

## ОЦЕНКА КОМБИНАЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНОВ ДЕТОКСИКАЦИИ ФЕРМЕНТОВ МЕТАБОЛИЗМА ЭСТРОГЕНОВ C-734A ГЕНА CYP 1A2 И G -638A ГЕНА SULT 1A1 В РИСКЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ У ЖЕНЩИН



Нажмутдинова Дилбар Камариддиновна, Камилова Ирода Абдурасуловна, Пахомова Жанна Евгеньевна  
Ташкентская Медицинская Академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент

### АЁЛЛАРДА БАЧАДОН БЎЙНИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛ НЕОПЛАЗИЯ РИВОЖЛАНИШ ХАВФИДА ЭСТРОГЕН АЛМАШИНУВИ ФЕРМЕНТЛАРИНИНГ ДЕТОКСИФИКАЦИЯСИ CYP 1A2 ГЕНИНИНГ C-734A ВА SULT 1A1 ГЕНИНИНГ G -638A ПОЛИМОРФ ЛОКУСЛАРИНИ КОМБИНАЦИЯСИНИ БАҲОЛАШ

Нажмутдинова Дилбар Камариддиновна, Камилова Ирода Абдурасуловна, Пахомова Жанна Евгеньевна  
Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

### EVALUATION OF THE COMBINATION OF POLYMORPHIC LOCUS OF GENES FOR DETOXIFICATION OF ESTROGEN METABOLISM ENZYMES C-734A OF THE CYP 1A2 GENE AND G-638A OF THE SULT 1A1 GENE IN THE RISK OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA IN WOMEN

Najmutdinova Dilbar Kamariddinovna, Kamilova Iroda Abdurasulovna, Pahomova Janna Evgenyevna  
Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: [irodakamilova@mail.ru](mailto:irodakamilova@mail.ru)

**Резюме.** Молекуляр-генетик текширувлар асосида 226та бачадон бўйни неоплазияси бўлган аёлларда ва 165 назорат гуруҳидаги репродуктив тизимида патологияси бўлмаган аёлларда ўтказилган тадқиқотлар шунини кўрсатдики, CYP1A2 генининг C-734A генетик полиморфизми бачадон бўйни интраэпителиал неоплазия мойиллигига боғлиқ эмас, лекин SULT1A1 генининг G-638A полиморфизми комбинациясида етарли даражада ахамиятга эга. SULT1A1AA+CYP1A2AA комбинацияси CIN ни рвиожланиш хавфини 4.425 марта оширади; таъхислаш ва прогнозлаш самарадорлигини 83.80% ни таъкил қилади, бу касалликни кўп факторли хусусиятини акс эттиради ва унинг ёрдамида Тошкент шаҳрида ўзбек аёллари популяциясида CINга ирсий мойиликни баҳолаш мумкин.

**Калит сўзлар:** генетик полиморфизм, CYP1A2 генининг C-734A локуси, SULT1A1 генининг G-638A локуси, генлар комбинацияси, бачадон бўйни интраэпителиал неоплазияси, ВПЧ.

**Abstract:** Based on a molecular genetic study of the polymorphism of genes for detoxification of enzymes of estrogen metabolism in 226 patients with cervical intraepithelial neoplasia and 165 women in the control group without pathology of the reproductive system, it was found that the genetic polymorphism C-734A of the CYP1A2 gene is not associated with a predisposition to cervical intraepithelial neoplasia but is not involved in cervical intraepithelial a significant combination with the G-638A polymorphism of the SULT1A1 gene. The combination of SULT1A1AA+CYP1A2AA increases the risk of developing CIN by 4.425 times; the efficiency of diagnosis and prognosis is 83.80%, which reflects the multifactorial nature of the disease and can be used to assess the hereditary predisposition to CIN in the population of Uzbek women in Tashkent.

**Keywords:** genetic polymorphism, C-734A locus of CYP1A2 gene, G-638A locus of SULT1A1 gene, gene combination, cervical intraepithelial neoplasia, HPV.

Широкая распространённость цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) её ассоциированность с многими факторами риска свидетельствует о том, что в развитии и прогрессировании CIN имеет значение определенные генетические и связанные с нарушением организменного гомеостаза факторы, предрасполагающие к развитию заболевания [8,10,11,15]. Возникнове-

ние CIN и её прогрессия в рак шейки матки ассоциирована с вирусом папилломы человека (ВПЧ), что подтверждается тем, от 80 до 99% пациенток с раком шейки матки ранее были инфицированы ВПЧ, а также высоким титров противовирусных антител [3,4,5]. Высокоонкогенные типы ВПЧ 16 и 18 экспрессируют онкобелки E6 и E7, ассоциированные с тяжестью неопластических процессов

в тканях шейки матки [10,12,16,17]. Под влиянием экспрессии E7 меняет гормональный фон в сторону усиления синтеза эстрогенов и андрогенов, усиливается выработка соматотропного гормона и пролактина, возникает дефицит прогестерона [1,6,14].

Таким образом, ВПЧ, поражая клетки цервикального эпителия, изменяют гормональный фон в сторону, благоприятную для прогрессии онкологической трансформации [2,3,11,19,21]. В настоящее время утвердилось мнение, что фактором, инициирующим неопластические изменения и онкологическую трансформацию клеток эстроген-зависимых органов, является не сам эстрадиол, а нарушение баланса его метаболитов - 2- и 16а- гидроксипроизводных. Установлено, что понижение менее 2:1 соотношения 2-гидроксиэстрогена (2-OHE1) и 16а-гидроксиэстрогена (16а-OHE1) приводит к нарушению гормонального (эстрогенного) баланса и является существенным фактором риска прогрессии неопластической и онкологической трансформации в эстроген-зависимых органах и тканях женского организма [9,13,18,20].

Важную роль в поддержании гормонального баланса играет ферментативная система деградации эстрогенов, осуществляемая цитохромом P450. Первая фаза деградации эстрогенов осуществляется таких его изоформ как CYP1A1, CYP1A2 и CYP1B1; вторая – сульфотрансферазой как SULT [10,11,16,18]. Логично предположить, что нарушение этих процессов может существенно влиять на метаболизм эстрогенов и увеличивать риск возникновения неоплазии цервикального эпителия. При этом полиморфные варианты генов, кодирующие ферменты метаболизма эстрогенов, также могут быть ассоциированы с риском развития рака органов женской репродуктивной системы [1,2].

Каждой популяции свойственен индивидуальный набор генов, обусловленный специфическими условиями проживания и быта, что предполагает необходимость изучения генетического полиморфизма. Для выявления генетических маркеров повышенного риска развития такого генетически гетерогенного заболевания как цервикальная интраэпителиальная неоплазия целесообразно исследовать межгенные взаимодействия ферментативной системы деградации эстрогенов.

**Цель исследования:** оценка комбинации полиморфных локусов генов детоксикации ферментов метаболизма эстрогенов C-734A гена CYP1A2 и G-638A гена SULT 1A1 в риске возникновения цервикальной интраэпителиальной неоплазии у женщин узбекской популяции.

**Материалы и методы.** Нами было обследовано 226 пациенток, проходивших амбулаторное обследование и лечение в Центре Женского

Здоровья Ташкентской Медицинской Академии с подтвержденной цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN).

Возраст наблюдаемых пациенток находился в диапазоне от 18 до 45 лет (средний возраст был равен  $36,9 \pm 1,1$  лет). По национальной принадлежности все обследованные были узбечками, родившимися и проживающими в городе Ташкенте (Узбекистан). Диагноз CIN устанавливали на основании данных кольпоскопического и цитологического исследования. Группу контроля составили 165 здоровых женщин, сопоставимых с группой исследования по возрасту и этнической принадлежности. В работе соблюдались этические принципы Всемирной медицинской ассоциации и Правилами клинической практики в Республике Узбекистан. У всех обследованных получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы крови из локтевой вены, забираемой согласно инструкции производителя. Для анализа полиморфизмов генов был использован метод аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической детекцией.

В работе использовались стандартные наборы реактивов для изучения мутации C-734A гена CYP 1A2 и G-638A гена SULT 1A1 постановка аллель-специфической ПЦР осуществлялась с помощью стандартных наборов научно-производственной фирмы «Литех» (РФ) согласно инструкции производителя.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2007, STATISTICA 10.0 (StatSoftInc., США) и online калькулятора ([http://gen-exp.ru/calculator\\_or.php](http://gen-exp.ru/calculator_or.php)). Для определения популяционного равновесия частот аллельных вариантов генов применялся закон Харди-Вайнберга. При сравнении распределений частот генотипов и аллелей использовался критерий хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ).

Для определения риска развития заболевания осуществляли анализ комбинации генов усеченным методом Вальда [7]. С целью установления наиболее значимых для возникновения CIN генов и их комбинаций использована информационная мера Кульбака и расчет информативности показателей.

Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Об ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к изучаемой патологии судили по величине относительного риска заболевания (ОР) и отношению шансов (ОШ) (odds ratio (OR)). Границы 95%-го доверительного интервала (CI) вычисляли методом В. Woolf. Значения уровня  $p < 0,05$  рассматривались как статистически значимые.

**Таблица 1.** Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма локуса A734C гена CYP1A2 у пациенток с CIN и в контрольной группе по распределению Харди-Вайнберга

Основная группа пациентки с CIN n=226					
Аллели	Частота аллелей				
A	0,76				df
C	0,23				1
Генотипы	Частота генотипов		$\chi^2$	P	df
	Наблюдаемая	Ожидаемая			
A/A	0,61	0,58	0,187	0,666 P>0,05	
A/C	0,31	0,36	0,561	0,454 P>0,05	
C/C	0,08	0,06	0,307	0,580 P>0,05	
Всего	1,0	1,0	0,734	0,693 P>0,05	2
Контрольная группа n=165					
Аллели	Частота аллелей				
A	0,76				df
C	0,26				1
Генотипы	Частота генотипов		$\chi^2$	P	df
	Наблюдаемая	Ожидаемая			
A/A	0,59	0,57	0,082	0,775 P>0,05	
A/C	0,33	0,37	0,352	0,554 P>0,05	
C/C	0,08	0,06	0,307	0,580 P>0,05	
Всего	1,0	1,0	0,549	0,761 P>0,05	2

**Таблица 2.** Частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма локуса G-638A гена SULT1A1 у пациенток с CIN и в контрольной группе по распределению Харди Вайнберга

Основная группа пациентки с CIN n=226					
Аллели	Частота аллелей				
G	0,52				df
A	0,48				1
Генотипы	Частота генотипов		$\chi^2$	P	df
	Наблюдаемая	Ожидаемая			
G/G	0,30	0,27	0,221		
G/A	0,44	0,59	0,254		
A/A	0,26	0,23	0,243		
Всего	1,0	1,0	0,718		1
Контрольная группа n=165					
Аллели	Частота аллелей				
G	0,64				df
A	0,36				1
Генотипы	Частота генотипов		$\chi^2$	P	df
	Наблюдаемая	Ожидаемая			
G/G	0,44	0,41	0,184		
G/A	0,40	0,46	0,734		
A/A	0,16	0,13	0,363		
Всего	1,0	1,0	1,281		1

**Результаты и обсуждения.** Результаты генотипирования полиморфного локуса C-734A гена CYP 1A2 и локуса G-638A гена SULT1A1 у

изучаемых выборках пациенток представлены в таблице 1,2.

В группах пациенток с CIN и в контрольной выборке распределение изучаемых генотипов соответствовало ожидаемому по Харди–Вайнбергу, что свидетельствовало о независимом распределении аллелей в изучаемых полиморфизмах (таблица 1,2). Для установления наследственной детерминированности нарушения обмена эстрогенов в риске возникновения CIN необходима оценка вклада аллелей и генотипов не только отдельных генов, но и комплекса генов, участвующих в формировании заболевания путем совместного изменения активности ферментов метаболизма эстрогенов, важных для стимуляции клеточной пролиферации. Для комплексной оценки комплексного влияния полиморфных вариантов C-734A гена CYP1A2 и G-638A гена SULT1A1 на риск развития CIN мы провели анализ распространенности их комбинаций. Результатом проведенного исследования явились следующие сочетания генотипов, предрасполагающие к развитию заболевания, а именно комбинация SULT1A1AA+CYP1A2AA ( $\chi^2=20,344$ ;  $P\leq 0,001$ ; OR=4,425; CI95% - 2,314 – 8,653). Таким образом, носительство комбинации SULT1A1AA+CYP1A2AA увеличивает риск развития CIN более чем в 4,425 раза, что значительно превышает риск носительства гетерозиготной аллели G/A и гомозиготной аллели A/A гена SULT1A1. В настоящее время не подвергается сомнению факт, что основой развития мультифакторной патологии являются межгенные взаимодействия, определяющие риск развития заболевания и его прогноз. В случае мультифакторной патологии индивидуальные генетические полиморфизмы являются менее значительными факторами риска заболевания по сравнению с комбинацией нескольких генов, имеющих синергический эффект, что определяет высокую прогностическую и клиническую значимость их идентификации [6]. Для оценки вклада генов метаболизма эстрогенов, оказывающих влияние на риск возникновения CIN (OR $\geq 1,0$ ) и их комбинации осуществлена оценка их значимости в развитие CIN. При этом, носительство гомозиготного генотипа A/A гена C-734A гена CYP1A2, не имеющего статистически значимой разницы с показателями контроля, повышает риск обнаружения CIN до 66,60% (ДК – 0,12; I-0,104); а генотипа C/C соответственно – на 64,90% (ДК – 0,28; I-0,07); носительство гетерозиготной аллели G/A и гомозиготной аллели A/A гена SULT1A1 соответственно до 63,80% (ДК – 0,326; I-0,522) и 73,20% (ДК – 2,195; I-3,534); при этом носительство комбинации SULT1A1AA+CYP1A2AA повышает эффективность диагностики заболевания до 83,80% (ДК – 5,326; I-46,629).

Таким образом, комбинация SULT1A1AA+CYP1A2AA повышает риск разви-

тия CIN в 4,425; эффективность диагностики и прогнозирования - 83,80%.

**Выводы.** В данной статье представлены результаты исследований, оценивающих риски отдельных генов метаболизма эстрогенов и их комбинации в отношении развития CIN. Генетический полиморфизм генов метаболизма эстрогенов исследован на наличие или отсутствие ассоциации с различной патологией женской репродуктивной системы. Результаты исследований подтверждают связь полиморфизма генов метаболизма эстрогенов с предрасположенностью к патологии. Генетический полиморфизм C-734A гена CYP1A2 не ассоциирован с предрасположенностью к цервикальной интраэпителиальной неоплазии, но вовлечен в значимую комбинацию с полиморфизмом G-638A гена SULT1A1. Комбинация SULT1A1 +CYP1A2 повышает риск развития CIN в 4,425 раза; эффективность диагностики и прогнозирования – в 83,80% и может служить маркером наследственной предрасположенности к CIN у женщин узбекской популяции г.Ташкента.

Установленная комбинация генотипов может быть свидетельством мультифакторной природы заболевания, детерминированного совокупностью различных сочетаний генов. Очевидно, что различные варианты генов ферментов эстрогенов вносят различный вклад в развитие неопластических изменений цервикального эпителия. Таким образом, при оценке наследственной предрасположенности к CIN необходимо исследовать гены с разнонаправленными эффектами, учитывая функциональную значимость их комбинаций.

#### Литература:

1. Ашрафян Л.А., Бабаева Н.А., Антонова И.Б., Ивашина С.В., Моцкобили Т.А., Алешикова О.И., Кузнецов И.Н. Папилломавирусная инфекция и нарушение баланса эстрогенных метаболитов как факторы риска развития рака органов женской репродуктивной системы //Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2015; 4(1): 5-12.
2. Бабаева Н. А. Гормональный и инфекционный факторы канцерогенеза органов женской репродуктивной системы: Автореф. дис. ...д.м.н., Москва – 2013. – 41с.
3. Богомазова Т.В., Чимитдоржиева Т.Н., Молчанова Е.А., Ковалик Т.А. Доброкачественная и предраковая патология шейки матки. Особенности анамнеза и клинической картины //Лечащий врач. - 2019. -N 3. -С.65-67.
4. Каримов Х. Я., Азимова С. Б. Влияние генетического полиморфизма изоферментов цитохрома P450 на течение HCV-инфекции // Вестник ТМА. - 2017. - № 4. – С.66 – 69.
5. Клинышкова Т.В., Буян М.С. Особенности течения цервикальной интраэпителиальной



неоплазии, ассоциированной с персистирующей папилломавирусной инфекцией // Гинекология. - 2019. -N 3. -С.35-39.

6. Комарова Е.Ф., Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Бандовкина В.А., Никитина В.П., Черярина Н.Д., Спиридонова Д.А., Пустовалова А.В., Бойко К.П. Влияние экспрессии белка E7 на локальный гормональный статус при различных формах роста рака шейки матки // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10 (часть 4) – С. 679-682.

7. Кочетков В. М., Глотов А. С., Образцова Г. И. Анализ комбинации генов заболевания усечённым методом Вальда для определения риска заболевания // Вестник СПбГУ. Сер. 11. 2016. Вып. 1. – С.47 – 59.

8. Михайленко Е.П., Крупнова Э.В., Чакова Н.Н., Чеботарёва Н.В., Демидчик Ю.Е. Оценка связи комбинаций полиморфных вариантов генов биотрансформации ксенобиотиков с предрасположенностью к возникновению рака легкого // Цитология и генетика. - 2014. Т. 48. - № 2. – С.52 – 60.

9. Носкова И.Н., Артыкмуков Н.В., Гуляева Л.Ф. Полиморфизм генов CYP1A1, CYP1A2, CYP19 и SULT1A1 у женщин с невынашиванием беременности в ранние сроки // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2019. - ТОМ 4, № 4. – С. С. 47-57.

10. Соловьёва Н.А., Куртанов Х.А., Павлова Н.И., Дьяконова А.Т., Филиппова Н.П., Александрова Т.Н. Ассоциация генов DRB1, DQA1, DQB системы HLA II класса с риском развития сахарного диабета 1-го типа // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 2. С. 29-30.

11. Сташкевич Д.С., Беляева С.В., Хромова Е.Б., Бурмистрова А.Л. Модели межгенных взаимодействий генов провоспалительных цитокинов IL-1B, IL-6, TNFA у больных с ревматоидным артритом // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5.

12. Ступко Е.Е., Шенин В.А., Колесникова Л.И., Лабыгина А.В., Суткрина Л.В. Роль полиморфизма генов детоксикации ксенобиотиков в развитии миомы матки и эндометриоза//Сибирский медицинский журнал, 2011, № 5. – С.5 -8.

13. Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Моисеенко Т.И., Бандовкина В.А., Никитина В.П., Черярина Н.Д., Спиридонова Д.А., Меньшенина А.П., Бойко К.П. Половые гормоны и пролактин в ткани рака шейки матки при различных формах роста // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4.

14. Almazroo O.A., Miah M.K., Venkataramanan R. Drug Metabolism in the Liver // Clin Liver Dis. 2017; 21(1): 1–20.

15. Caudle K.E., Klein T.E., Hoffman J.M. et al. Incorporation of Pharmacogenomics into Routine Clinical Practice: the Clinical Pharmacogenetics Imple-

mentation Consortium (CPIC) Guideline Development Process. Curr Drug Metab. 2014; 15(2): 209–217.

16. Fricke-Galindo I., Céspedes-Garro C., Rodrigues-Soares F. Interethnic variation of CYP2C19 alleles, ‘predicted’ phenotypes and ‘measured’ metabolic phenotypes across world populations // Pharmacogenomics J. 2016; 16(2): 113–123.

17. Joshua N. Sampson, Roni T. Falk Association of Estrogen Metabolism with Breast Cancer Risk in Different Cohorts of Postmenopausal Women // Cancer Res. 2017 Feb 15; 77(4): 918–925.

18. Leal A.R., Ortiz-Lazareno P.C., Uis elipe Jave-Suárez L.F. 17β-estradiol-induced mitochondrial dysfunction and Warburg effect in cervical cancer cells allow cell survival under metabolic stress // Published online on: November 14, 2019. – P.33-46.

19. Moore SC, Matthews CE, Ou Shu X, Yu K, Gail MH, Xu X, et al. Endogenous Estrogens, Estrogen Metabolites, and Breast Cancer Risk in Postmenopausal Chinese Women // J Natl Cancer Inst. 2016;108: djw103.

20. Santen RJ, Yue W, Wang JP. Estrogen metabolites and breast cancer // Steroids. 2015; 99:61–66.

21. Schairer C, Fuhrman BJ, Boyd-Morin J, Genkinger JM, Gail MH, Hoover RN, et al. Quantifying the Role of Circulating Unconjugated Estradiol in Mediating the Body Mass Index-Breast Cancer Association // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.- 2016. - №25. – P.105–113.

**ОЦЕНКА КОМБИНАЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНОВ ДЕТОКСИКАЦИИ ФЕРМЕНТОВ МЕТАБОЛИЗМА ЭСТРОГЕНОВ С-734А ГЕНА CYP 1A2 И G-638А ГЕНА SULT 1A1 В РИСКЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ У ЖЕНЩИН**

*Нажмутдинова Д.К., Камилова И.А., Пахомова Ж.Е.*

**Резюме.** На основании молекулярно-генетического исследования полиморфизма генов детоксикации ферментов метаболизма эстрогенов у 226 пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией и 165 женщин группы контроля без патологии органов репродуктивной системы установлено, что генетический полиморфизм С-734А гена CYP1A2 не ассоциирован с предрасположенностью к цервикальной интраэпителиальной неоплазии, но вовлечен в значимую комбинацию с полиморфизмом G-638А гена SULT1A1. Комбинация SULT1A1AA+CYP1A2AA повышает риск развития CIN в 4,425 раза; эффективность диагностики и прогнозирования - в 83,80%, что отражает мультифакторную природу заболевания и может быть использовано при оценке наследственной предрасположенности к CIN в популяции женщин узбекской национальности г. Ташкента.

**Ключевые слова:** генетический полиморфизм, локус С-734А гена CYP1A2, локус G-638А гена SULT1A1, комбинация генов, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, ВПЧ.