

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ФЕРМЕНТОВ МЕТАБОЛИЗМА ЭСТРОГЕНОВ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ В ПЕРИМENOПАЗУЗЕ

Назирова Зилола Махамадовна, Асранкулова Дилорамхон Бахтияровна,

Андижанский государственный медицинский институт.

✓ Резюме

Многочисленные исследования показали, что эстрогены в большинстве случаев играют важную роль в развитии миомы матки, гиперпластических процессов и рака эндометрия [2, 7]. В то же время патогенетические аспекты сочетанной патологии эндометрия и миометрия, в частности гиперплазии эндометрия и рака эндометрия на фоне миомы матки, остаются практически не изученными. В эндометрии и миометрии эстрогены синтезируются из андрогенов под действием фермента ароматазы.

Поступившие из крови и синтезированные в эндометрии эстрогены связываются с имеющимися в тканях эстрогенными рецепторами и стимулируют пролиферацию эндометрия, запуская промоторный тип гормонального канцерогенеза.

При генотоксическом типе гормонального канцерогенеза эстрогены с участием 2- и 4-эстрогенгидроксилаз превращаются в катехолэстрогены.

Ключевые слова: жэстероген, гиперплазия, эндометрий, фермент, ген.

АЁЛЛАРДА ПЕРИМENOПАЗУЗА ҲОЛАТИНИНГ ЭНДОМЕТРИЙ ГИПЕРПЛАСТИК ЖАРАЁНЛАРИ БИЛАН КУЗАТИЛГАНИДА ЭСТЕРОГЕН ФЕРМЕНТЛАРИ МЕТАБОЛИЗМИНИНГ ГЕНЕТИК ПОЛИМОРФИЗМИ

Назирова З. М., Асранкулова Д. Б.,

Андижон давлат тиббиёт институти.

✓ Резюме

Кўпгина тадқиқотлар шуни кўрсатдики, эстрогенлар кўп ҳолларда бачадон миомаси, гиперпластик жараёнлар ва эндометриал саратон ривожланишида муҳим рол ўйнайди. Шу билан бирга, эндометриум ва миометриумнинг эстроидол патологиясининг патогенетик жиҳатлари, хусусан, бачадон миомаси фонида эндометриал гиперплазия ва эндометриум саратони деярли ўрганилмаган бўлиб қолмоқда. Эндометрий ва миометрида эстрогенлар ароматаза ферменти таъсирида андрогенлардан синтезланади.

Қондан чиқарилган ва эндометриумда синтез қилинган эстрогенлар тўқималарда мавжуд бўлган эстроген рецепторлари билан боғланиб, эндометриумнинг кўпайишини рағбатлантиради ва гормонал канцерогенезнинг промотор турини келтириб чиқаради.

Гормонал канцерогенезнинг генотоксик турида 2 ва 4-эстроген гидроксилазалар иштирокидаги эстрогенлар катехол эстрогенларига айланади.

Калит сўзлар: жэстероген, гиперплазия, эндометриум, фермент, ген.

GENETIC POLYMORPHISM OF ESTROGEN METABOLISM ENZYMES IN WOMEN WITH HYPERPLASTIC PROCESSES ENDOMETRY IN PERIMENOPAUSE

Nazirova Z.M., Asrankulova D.B.,

Andijan State Medical Institute.

✓ Resume

Numerous studies have shown that estrogens in most cases play an important role in the development of uterine fibroids, hyperplastic processes and endometrial cancer [2,7]. At the same time, the pathogenetic aspects of the combined pathology of the endometrium and myometrium, in particular endometrial hyperplasia and endometrial cancer against the background of uterine fibroids, remain practically unexplored [4]. In the endometrium and myometrium, estrogens are synthesized from androgens by the action of the aromatase enzyme.

Estrogens released from the blood and synthesized in the endometrium bind to the estrogen receptors present in the tissues and stimulate the proliferation of the endometrium, triggering the promoter type of hormonal carcinogenesis. In the genotoxic type of hormonal carcinogenesis, estrogens with the participation of 2- and 4-estrogen hydroxylases are converted into catechol estrogens.

Key words: gesterogen, hyperplasia, endometrium, enzyme, gene.

Актуальность

Возникновение инвазивного рака матки у больных с рецидивирующей формой ГПЭ отмечается в среднем в каждом 4-м случае [1,2]. В большинстве случаев ферменты синтеза и метаболизма эстрогена лежат в основе развития ГПЭ, а также рака эндометрия.

Эстрогены, синтезированные в тканях эндометрия in situ из андрогенов под действием фермента CYP19, могут активировать эстрогенные рецепторы и содействовать запуску промоторного типа гормонального канцерогенеза [4,3]. Возможен и метаболизм эстрогенов непосредственно в эндометрии, под воздействием ферментов CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, и превра-

шение их в катехолэстрогены [11]. Инициация гормонозависимых опухолей может быть результатом реакции катехолэстроген-орто-хинонов с ДНК с формированием беспуриновых нерепарируемых участков ДНК и специфических аддуктов, вызывающих мутации в генах-мишенях (генотоксический вид гормонального канцерогенеза) [5,7,13]. Любое нарушение в одной из этих систем может быть причиной возникновения пролиферативных процессов [6,9]. Поэтому можно предполагать, что полиморфные варианты генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов, могут быть ассоциированы с риском гормонозависимых опухолей женских половых органов. Определение таких вариантов ДНК позволит дифференцировано формировать группы риска и проводить своевременные профилактические мероприятия [2,9].

Цель исследования - определение аллельных и генотипических частот генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов (CYP1A1, CYP1A2, CYP19 и SULT1A1) у женщин перименопаузального периода с ГПЭ и здоровых пациенток и определение связи вариантных частот аллелей и генотипов с риском развития ГПЭ.

Материал и методы

I (основную) группу исследования составили 105 женщин с гистологически подтвержденными ГПЭ, II группу (сравнения) - 152 женщины без патологии эндометрия. Группы не различались по возрасту (соответственно $49,4 \pm 5,6$ лет и $48,9 \pm 6,1$ лет, $p = 0,504$) и по индексу массы тела (соответственно $30,1 \pm 5,6$ кг/м² и $31,5 \pm 5,4$ кг/м², $p = 0,405$).

Результат и обсуждения

Среди соматических заболеваний в I группе преобладали артериальная гипертензия - у 70,5% исследуемых, заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей - у 28,5%, мочекаменная болезнь - у 19,1%; во II группе эти заболевания встречались соответственно у 45,3%, 22,5%, 11,1% женщин ($p = 0,046$, $p = 0,465$, $p = 0,180$ соответственно).

При исследовании генетического полиморфизма ферментов метаболизма эстрогенов выявлено, что аллельные и генотипические частоты гена CYP1A1 достоверно не отличаются у больных с ГПЭ и контрольных индивидов (табл.).

В группе женщин с ГПЭ наблюдения дается незначительное увеличение частоты мутантного аллеля С (14,8%) по сравнению с контролем (12,2%), но различия недостоверны ($OШ = 1,25$, $p = 0,471$). Также для этой группы наблюдается снижение частоты гетерозиготного генотипа CYP1A1*1A/2A по сравнению с контролем ($p = 0,905$). Гомозиготный вариант мутантного типа С/С обнаруживался у женщин с ГПЭ (2,9%), но отсутствовал в группе сравнения ($p = 0,999$). При анализе полиморфных вариантов гена CYP1A2 у

больных с ГПЭ были выявлены достоверные различия по частоте встречаемости мутантного аллеля А (76%) по сравнению с группой контроля (65,4%) ($OШ = 1,68$, $p = 0,018$), с другой стороны, в основной группе наблюдалось недостоверное снижение частоты гетерозиготного генотипа С/А относительно контроля ($p = 0,641$), и увеличение частоты мутантного генотипа А/А ($p = 0,970$). Данный факт может свидетельствовать о возможном участии CYP1A2 в патогенезе ГПЭ. Для CYP19 достоверных различий по частоте встречаемости мутантного аллеля Т и генотипов С/Т и Т/Т не наблюдалось.

Для гена SULT1A1 в группах также не было выявлено достоверных различий по частоте встречаемости мутантного аллеля А ($p = 0,296$). Однако наблюдалось достоверное увеличение частоты встречаемости гетерозиготного генотипа G/A у женщин с ГПЭ (51,4%) по сравнению с контролем - 24,8% ($OШ = 3,56$, $p < 0,0001$), что предполагает возможное вовлечение SULT1A1 в процессы пролиферации.

Вывод

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что женщины в перименопаузальном периоде при наличии дикого аллеля С гена CYP1A2 и/или гетерозиготного генотипа G/A гена SULT1A1 имеют повышенный риск развития гиперпластических процессов эндометрия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бассалык Л.С., Герштейн Е.С., Куштинский Н.Е. и др. Определение рецепторов стероидных гормонов в гормонозависимых опухолях для назначения эндокринной терапии: Методические рекомендации. М, 2017. 16 с.
2. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб., 2010. 199 с.
3. Берштейн Л.М., Чернобровкина А.Е., Гамаюнова В.Б. и др. II Вопросы онкологии. 2013. Т. 49, № 1. С. 55 - 59.
4. Гаериллов А.С., Мерекина Л.И., Семенов С.В. II Сибирский мед. журнал. 2012. № 4. С. 34 - 36.
5. Ларионов А.А. Конверсия андростендиона в опухолевой и экстрагонадных тканях и ее связь с гормонально-метаболическими факторами у больных раком молочной железы: Автореф.... дис. канд. мед. наук. СПб., 2007.
6. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. М.: МИА, 2010. 550 с.
7. Adamski J., Hohls E., Jungblut P. II Exp. Clin. Endocrinol. 2014. Vol. 102, № 5. p. 388 - 393.
8. Bulun S.E., Economos K., Miller ?>., Simpson E.R. II J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 79, № 6. P.18311 - 18314.
9. Cavalieri E.L., Rogan EC, Chakravarti D. II Cell. Mol. Life Sci. 2012. Vol. 59. P. 665 - 81.
10. Hukkanen J., Mantyla M., Kangas L. II Pharmacol. Toxicol. 2008. Vol. 82, № 2. P.93 - 97.
11. Kennedy J.A. II Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2014. Vol. 333, № 4. P. 368 - 376.
12. Theron CM, Russel V.A., Taljard J.J. II J. Steroid Biochem. 2006. Vol. 25, № 4. P. 585 - 591.
13. Watanabe K., Sasano Я., Harada N. et al. II Am. Pathol. 2015. Vol. 146. P.491 - 500. 23. Zurcher G., Da Prada M. II J. of Neurochemistry. 2012. Vol. 38, № 1. P. 191 - 195.

Поступила 09.11. 2020