ +874 A/T polymorphism and cancer risk: an updated analysis based on 32 case-control studies / F. Liu, B. Li, Y.G. Wei // Cytokine. – 2011. – Vol. 56, no. 2. – P. 200–207.
7. Lack of association between Hashimoto thyroiditis and breast cancer: A quantitative research synthesis / N.J. Sartis, L. Gourgiotis, F. Pucino, G.J. Tolis // Hormones. – 2002. – Vol. 1. – P. 35–41.
8. Herynk M.H. Estrogen receptor mutations in human disease / M.H. Herynk, S.A. Fuqua // Endocr Rev. – 2004. – Vol. 25 (6). – P. 869–898.
9. Methylation of estrogen receptor β promoter correlates with loss of ER- β expression in mammary carcinoma and is an early indication marker in premalignant lesion / A. Rody, U. Holtrich, C. Solbach, K. Kourtis [et al] // Endocrine-related cancer. – 2005. – Vol. 12. – P. 903–916.
10. Comparison of FSH Receptor Polymorphisms Between Infertile and Fertile Women / B. Sever, M. Simsek, M.E. Akar, O. Alper, I.M. Leblebici // Biomedical Research. – 2014. – Vol. 25 (1). – P. 121–126.
11. Addressing health disparities in Hispanic breast cancer: accurate and inexpensive sequencing of BRCA1 and BRCA2 / M. Dean, J. Boland, M. Yeager // Giga Science. – 2015. – Vol. 4. – P. 50. [Электронный ресурс: doi: 10.1186/s13742-015-0088-z].
12. Смоланка И.И. Лечение фиброзно-кистозной болезни – путь профилактики рака молочной железы / И.И. Смоланка // Репродуктивна ендокринологія. – 2015, № 2 (22). – С. 65–69.
13. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.

Статья поступила в редакцию 19.01.2016