

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.5.002>
УДК 618.14-007.61:577.152.199.2



Лызикова Ю.А.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Полиморфизм генов PGR, ERA, CYP1A1, CYP1A2 у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия, проживающих на территории Гомельской области

Конфликт интересов: не заявлен.

Благодарности: автор благодарит руководство Гомельского областного исполнительного комитета за возможность выполнения исследования за счет средств инновационного фонда (№ госрегистрации 20201765 от 05.11.2020).

Подана: 01.12.2023

Принята: 28.10.2024

Контакты: Lyzikovaylia@yandex.by

Резюме

Цель. Определить частоту полиморфных вариантов генов рецептора эстрогена ER α , прогестерона PGR, цитохрома CYP1A1, CYP1A2 у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия, проживающих на территории Гомельской области.

Материалы и методы. Проведено молекулярно-генетическое типирование полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме половых гормонов (ER α 351A>G rs9340799); полиморфный вариант гена PGR, содержащего Alu-инсерцию в интроне G (Progins – аллель T2); CYP1A1 (T264C в 30-некодирующем регионе, rs4646903); CYP1A2 (C734A, rs762551).

Результаты. В исследование включена 271 пациентка, проживающая на территории Гомельской области. Основную группу составила 141 (51,65%) пациентка с гиперпластическими процессами эндометрия, группу сравнения – 130 (47,62%) женщин с нормальным эндометрием. Среди пациенток основной группы значимо чаще отмечено ожирение 1-й степени ($p=0,008$). Основным клиническим проявлением патологии эндометрия в основной группе были обильные менструации ($p=0,009$). У пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия значимо чаще выявлены полиморфные маркеры гена ER α G/A ($\chi^2=6,69$, $p=0,009$), CYP1A1 T/T ($\chi^2=5,87$, $p=0,015$), CYP1A1 T/C ($\chi^2=4,63$, $p=0,031$).

Заключение. У пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия отмечена высокая частота полиморфных вариантов генов рецептора эстрогена и цитохрома P450, что свидетельствует о нарушении активации внутриклеточных рецепторов и метаболизма эстрогенов у данной категории пациенток.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, полиморфизм генов, рецептор эстрогена, рецептор прогестерона, CYP1A1, CYP1A2

Yuliya A. Lyzikova
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Polymorphism of PGR, ERA, CYP1A1, CYP1A2 GENES in Patients with Endometrial Hyperplastic Processes Living in the Gomel Region

Conflict of interest: nothing to declare.

Acknowledgements: the authors thank the leadership of the Gomel Regional Executive Committee for the opportunity to carry out the study at the expense of the Innovation FundState (registration no. 20201765 dated 05.11.2020).

Submitted: 01.12.2023

Accepted: 28.10.2024

Contacts: Lyzikovaylia@yandex.by

Abstract

Purpose. To determine the frequency of polymorphic variants of the genes of the estrogen receptor ERa, progesterone PGR, cytochrome CYP1A1, CYP1A2 in patients with endometrial hyperplastic processes living in the Gomel region.

Materials and methods. All patients underwent morphological examination of the endometrium, after receiving the results, the patients were divided into the groups. Molecular genetic typing of polymorphic variants of genes involved in sex hormone metabolism (ERa 351A>G rs9340799); polymorphic variant of the PGR gene containing Alu insertion in intron G (Progens – allele T2); CYP1A1 (T264C in the 30-non-coding region, rs4646903); CYP1A2 (C734A, rs762551).

Results. 271 patients living in the Gomel region were included in the study. The study group consisted of 141 (51,65%) patients with endometrial hyperplastic processes, the comparison group consisted of 130 (47,62%) women with normal endometrium. Among the patients of the main group, grade 1 obesity was significantly more common – in 35 (24,82%) cases ($p=0,008$). The main clinical manifestation of endometrial pathology in the main group was normal uterine bleeding ($p=0,009$). Polymorphic markers of the ERa G/A gene ($\chi^2=6,69$, $p=0,009$), CYP1A1 T/T ($\chi^2=5,87$, $p=0,015$), CYP1A1 T/C ($\chi^2=4,63$, $p=0,031$) were significantly more often detected in patients with endometrial hyperplastic processes.

Conclusion. In patients with hyperplastic endometrial processes showed a high frequency of polymorphic variants of the estrogen receptor and cytochrome P450 genes, which indicates a violation of the activation of intracellular receptors and estrogen metabolism in this category of patients.

Keywords: endometrial hyperplastic processes, gene polymorphism, estrogen receptor, progesterone receptor, CYP1A1, CYP1A2

■ ВВЕДЕНИЕ

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) являются актуальной проблемой современной гинекологии, на их долю приходится до 50% случаев гинекологических заболеваний [1]. Несмотря на высокую частоту в структуре гинекологической патологии, нет единого представления о механизмах развития ГПЭ, что затрудняет

разработку патогенетически обоснованных методов лечения. Проблему ГПЭ усугубляет возможность ее трансформации в злокачественный пролиферативный процесс [1]. Работы, посвященные изучению молекулярно-генетических основ развития ГПЭ, немногочисленны, результаты их противоречивы.

Семейство ферментов CYP1, а именно CYP1A1, CYP1A2 и CYP1B1, обладает широким спектром субстратов и нацелено на различные ксенобиотики в организме. CYP1A1 имеет примерно 70% структурной идентичности с CYP1A2, в то время как идентичность аминокислотной последовательности CYP1B1 с CYP1A1 и CYP1A2 составляет 38% и 37% соответственно. CYP1A1 участвует в метаболизме проканцерогенов в канцерогены посредством реакции эпоксилирования, которая известна как инициация рака [2]. Среди трех ферментов CYP1A2 является наиболее важным ферментом, участвующим в метаболизме молекул лекарственных средств [2–4]. Учитывая роль CYP1A1 в канцерогенезе, ведется активный поиск лекарственных средств, направленных на данный фермент, которые могут оказать потенциальный химио-профилактический эффект [5].

В настоящее время лечение рака, связанного с избыточной экспрессией рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PGR), основано на применении препаратов, нацеленных на эти гормональные рецепторы, что приводит к значительному улучшению выживаемости женщин с положительными к гормональным рецепторам видами опухоли. Даже с развитием геномных тестов статус гормональных рецепторов остается наиболее значимым прогностическим биомаркером [6, 7]. Исследования с использованием клеточных культур, тканевых культур и доклинических моделей продемонстрировали участие прогестерона в канцерогенезе молочной железы. Однако эпидемиологические данные не показывают связи уровней циркулирующего прогестерона с риском развития рака молочной железы [8, 9]. Таким образом, развитие опухолевого процесса в данном случае связано с нарушением экспрессии рецепторов половых гормонов. Так как клеточные элементы эндометрия находятся в сложной динамической взаимосвязи, которая обеспечивается взаимодействием с половыми гормонами, актуальным представляется изучение полиморфизма генов, кодирующих рецепторы прогестерона и эстрогена у пациенток с патологией эндометрия.

Учитывая вклад полиморфизма генов эстрогена, прогестерона и фермента цитохрома P450 в канцерогенез, представляет научный интерес изучение данных признаков у пациенток с доброкачественной патологией эндометрия.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить частоту полиморфных вариантов генов рецептора эстрогена ER α , прогестерона PGR, CYP1A1, CYP1A2 у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия, проживающих на территории Гомельской области.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явилась 271 пациентка. В основную группу включена 141 (51,65%) пациентка с гиперпластическими процессами эндометрия, 130 (47,62%) женщин с нормальным эндометрием составили группу сравнения. Пациентки были разделены на группы после получения результатов гистологического исследования, в исследование не включены женщины с атипической гиперплазией эндометрия.

Образцы ДНК пациенток, включенных в исследование, выделены из лимфоцитов периферической крови с использованием коммерческого набора «АртРНК экстракт» (АртБиоТех, Республика Беларусь) согласно инструкции производителя. Для формирования прогностической модели заболевания всем пациенткам, включенным в исследование, проводили молекулярно-генетическое типирование полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме половых гормонов (ERA 351A>G rs9340799; полиморфный вариант гена PGR, содержащего Alu-инсерцию в интроне G (Progins – аллель T2); CYP1A1 (Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 1, T264C в 30-некодирующем регионе, rs4646903); CYP1A2 (C734A, rs762551).

Выявление полиморфизма генов проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в варианте полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Проводили амплификацию определенного фрагмента ДНК, содержащего анализируемую мутацию, с последующим расщеплением полученного ампликона соответствующей рестриктазой для идентификации аллелей анализируемых генов. Выявление аллеля гена рецептора прогестерона PGR с Alu-инсерцией размером 306 п. о. в интроне 7 проводили методом ПЦР [10].

Оценка нормальности распределения признаков проводилась с использованием критерия Шапиро – Уилка. Оценка нормальности распределения количественных признаков показала, что распределение показателей отличалось от нормального, в связи с этим сравнительный анализ между группами проводился с использованием методов непараметрической статистики.

В качестве центральной тенденции все количественные показатели представлены в виде медианы (Me), в качестве квартильной оценки – нижний (0,25) и верхний (0,75) квартили. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета Statistica 10.0. Определение статистической значимости различий для анализируемых групп проверяли по критерию Манна – Уитни. При анализе качественных признаков в группах сравнения использован непараметрический критерий Фишера. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для формирования прогностической модели заболевания всем пациенткам после включения в исследование проводили молекулярно-генетическое типирование полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме половых гормонов. Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту: в основной группе – 43 (35,00; 47,50) года, в группе сравнения – 40 (32,00; 48,00) лет ($p > 0,05$). В основной группе курили 25 (17,73%) пациенток, в группе сравнения – 20 (15,38%). Значимых различий при сравнении частоты вредных привычек между группами не выявлено.

В основной группе индекс массы тела составил 26,84 (22,92; 31,17), в группе сравнения – 24,0 (21,1; 27,92), $z = -2,14$, $p = 0,032$. При анализе индекса массы тела пациенток обеих групп установлено, что у пациенток группы сравнения значимо чаще была нормальная масса тела – 77 (55,38%) случаев, в основной группе – 47 (33,33%) случаев ($\chi^2 = 13,35$, $p = 0,003$). При сравнении частоты ожирения отмечена значимо более высокая частота ожирения 1-й степени у пациенток с патологией эндометрия – у 35 (24,82%) женщин, в группе сравнения – у 16 (12,31%), $\chi^2 = 6,93$, $p = 0,008$. При сравнении частоты встречаемости избыточной массы тела, ожирения 2–3-й степени значимых различий между группами не выявлено.

При анализе жалоб пациенток обеих групп установлены значимые различия по частоте обильных менструаций: 65 (46,10%) случаев в основной группе и 40 (30,77%) – в группе сравнения ($p=0,009$). Таким образом, характерным клиническим проявлением гиперпластических процессов эндометрия является увеличение объема менструальной кровопотери. Для пациенток с нормальным эндометрием характерно отсутствие жалоб ($p=0,004$).

При анализе гинекологической патологии установлено, что у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия значимо чаще встречаются предраковые заболевания шейки матки ($p=0,024$), в группе сравнения – неуточненные кисты яичников ($p=0,036$). Значимые различия при сравнении частоты образований яичника можно объяснить особенностью набора пациенток в группы исследования – в исследуемую группу включались пациентки, госпитализированные для проведения отдельного диагностического выскабливания, в том числе для предоперационной подготовки к лечению неуточненных кист яичника. Полученные данные о высокой частоте предраковых заболеваний шейки матки в основной группе требуют дальнейшего изучения.

При сравнении другой гинекологической патологии между группами значимых различий не получено (табл. 1).

При анализе количества родов и абортот статистически значимых различий между группами не выявлено. При анализе соматической патологии значимых различий между группами не выявлено (табл. 2).

При анализе частоты генотипов по полиморфным маркерам гена ER α установлено, что у 73 (51,77%) пациенток основной группы встречался генотип ER α G/A, в группе сравнения – у 47 (36,15%) женщин ($\chi^2=6,69$, $p=0,009$), относительный риск (ОР) 1,4 (95% ДИ 1,07–1,69). Распределение частот генотипов гена ER α представлено в табл. 3.

При анализе частот генотипов по полиморфным аллелям гена PGR значимых различий между группами не выявлено (табл. 4).

В основной группе отмечена высокая частота встречаемости полиморфных аллелей CYP1A1 T/C и CYP1A1 C/C (табл. 5).

При анализе частот аллелей по полиморфным локусам гена CYP1A2 значимых различий между группами не выявлено. Генотип CYP1A2 C/A встречался

Таблица 1
Гинекологическая патология пациенток обеих групп
Table 1
Gynecological pathology of patients of both groups

Параметр	Основная группа (n=141)		Группа сравнения (n=130)		χ^2	p
	n	%	n	%		
Миома матки	25	17,73	30	23,08	11,20	0,274
Обильные и частые менструации	12	8,51	15	11,54	00,45	0,501
Неполное выпадение матки	1	0,71	2	1,54	00,42	0,514
Аденомиоз	5	3,55	10	7,69	22,22	0,135
Неуточненные кисты яичника	12	8,51	22	16,92	44,36	0,036
Предраковые заболевания шейки матки	8	5,67	1	0,77	55,07	0,024
Фоновые заболевания шейки матки	25	17,73	20	15,38	00,27	0,604

Таблица 2
Соматическая патология пациенток обеих групп
Table 2
Somatic pathology of patients of both groups

Соматическая патология	Основная группа (n=141)		Группа сравнения (n=130)		χ^2	p
	n	%	n	%		
Анемия	7	4,96	2	1,53	2,51	0,110
Артериальная гипертензия	19	13,48	12	9,16	1,25	0,264
Желчнокаменная болезнь	3	2,13	2	1,53	0,14	0,712
Простудные заболевания	14	9,93	19	14,50	1,33	0,240
Псориаз	3	2,13	1	0,76	0,87	0,353
Сахарный диабет 2-го типа	2	1,42	4	3,05	0,84	0,359
Пиелонефрит	2	1,42	1	0,76	0,27	0,605
Заболевание молочной железы	4	2,84	–	–	3,77	0,052
Патология щитовидной железы	15	10,64	8	6,11	1,80	0,170
Остеохондроз	3	2,13	2	1,53	0,01	0,940
Бронхиальная астма	2	1,42	2	1,53	0,01	0,934

Таблица 3
Распределение частот генотипов по полиморфным маркерам гена ERA
Table 3
Distribution of genotype frequencies by polymorphic markers of the ERA gene

Ген/генотип	Основная группа (n=141)		Группа сравнения (n=130)		χ^2	p	OR	95% ДИ
	n	%	n	%				
ERα G/A	73	51,77	47	36,15	6,69	0,009	1,4	1,07–1,69
ERα G/G	49	34,75	57	37,69	2,35	0,125	0,8	0,64–1,06
ERα A/A	19	13,48	26	20,00	1,79	0,181	0,8	0,54–1,12

Таблица 4
Распределение частот генотипов по полиморфным маркерам гена PGR
Table 4
Distribution of genotype frequencies by polymorphic markers of the PGR gene

Ген/генотип	Основная группа (n=141)		Группа сравнения (n=130)		χ^2	p	OR	95% ДИ
	n	%	n	%				
PGR T1/T1	43	30,50	35	26,92	0,42	0,516	1,1	0,851–1,385
PGR T1/T2	91	64,54	90	69,23	0,67	0,412	0,9	0,716–1,144
PGR T2/T2	7	4,96	5	3,55	0,20	0,624	1,1	0,689–1,845

Таблица 5
Распределение частот аллелей по полиморфным локусам гена CYP1A1
Table 5
Distribution of allele frequencies by polymorphic loci of the CYP1A1 gene

Ген/генотип	Основная группа (n=141)		Группа сравнения (n=130)		χ^2	p	OR	95% ДИ
	n	%	n	%				
CYP1A1 T/T	109	77,30	115	88,47	5,87	0,015	1,4	1,103–1,774
CYP1A1 T/C	30	21,28	15	11,54	4,63	0,031	1,4	1,062–1,735
CYP1A1 C/C	2	1,42	–	–	1,86	0,172	1,9	1,724–2,172

у 69 (48,94%) пациенток основной группы и у 54 (41,54%) женщин группы сравнения ($\chi^2=1,49$, ОР 1,2, 95% ДИ 0,918–1,448, $p=0,221$). В основной группе генотип CYP1A2 C/C был у 69 (48,94%) женщин, в группе сравнения – у 14 (18,46%) ($\chi^2=2,35$, ОР 0,7, 95% ДИ 0,387–1,198, $p=0,124$). Генотип CYP1A2 A/A был у 64 (45,39%) женщин основной группы и у 62 (47,69%) – группы сравнения ($\chi^2=0,14$, ОР 1,0, 95% ДИ 0,957–1,204, $p=0,704$).

■ ВЫВОДЫ

1. У пациенток с гистологически не измененным эндометрием значимо чаще определен нормальный индекс массы тела – 55 случаев (72,38%), $p=0,03$. Среди пациенток основной группы значимо чаще отмечено ожирение 1-й степени – в 35 (24,82%) случаях ($p=0,008$).
2. Значимо чаще у пациенток основной группы были обильные менструации – в 65 (46,10%) случаях ($p=0,009$).
3. У пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия значимо чаще выявлены полиморфные маркеры гена ER α G/A ($\chi^2=6,69$, $p=0,009$), CYP1A1 T/T ($\chi^2=5,87$, $p=0,015$), CYP1A1 T/C ($\chi^2=4,63$, $p=0,031$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия отмечена высокая частота полиморфных вариантов генов рецептора эстрогена и цитохрома P450, что свидетельствует о нарушении у них активации внутриклеточных рецепторов и метаболизма эстрогенов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Endometrial hyperplastic processes: etiopathogenesis, risk factors, polymorphism of candidate genes. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;1:13–18. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019/1/13-18>. (In Russian)
2. Mokkawes T., De Visser S.P. Melatonin Activation by Cytochrome P450 Isozymes: How Does CYP1A2 Compare to CYP1A1? *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3651. doi: 10.3390/ijms24043651
3. Di L. Quantitative Translation of Substrate Intrinsic Clearance from Recombinant CYP1A1 to Humans. *AAPS J*. 2023;25(6):98. doi: 10.1208/s12248-023-00863-w
4. Connick J.P., Reed J.R., Cawley G.F. et al. Functional characterization of CYP1 enzymes: Complex formation, membrane localization and function. *J Inorg Biochem*. 2023;247:112325. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2023.112325
5. Park E.J., Park K., Durai P. et al. Potent and Selective Inhibition of CYP1A2 Enzyme by Obtusifolin and Its Chemopreventive Effects. *Pharmaceutics*. 2022;14(12):2683. doi: 10.3390/pharmaceutics14122683
6. Yip C.H., Rhodes A. Estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Future Oncol*. 2014;10(14):2293–2301. doi: 10.2217/fon.14.110
7. Lee M., Lee C.S., Tan P.H. Hormone receptor expression in breast cancer: postanalytical issues. *J Clin Pathol*. 2013;66(6):478–484. doi: 10.1136/jclinpath-2012-201148
8. Trabert B., Sherman M.E., Kannan N. et al. Progesterone and breast cancer. *Rev*. 2020;41(2):320–344. doi: 10.1210/edrv/bnz001
9. Hilton H.N., Clarke C.L., Graham J.D. Estrogen and progesterone signalling in the normal breast and its implications for cancer development *Mol Cell Endocrinol*. 2018;466:2–14. doi: 10.1016/j.mce.2017.08.011
10. Lyzikova Yu.A. Polymorphism of PGR, ER α , CYP1A1, CYP1A2 Genes in Patients with Endometrial Hyperplastic Processes. *Reproductive health. Eastern Europe*. 2022;4:411–418. doi: 10.34883/PI.2022.12.4.001. (In Russian)