

ПОШИРЕНІСТЬ ПОЛІМОРФНОГО ВАРІАНТА I/D ГЕНА ACE В ПАЦІЄНТОК З КОМОРБІДНИМ ПЕРЕБІГОМ ІНТРАМУРАЛЬНОЇ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ І ГЕНІТАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ

Вступ. Поліморфізм гена ангіотензинперетворювального ензиму (ACE) асоціюється з ризиком виникнення не лише есенціальної гіпертензії, але і лейоміоми матки (ЛМ), адже лейоміоматозні вузли тісно пов'язані із системною судинною мережею через судини, що їх живлять і беруть участь у багатьох ланцюгах передачі сигналу, включаючи ангіотензин II, який утворюється під впливом ангіотензинперетворювального ензиму.

Мета дослідження – вивчити поширеність поліморфного варіанта I/D гена ACE в пацієнток з коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ і генітального ендометріозу.

Методи дослідження. У 33 хворих з коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ і генітального ендометріозу та 30 пацієнток з ізольованою інтрамуральною ЛМ було проведено молекулярно-генетичне дослідження поліморфного варіанта I/D гена ACE згідно зі стандартною операційною процедурою, розробленою у міжкафедральній навчально-дослідній лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Результати й обговорення. Аналіз частотного розподілу алелів для поліморфного варіанта I/D гена ACE показав, що як у хворих з коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ та генітального ендометріозу, так і в пацієнток з ізольованою інтрамуральною ЛМ розподіл алелів I та D був паритетним, тоді як у контрольній групі переважали носії алеля I (у 2,3 раза) стосовно носіїв алеля D ($\chi^2=6,35$; $p=0,042$). При цьому наявність алеля D у 2,98 раза підвищувала ризик виникнення інтрамуральної ЛМ у хворих з коморбідним перебігом та у 2,85 раза – за умови її ізольованого перебігу. На протипагу цьому виявлено протективні властивості алеля I гена ACE як у хворих з коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ та генітального ендометріозу, так і в пацієнток з ізольованою інтрамуральною ЛМ. При аналізі домінантної моделі успадкування поліморфного варіанта I/D гена ACE у хворих з коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ і генітального ендометріозу встановлено вірогідно меншу частоту реєстрації генотипу II, який знижував ризик виникнення лейоміоми (ВШ=0,16; 95 % ДІ 0,04–0,63), порівняно з контролем. Водночас носії алеля D (генотипу I/D+D/D) даної групи дослідження мали підвищений у 6,4 раза ризик розвитку лейоміоми матки (ВШ=6,40; 95 % ДІ 1,59–25,72). При цьому в пацієнток з ізольованою ЛМ встановлено, що носії алеля D (генотипу I/D+D/D) мали підвищений у 3,76 раза ризик виникнення лейоміоми матки (ВШ=3,76; 95 % ДІ 1,00–14,07).

Висновки. Аналізуючи відношення шансів і його довірчий інтервал для алелів поліморфного варіанта I/D гена ACE, встановили, що наявність алеля D практично однаково підвищує ризик виникнення та прогресування інтрамуральної ЛМ як за умови її коморбідного перебігу з генітальним ендометріозом, так і при її ізольованому перебізі (в 2,98 та 2,85 раза відповідно). Під час аналізу домінантної моделі успадкування поліморфного варіанта I/D гена ACE з'ясували, що за умови коморбідного перебігу інтрамуральної ЛМ і генітального ендометріозу носії алеля D (генотипу I/D+D/D) мають підвищений у 6,4 раза ризик виникнення та прогресування лейоміоми матки, а при ізольованому перебізі – в 3,76 раза.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: лейоміома матки; генітальний ендометріоз; непліддя; допоміжні репродуктивні технології; поліморфізм гена ACE; поширеність.

ВСТУП. Відомо, що генетичні чинники мають важливе значення у виникненні та прогресуванні цілої низки захворювань. Виражені популяційні, етнічні та, що важливо, індивідуальні особливості геномів як у їх смисловій частині (екзони), так і в їх послідовностях, що не кодують (міжген-

ні проміжки, інтрони), зумовлені мутаціями, призводять до генетичного поліморфізму [1, 2]. Ген ACE є одним з найбільш перспективних напрямів наукового пошуку завдяки асоціації одного з його поліморфних варіантів з рівнем вільного ензиму в сироватці крові [3]. Розмір гена ACE становить 22 000 п. н., він картований на

© С. О. Вовк-Шульга, С. В. Хміль, 2024.

хромосомі 17 (локус 17q22-q24), складається з 26 екзонів і 25 інтронів. В інтроні 16 цього гена виявлено поліморфну ділянку за типом “вставка/відсутність вставки” (I/D) з делецією (D) чи інсерцією (I) Alu-повтору розміром 287 п. н. та утворенням трьох генотипів: I/I, I/D, D/D [2, 4]. За даними Л. Б. Чорної та співавт., у носіїв гомозиготного генотипу D/D гена ACE рівень ангіотензинперетворювального ензиму в 2 рази вищий, ніж у носіїв гомозиготного генотипу I/I [5]. W. Hnimesch та співавт. продемонстрували зв'язок алеля D і есенціальної гіпертензії в індійській популяції та зробили припущення, що високий рівень ангіотензинперетворювального ензиму, пов'язаний з алелем D, може призводити до більшого утворення ангіотензину II у серцевій і судинній тканинах, сприяючи ураженню серцево-судинної системи [6]. F. U. S. Mattace-Raso та співавт. встановили більш виражене підвищення як частоти пульсу, так і систолічного артеріального тиску в осіб з генотипами I/D і D/D поліморфізму I/D гена ACE відносно осіб з генотипом I/I [7]. Крім того, продемонстровано, що хворі з алелем D гена ACE мали підвищений у 1,49 рази ризик розвитку есенціальної гіпертензії порівняно з пацієнтами з алелем I, а хворі з гомозиготним генотипом D/D – у 2,17 рази порівняно з пацієнтами з генотипом I/I [8]. Нещодавно з'явилися дані, що поліморфізм гена ACE асоціюється з ризиком виникнення не лише есенціальної гіпертензії, але і лейоміоми матки (ЛМ) [9]. Лейоміоматозні вузли тісно пов'язані із системною судинною мережею через судини, що їх живлять і беруть участь у багатьох ланцюгах передачі сигналу, включаючи ангіотензин II, який утворюється під впливом ангіотензинперетворювального ензиму [10]. N. M. Fischer та співавт. встановили, що в жінок з есенціальною гіпертензією, які приймають інгібітори ангіотензинперетворювального ензиму, ймовірність розвитку клінічно значущої ЛМ протягом п'яти наступних років значно нижча [11]. В експериментальному дослідженні A. Isobe та співавт. вивчали потенційну роль ангіотензину II у проліферації гладком'язових клітин, отриманих з ЛМ щурів *in vitro*, та з'ясували, що ангіотензин II значно індукує проліферацію клітин лейоміоми [12].

Мета дослідження – вивчити поширеність поліморфного варіанта I/D гена ACE в пацієнток з коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ і генітального ендометріозу.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Було обстежено 63 пацієнтки з інтрамуральною ЛМ, які перебували на стаціонарному лікуванні у Рівненській обласній клінічній лікарні ім. Ю. Семенюка Рівненської обласної ради, зокрема 33 хворих з

коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ і генітального ендометріозу та 30 пацієнток з ізольованою інтрамуральною ЛМ. В анамнезі 5 пацієнток мали цикли контрольованої оваріальної стимуляції за допомогою допоміжних репродуктивних технологій, і їм було встановлено діагноз непліддя. Контрольну групу становили 15 практично здорових жінок, репрезентативних за віком та соціодемографічними характеристиками.

Проводили молекулярно-генетичне дослідження поліморфного варіанта I/D гена ACE згідно зі стандартною операційною процедурою, розробленою у міжкафедральній навчально-дослідній лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Молекулярно-генетичну диференціацію досліджуваного варіанта гена здійснювали методом алей-специфічної полімеразної ланцюгової реакції. Зразки можуть містити три варіанти генотипу, такі, як інсерція (I), делеція (D), інсерція/делеція (гетерозиготний варіант) (I/D). Генотипи зразків визначали, оцінюючи молекулярну масу рестрикційних/ампліфікованих фрагментів порівняно з молекулярною масою та відповідними позитивними контрольними зразками: генотип I/I: 479 п. н., генотип I/D: 479 та 192 п. н., генотип D/D: 192 п. н.

Дослідження виконано відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками. Усіх учасників дослідження проінформували щодо мети та характеру дослідження, і вони дали добровільну інформовану згоду на участь у ньому.

Статистичний аналіз. Для оцінки відповідності між генотипами обраної вибірки і генеральною популяційною сукупністю керувались законом Харді – Вайнберга. Порівнювали одержані (observed frequencies) та очікувані частоти (expected frequencies) (Pearson Chi-Square, χ^2), які розраховували за формулою: $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ (Hardy – Weinberg equilibrium), за допомогою χ^2 -квадрата Пірсона. При отриманні значень коефіцієнта вірогідності $p > 0,05$ приймали “нульову” гіпотезу про рівність вибірок, тобто відповідність між обраною вибірковою і генеральною сукупністю. Порівняльний аналіз таблиць частот проводили з використанням χ^2 -квадрата Пірсона (Pearson Chi-Square, χ^2) і двостороннього точного критерію Фішера (Fisher exact p, two-tailed) (у тих випадках, коли значення очікуваних частот (expected frequencies) окремих показників не перевищували 5). Для оцінки впливу фактора (наявності певного генотипу чи алеля гена) на досліджувану ознаку (виникнення та прогресу-

вання захворювання) розраховували відношення шансів (ВШ), а також його 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ). Вплив вважали статистично вірогідним при $p < 0,05$ для ВШ.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Розподіл частот поліморфного варіанта I/D гена ACE (rs4340), а також оцінку відповідності популяційній рівновазі Харді – Вайнберга проводили у хворих з коморбідним перебігом лейоміоми матки і генітального ендометріозу, пацієнок з ізольованою лейоміомою матки та осіб контрольної групи (табл. 1). Встановлено, що частоти генотипу, що відповідають за поліморфізм I/D гена ACE в обох досліджуваних та контрольній групах, не відхилялися від рівноваги Харді – Вайнберга ($p > 0,05$), це свідчить про те, що обрана вибірка відповідала генеральній сукупності.

Частотний розподіл генотипів гена ACE був таким: у хворих з лейоміомою матки і генітальним

ендометріозом – 15,15 % для I/I, 57,58 % для I/D, 27,27 % для D/D; у пацієнок з ізольованою лейоміомою матки – 23,33 % для I/I, 43,33 % для I/D, 33,33 % для D/D; у контрольній групі – 53,33 % для I/I, 33,33 % для I/D, 13,33 % для D/D (табл. 2). При цьому він вірогідно не відрізнявся в пацієнок досліджуваних та контрольної груп.

У свою чергу, встановлено вірогідну відмінність у частотному розподілі алелів гена ACE в пацієнок досліджуваних та контрольної груп (табл. 3). Так, аналіз частот алелів гена ACE у досліджуваних групах показав, що як у хворих з коморбідним перебігом лейоміоми матки та генітального ендометріозу, так і в пацієнтів з ізольованою лейоміомою матки розподіл алелів I та D був паритетним, тоді як у контрольній групі переважали носії алеля I стосовно носіїв алеля D (у 2,3 раза).

Аналізуючи ВШ і його 95 % ДІ для алелів гена ACE як у хворих з коморбідним перебігом лейоміоми матки та генітального ендометріозу, так

Таблиця 1 – Поліморфізм гена ACE відповідно до закону Харді – Вайнберга у хворих з коморбідним перебігом лейоміоми матки і генітального ендометріозу

Група	Генотип					
	I/I		I/D		D/D	
	наявні	очікувані	наявні	очікувані	наявні	очікувані
Хворі з лейоміомою матки і генітальним ендометріозом (1-ша)	5	6,37	19	16,26	9	10,37
χ^2 ; p	$\chi^2=0,94$; $p=0,333$					
Пацієнтки з лейоміомою матки (2-га)	7	6,08	13	14,85	10	9,08
χ^2 ; p	$\chi^2=0,47$; $p=0,495$					
Контрольна (3-тя)	8	7,35	5	6,3	2	1,35
χ^2 ; p	$\chi^2=0,64$; $p=0,424$					

Таблиця 2 – Поліморфізм гена ACE у хворих з коморбідним перебігом лейоміоми матки і генітального ендометріозу

Група	Генотип					
	I/I		I/D		D/D	
	n	%	n	%	n	%
Хворі з лейоміомою матки і генітальним ендометріозом (1-ша)	5	15,15	19	57,58	9	27,27
Пацієнтки з лейоміомою матки (2-га)	7	23,33	13	43,33	10	33,33
Контрольна (3-тя)	8	53,33	5	33,33	2	13,33
χ^2 ; p	$\chi^2=8,90$; $p=0,064$					

Таблиця 3 – Частота алелів гена ACE у хворих з коморбідним перебігом лейоміоми матки і генітального ендометріозу

Група	Алель			
	I		D	
	n	%	n	%
Хворі з лейоміомою матки і генітальним ендометріозом (1-ша)	29	43,94	37	56,06
Пацієнтки з лейоміомою матки (2-га)	27	45,00	33	55,00
Контрольна (3-тя)	21	70,00	9	30,00
χ^2 ; p	$\chi^2=6,35$; $p=0,042^*$			

Примітка. Тут і в таблицях 4–7: * – статистично значущі результати.

і в пацієнок з ізольованою лейоміомою матки, встановили наявність вірогідної залежності між носійством алеля D та виникненням патології (наявність алеля D у 2,98 раза підвищувала ризик розвитку лейоміоми матки у хворих з коморбідним перебігом лейоміоми матки і генітального ендометріозу та у 2,85 раза – ризик виникнення лейоміоми матки за умови її ізольованого перебігу) (табл. 4). На противагу цьому виявили протективні властивості алеля I гена ACE в пацієнок обох досліджуваних груп.

Аналізуючи ВШ і його 95 % ДІ для генотипів гена ACE як у хворих з коморбідним перебігом лейоміоми матки та генітального ендометріозу, так і в пацієнок з ізольованою лейоміомою матки, не встановили вірогідної залежності між носійством певного генотипу та ризиком розвитку лейоміоми матки (табл. 5). Водночас виявили протективні властивості генотипу I/I гена ACE щодо ризику виникнення лейоміоми матки як у хворих з коморбідним перебігом лейоміоми матки та генітального ендометріозу, так і в пацієнок з ізольованою лейоміомою матки.

При аналізі домінантної моделі успадкування гена ACE у хворих з коморбідним перебігом лейоміоми матки і генітального ендометріозу

встановили вірогідно меншу частоту реєстрації генотипу I/I, який знижував ризик виникнення лейоміоми матки (ВШ=0,16; 95 % ДІ 0,04–0,63), порівняно з контролем (табл. 6). Водночас з'ясували, що носії алеля D (генотипу I/D+D/D) даної групи дослідження мали підвищений у 6,4 раза ризик розвитку лейоміоми матки (ВШ=6,40; 95 % ДІ 1,59–25,72).

При аналізі домінантної моделі успадкування гена ACE в пацієнок з ізольованою лейоміомою матки вірогідних відмінностей у частоті реєстрації генотипів не виявили (табл. 7). Водночас встановили, що носії алеля D (генотипу I/D+D/D) даної групи дослідження мали підвищений у 3,76 раза ризик розвитку лейоміоми матки (ВШ=3,76; 95 % ДІ 1,00–14,07). На противагу цьому генотип I/I володів протективним ефектом щодо виникнення лейоміоми матки (ВШ=0,27; 95 % ДІ 0,07–0,99).

Варто відзначити, що при аналізі рецесивної моделі успадкування гена ACE встановили відсутність статистично значимих змін у частоті реєстрації генотипів як у хворих з коморбідним перебігом лейоміоми матки та генітального ендометріозу, так і в пацієнок з ізольованою лейоміомою матки (табл. 8, 9).

Таблиця 4 – Відношення шансів для алелів гена ACE в пацієнок досліджуваних груп

Група	Алель			
	I		D	
	ВШ	95 % ДІ	ВШ	95 % ДІ
Хворі з лейоміомою матки і генітальним ендометріозом	0,34*	0,13–0,84	2,98*	1,19–7,47
Пацієнтки з лейоміомою матки	0,35*	0,14–0,89	2,85*	1,12–7,24

Таблиця 5 – Відношення шансів для генотипів гена ACE в пацієнок досліджуваних груп

Група	Генотип					
	I/I		I/D		D/D	
	ВШ	95 % ДІ	ВШ	95 % ДІ	ВШ	95 % ДІ
Хворі з лейоміомою матки і генітальним ендометріозом	0,16*	0,04–0,63	2,71	0,76–9,73	2,44	0,46–13,00
Пацієнтки з лейоміомою матки	0,27*	0,07–0,99	1,53	0,42–5,58	3,25	0,61–17,28

Таблиця 6 – Домінантна модель успадкування гена ACE у хворих з коморбідним перебігом лейоміоми матки і генітального ендометріозу

Генотип	Лейоміома матки+ генітальний ендометріоз	Контроль	p _F	ВШ	95 % ДІ
	n (%)	n (%)			
I/I	5 (15,15)	8 (53,33)	0,012*	0,16*	0,04–0,63
I/D+D/D	28 (84,85)	7 (46,67)		6,40*	1,59–25,72

Таблиця 7 – Домінантна модель успадкування гена ACE в пацієнок з ізольованою лейоміомою матки

Генотип	Лейоміома матки	Контроль	p _F	ВШ	95 % ДІ
	n (%)	n (%)			
I/I	7 (23,33)	8 (53,33)	0,091	0,27*	0,07–0,99
I/D+D/D	23 (76,67)	7 (46,67)		3,76*	1,00–14,07

Таблиця 8 – Рецесивна модель успадкування гена ACE у хворих з коморбідним перебігом лейоміоми матки і генітального ендометріозу

Генотип	Лейоміома матки+ генітальний ендометріоз	Контроль	p _F	ВШ	95 % ДІ
	n (%)	n (%)			
I/I+I/D	24 (72,73)	13 (86,67)	0,462	0,41	0,08–2,19
D/D	9 (27,27)	2 (13,33)		2,44	0,46–13,00

Таблиця 9 – Рецесивна модель успадкування гена ACE в пацієнок з ізольованою лейоміомою матки

Генотип	Лейоміома матки	Контроль	p _F	ВШ	95 % ДІ
	n (%)	n (%)			
I/I+I/D	20 (66,67)	13 (86,67)	0,283	0,31	0,06–1,64
D/D	10 (33,33)	2 (13,33)		3,25	0,61–17,28

Отже, аналіз частотного розподілу алелів для поліморфного варіанта I/D гена ACE показав, що як у хворих з коморбідним перебігом лейоміоми матки та генітального ендометріозу, так і в пацієнок з ізольованою лейоміомою матки розподіл алелів I та D був паритетним, тоді як у контрольній групі переважали носії алеля I (у 2,3 раза) стосовно носіїв алеля D ($\chi^2=6,35$; $p=0,042$). При цьому наявність алеля D у 2,98 раза підвищувала ризик виникнення лейоміоми матки у хворих з коморбідним перебігом лейоміоми матки і генітального ендометріозу та у 2,85 раза – за умови її ізольованого перебігу. На противагу цьому виявили протективні властивості алеля I гена ACE як у хворих з коморбідним перебігом лейоміоми матки та генітального ендометріозу, так і в пацієнок з ізольованою лейоміомою матки. При аналізі домінантної моделі успадкування поліморфного варіанта I/D гена ACE у хворих з коморбідним перебігом лейоміоми матки і генітального ендометріозу встановили вірогідно меншу частоту реєстрації генотипу I/I, який знижував ризик виникнення лейоміоми матки (ВШ=0,16; 95 % ДІ 0,04–0,63), порівняно з контролем. Водночас носії алеля D (генотипу I/D+D/D) даної групи дослідження мали підвищений у 6,4 раза ризик розвитку лейоміоми матки (ВШ=6,40; 95 % ДІ 1,59–25,72). При аналізі домінантної моделі успадкування гена ACE в пацієнок з ізольованою лейоміомою матки встановили, що носії алеля D (генотипу I/D+D/D) мали підвищений у 3,76 раза ризик виникнення лейоміоми матки (ВШ=3,76; 95 % ДІ 1,00–14,07).

Результати нашого дослідження співзвучні з даними інших дослідників. Так, F. Keshavarzi та співавт. досліджували ймовірні зв'язки поліморфізму I/D гена ACE і ризику виникнення ЛМ у вибірці іранської популяції [13]. У дослідженні взяли участь 202 пацієнтки з діагностованою ЛМ та 211 осіб контрольної групи. Генотипи I/D та D/D поліморфного варіанта I/D гена ACE були пов'язані з підвищенням у 2,0 і 2,9 раза ризиком

розвитку ЛМ порівняно з генотипом I/I (ВШ 2,0 [95 % ДІ від 1,3 до 3,2]; $P=0,004$ і ВШ 2,9 [95 % ДІ від 1,6 до 5]; $P=0,0002$). Частота алеля D гена ACE становила 53,7 % у хворих з ЛМ та 40,3 % в осіб контрольної групи, що статистично вірогідно різнилось ($p<0,0001$). На противагу цьому S. H. Goma та співавт. не виявили зв'язку поліморфізму I/D гена ACE з ЛМ. У дослідженні взяли участь 124 єгипетські жінки, з них 70 хворих з ЛМ і 54 практично здорових жінки контрольної групи [14]. G. I. Gultekin та співавт. не встановили зв'язку між частотою алельного розподілу поліморфізму I/D гена ACE і ЛМ у жінок Турції ($\chi^2=0,623$, $p=0,430$ для алеля I; $\chi^2=0,995$, $p=0,339$ для алеля D) [15]. Крім того, не було виявлено статистично значимих асоціацій між поліморфізмом I/D гена ACE, кількістю фіброїдних вузлів та їх розміром ($\chi^2=1,760$, $p=0,415$ для розміру міоматозних вузлів, $\chi^2=0,342$, $p=0,843$ для кількості міоматозних вузлів). Щодо асоціації ендометріозу і поліморфізму гена ACE, то є дослідження, які дозволяють припустити, що поліморфізм гена ACE має деякий зв'язок із схильністю до розвитку та прогресування ендометріозу [16]. L. J. Kowalczyńska та співавт. досліджували поліморфізм I/D гена ACE в жінок з ендометріозом і визначали його взаємозв'язки зі стадією захворювання та клінічною картиною [17]. У дослідженні взяли участь 121 хвора з ендометріозом та 122 жінки контрольної групи. У пацієнок з ендометріозом виявлено такий розподіл генотипів поліморфізму I/D гена ACE: I/I – 25,62 %, I/D – 47,93 %, D/D – 26,45 %, тоді як у контрольній групі: I/I – 35,25 %, I/D – 41,80 %, D/D – 22,95 %. Порівняння частот досліджуваних генотипів та алелів між групою дослідження і контролем не виявило статистично значущих відмінностей ($p>0,05$). Крім того, не спостерігали вірогідної асоціації між поліморфним варіантом I/D гена ACE, стадією захворювання і кількістю вогнищ. Водночас дослідники встановили, що у жінок з ендометріозом зі скаргами на біль частота генотипу I/I становила

17,07 %, I/D – 46,34 %, D/D – 36,59 %. У групі пацієнок з ендометріозом, які не скаржилися на біль, частота досліджуваних генотипів (I/I, I/D, D/D) становила 26,53, 59,18 та 14,29 % відповідно. Отже, генотип D/D і алель D зустрічалися частіше у хворих з ендометріозом, які мали виражений больовий синдром ($p < 0,05$). Y. Y. Hsieh та співавт. встановили, що генотипи, пов'язані з ACE I (I/I й I/D), асоціювалися зі схильністю до виникнення ендометріозу та ЛМ на Тайвані [18]. Дослідники мали на меті встановити, чи можна використовувати поліморфізм I/D гена ACE як предиктор схильності до розвитку ендометріозу та ЛМ. У дослідженні взяли участь 125 хворих з ендометріозом (1-ша група), 120 пацієнок з ЛМ (2-га група) та 128 жінок контрольної групи (3-тя група). Розподіл генотипів і частота алелів поліморфізму I/D гена ACE значно різнилися. Пропорції гомозигот ACE I/гетерозигот/гомозигот D становили: 1-ша група – 50,4/24/25,6 %; 2-га – 25/23,33/51,67 %; 3-тя – 10,2/29,7/60,1 %. Пропорції алелів I/D у кожній групі становили: 1-ша група – 62,4/37,6 %; 2-га – 36,7/63,3 %; 3-тя –

25/75 %. Дослідники дійшли висновку, що поліморфізм I/D гена ACE пов'язаний із схильністю як до ендометріозу, так і до лейоміоми. При цьому генотипи й алелі, пов'язані з ACE I, тісно корелюють з виникненням ендометріозу та помірно корелюють з розвитком лейоміоми.

ВИСНОВКИ. Аналізуючи відношення шансів і його довірчий інтервал для алелів поліморфного варіанта I/D гена ACE, встановили, що наявність алеля D практично однаково підвищує ризик виникнення та прогресування інтрамуральної лейоміоми матки як за умови її коморбідного перебігу з генітальним ендометріозом, так і при її ізольованому перебізі (в 2,98 та 2,85 рази відповідно). Під час аналізу домінантної моделі успадкування поліморфного варіанта I/D гена ACE з'ясували, що за умови коморбідного перебігу інтрамуральної лейоміоми матки і генітального ендометріозу носії алеля D (генотипу I/D+D/D) мають підвищений у 6,4 рази ризик виникнення та прогресування лейоміоми матки, а при ізольованому перебізі – в 3,76 рази.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- 15 years of GWAS discovery: Realizing the promise / A. Abdellaoui, L. Yengo, K. J. H. Verweij, P. M. Visscher // *Am. J. Hum. Genet.* – 2023. – **110**, No. 2. – P.179–194.
- Пішак В. П. Ренін-ангіотензин-альдостеронова система: молекулярний механізм регуляції і поліморфізм генів при патології / В. П. Пішак, М. І. Кривчанська // *Біол. системи.* – 2013. – **5**, вип. 3. – С. 305–310.
- Прооксидантно-антиоксидантний баланс – зв'язок з ураженням нирок при цукровому діабеті 2 типу / А. О. Несен, П. С. Семенових, Ю. С. Якименко [та ін.] // *Медицина сьогодні і завтра.* – 2022. – № 1. – С. 72–82.
- Angiotensin-converting enzyme genetic polymorphism: its impact on cardiac remodeling / F.N. Albuquerque, A.A. Brandão, D.A. Silva [et al.] // *Arq Bras Cardiol.* – 2014. – **102**. – С. 70–79.
- Поширеність поліморфних варіантів генів PAI-1 675 4G/5G та ACE I/D серед жінок з невиношуванням вагітності / Л. Б. Чорна, Д. В. Заставна, Г. В. Макух, О. І. Колодій // *Фактори експериментальної еволюції організмів.* – 2023. – **33**. – С. 109–113.
- Impact of I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene on myocardial infarction susceptibility among young Moroccan patients / W. Hmimch, H. H. Idrissi, B. Diakite [et al.] // *BMC Res. Notes.* – 2017. – **10**. – P. 763.
- Insertion/deletion gene polymorphism of the angiotensin-converting enzyme and blood pressure changes in older adults. The Rotterdam study / F. U. S. Mattace-Raso, M. P. S. Sie, T. J. M. van der Cammen [et al.] // *J. Human Hyperten.* 2007. – **21**. – P. 736–740.
- Effects of angiotensin converting enzyme gene polymorphism on hypertension in Africa: A meta-analysis and systematic review / H. G. Mengesha, P. Petrucka, C. Spence, T. B. Tafesse // *PLoS ONE.* – 2019. – **14**, No. 2. – P. e0211054.
- Kirschen G. W. Relationship Among Surgical Fibroid Removal, Blood Pressure, and Biomarkers of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Activation / G. W. Kirschen, L. Yanek, M. Borahay // *Reprod. Sci.* – 2023. – **30**, No. 9. – P. 2736–2742.
- Endothelin 1 is elevated in plasma and explants from patients having uterine leiomyomas / K. Wallace, K. Chatman, J. Porter // *Reprod. Sci.* – 2014. – **21**, No. 9. – P. 1196–1205.
- Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Reduce Uterine Fibroid Incidence in Hypertensive Women / N. M. Fischer, T. O. Nieuwenhuis, B. Singh, G. Yenokyan, J. H. Segars // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2021. – **106**, No. 2. – P. e650–e659.
- Dual repressive effect of angiotensin II-type 1 receptor blocker telmisartan on angiotensin II-induced and estradiol-induced uterine leiomyoma cell proliferation / A. Isobe, T. Takeda, M. Sakata [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2008. – **23**. – P. 440–446.
- Association of ACE I/D and AGTR1 A1166C Gene Polymorphisms and Risk of Uterine Leiomyoma: A Case-Control Study / F. Keshavarzi, B. Teimoori, F. Farzaneh [et al.] // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2019. – **20**, No. 9. – P. 2595–2599.

14. Polymorphisms of Renin Angiotensin system genes in uterine leiomyomas among Egyptian females / S. H. Gomaa, A. M. Zaki, E. A. El-Attar [et al.] // *J. Clin. Gynecol. Obstetrics.* – 2015. – **4**. – P. 170–176.

15. Lack of influence of the ACE1 gene I/D polymorphism on the formation and growth of benign uterine leiomyoma in Turkish patients / G. I. Gultekin, S. G. Yilmaz, O. T. Kahraman [et al.] // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2015. – **16**. – P. 1123–1127.

16. Physiological and pathological roles of Ang II and Ang- (1-7) in the female reproductive system / Y. Liu,

H. Hao, T. Lan [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2022. – **13**. – P. 1080285.

17. ACE I/D polymorphism in Polish patients with endometriosis / L. J. Kowalczyńska, T. Ferenc, M. Wojciechowski [et al.] // *Ginekologia Polska.* – 2011. – **82**, No. 2. – P. 102–107.

18. Angiotensin I-converting enzyme insertion-related genotypes and allele are associated with higher susceptibility of endometriosis and leiomyoma / Y. Y. Hsieh, C. C. Lee, C. C. Chang [et al.] // *Mol. Reprod. Dev.* – 2007. – **74**. – P. 808–814.

REFERENCES

1. Abdellaoui, A., Yengo, L., Verweij, K.J.H., Visscher, P.M. (2023). 15 years of GWAS discovery: Realizing the promise. *Am. J. Hum. Genet.*, 110(2), 179-194.

2. Pishak, V.P. Kryvchanska, M.I. (2013). Renin-angiotensin-aldosterone system: regulation of molecular mechanism and gene polymorphism during pathology. *Biological Systems*, 5(3), 305-310 [in Ukrainian].

3. Nesen, A.O., Semenovykh, P.S., Yakymenko, Y.U.S., Shchenyavska, O.M., Kiriyenko, O.M. (2022). Prooxidant-antioxidant balance – association with kidney damage in type 2 diabetes mellitus. *Medicine Today and Tomorrow*, 1, 72-82 [in Ukrainian].

4. Albuquerque, F.N., Brandão, A.A., Silva, D.A., Mourilhe-Rocha, R., Duque, G.S., Gondar, A.F., Neves, L.M., Bittencourt, M.I., Pozzan, R., Albuquerque, D.C. (2014). Angiotensin-converting enzyme genetic polymorphism: its impact on cardiac remodeling. *Arq. Bras. Cardiol.*, 102(1), 70-79.

5. Chorna, L.B., Zastavna, D.V., Makukh, H.V., Kolodiy, O.I. (2023). Prevalence of polymorphic variants of the PAI-1 675 4G/5G and ACE I/D genes among women with miscarriage. *Factors in the Experimental Evolution of Organisms*, 33, 109-113 [in Ukrainian].

6. Hmimch, W., Idrissi, H.H., Diakite, B., Korchi, F., Baghdadi, D., Tahri Joutey Hassani Idrissi, H., Haboub, M., Habbal, R., Nadiifi, S. (2017). Impact of I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene on myocardial infarction susceptibility among young Moroccan patients. *BMC Res. Notes*, 10(1), 763.

7. Mattace-Raso, F.U.S., Sie, M.P.S., van der Cammen, T.J.M., Safar, M.E., Hofman, A., van Duijn, C.M., Witteman, J.C.M. (2007). Insertion/deletion gene polymorphism of the angiotensin-converting enzyme and blood pressure changes in older adults. *The Rotterdam study. J. Human Hyperten.*, 21, 736-740.

8. Mengesha, H.G., Petrucka, P., Spence, C., Tafesse, T.B. (2019). Effects of angiotensin converting enzyme gene polymorphism on hypertension in Africa: A meta-analysis and systematic review. *PLoS ONE*, 14(2), e0211054.

9. Kirschen, G.W., Yanek, L., Borahay, M. (2023). Relationship Among Surgical Fibroid Removal, Blood Pressure, and Biomarkers of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Activation. *Reprod Sci.*, 30(9), 2736-2742.

10. Wallace, K., Chatman, K., Porter, J., Scott, J., Johnson, V., Moseley, J., LaMarca, B. (2014). Endothelin 1 is elevated in plasma and explants from patients having uterine leiomyomas. *Reprod Sci.*, 21(9), 1196-1205.

11. Fischer, N.M., Nieuwenhuis, T.O., Singh, B., Yenokyan, G., Segars, J.H. (2021). Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Reduce Uterine Fibroid Incidence in Hypertensive Women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 106(2), e650-e659.

12. Isobe, A., Takeda, T., Sakata, M., Miyake, A., Yamamoto, T., Minekawa, R., Nishimoto, F., Oskamoto, Y., Walker, C.L., Kimura, T. (2008). Dual repressive effect of angiotensin II-type 1 receptor blocker telmisartan on angiotensin II-induced and estradiol-induced uterine leiomyoma cell proliferation. *Hum Reprod.*, 23(2), 440-446.

13. Keshavarzi, F., Teimoori, B., Farzaneh, F., Mokhtari, M., Najafi, D., Salimi, S. (2019). Association of ACE I/D and AGTR1 A1166C Gene Polymorphisms and Risk of Uterine Leiomyoma: A Case-Control Study. *Asian Pac J Cancer Prev.*, 20(9), 2595-2599.

14. Gomaa, S.H., Zaki, A.M., El-Attar, E.A., Mokhtar, M.M., Swelem, M. S. (2015). Polymorphisms of Renin Angiotensin system genes in uterine leiomyomas among Egyptian females. *J Clin Gynecol Obstetrics*, 4, 170-176.

15. Gultekin, G.I., Yilmaz, S.G., Kahraman, O.T., Atasoy, H., Dalan, A.B., Attar R., Buyukoren A., Ucunoglu, N., Isbir, T. (2015). Lack of influence of the ACE1 gene I/D polymorphism on the formation and growth of benign uterine leiomyoma in Turkish patients. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 16(3), 1123-1127.

16. Liu, Y., Hao, H., Lan, T., Jia, R., Cao, M., Zhou, L., Zhao, Z., Pan, W. (2022). Physiological and pathological roles of Ang II and Ang- (1-7) in the female reproductive system. *Front Endocrinol. (Lausanne)*, 13:1080285.

17. Kowalczyńska, L.J., Tomasz, F., Wojciechowski, M., Mordalska, A., Pogoda, K., Malinowski, A. (2011). ACE I/D polymorphism in Polish patients with endometriosis. *Ginekol. Pol.*, 82(2), 102-107.

18. Hsieh, Y.Y., Lee, C.C., Chang, C.C., Wang, Y.K., Yeh, L.S., Lin, C.S. (2007). Angiotensin I-converting enzyme insertion-related genotypes and allele are associated with higher susceptibility of endometriosis and leiomyoma. *Mol. Reprod. Dev.*, 74(7), 808-814.

Отримано 26.01.2024

Адреса для листування: С. О. Вовк-Шульга, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Воли, 1, 46001, Україна, e-mail: sophiavovk95@gmail.com.

PREVALENCE OF THE I/D ACE GENE POLYMORPHIC VARIANT IN PATIENTS WITH A COMORBID COURSE OF UTERINE LEIOMYOMA AND GENITAL ENDOMETRIOSIS

Summary

Introduction. Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism is associated not only with the risk of essential hypertension, but also with the risk of uterine leiomyoma (LM), because leiomyomatosis nodes are closely connected to the systemic vascular network through the vessels that feed them and participate in many chains of signal transmission, including angiotensin II, which is formed under the influence of angiotensin-converting enzyme (ACE).

The aim of the study – to investigate the prevalence of the I/D polymorphic variant of the ACE gene in patients with a comorbid course of intramural LM and genital endometriosis.

Research Methods. For 33 patients with a comorbid course of intramural LM and genital endometriosis and 30 patients with isolated intramural LM, a molecular genetic study of the I/D polymorphic variant of the ACE gene was applied according to the standard operating procedure developed in the interdepartmental educational and research laboratory of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University.

Results and Discussion. The analysis of the frequency distribution of alleles for the I/D polymorphic variant of the ACE gene showed that in patients with comorbid intramural LM and genital endometriosis, as well as with isolated intramural LM, the distribution of I and D alleles is even, while in the control group carriers of the I allele predominate (in 2.3 times) in relation to carriers of the D allele, $\chi^2=6.35$; $p=0.042$. At the same time, the presence of the D allele increases the risk of intramural LM in patients with a comorbid course by 2.98 times and by 2.85 times if it is isolated. In contrast, the protective properties of allele I of the ACE gene were found both in patients with a comorbid course of intramural LM and genital endometriosis, and in patients with isolated intramural LM. When analyzing the dominant model of inheritance of the I/D polymorphic variant of the ACE gene in patients with a comorbid course of intramural LM and genital endometriosis, a significant lower frequency of registration of genotype II was established, which reduces the risk of leiomyoma (OR=0.16; 95% CI 0.04–0.63) compared to the control. At the same time, carriers of the D allele (genotype ID+DD) of this research group have a 6.4-fold increased risk of developing leiomyoma (OR=6.40; 95% CI 1.59–25.72). In patients with isolated LM, it was established that carriers of the D allele (genotype ID+DD) have a 3.76-fold increased risk of developing leiomyoma (OR=3.76; 95% CI 1.00–14.07).

Conclusions. Analyzing the odds ratio and its confidence interval for the alleles of the I/D polymorphic variant of the ACE gene, it was established that the presence of the D allele almost equally increases the risk of intramural LM both under the condition of its comorbid course with genital endometriosis and its isolated course (in 2.98 and 2.85 times, respectively). During the analysis of the dominant model of inheritance of the I/D polymorphic variant of the ACE gene, it was established that in the case of comorbid course of intramural LM and genital endometriosis, carriers of the D allele (genotype ID+DD) have a 6.4-fold increased risk of leiomyoma, and in the case of an isolated course – a 3.76-fold increased risk.

KEY WORDS: uterine leiomyoma; genital endometriosis; infertility; in vitro fertilization; ACE gene polymorphism; prevalence.