



© Н. В. Артымук<sup>1</sup>, Л. Ф. Гуляева<sup>2</sup>,  
О. А. Зотова<sup>1</sup>, Е. П. Хвостова<sup>2</sup>

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ МЕТАБОЛИЗМА ЭСТРОГЕНОВ У ЖЕНЩИН С АДЕНОМИОЗОМ

<sup>1</sup> ГОУ ВПО «Кемеровская  
государственная медицинская академия»  
Минздравсоцразвития;

<sup>2</sup> ФГБУ НИИ «Молекулярной биологии  
и биофизики» СО РАМН

УДК: 618.145-007.415-07:575

■ В статье представлены результаты исследований полиморфизма генов ферментов метаболизма эстрогенов: *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* и *SULT1A1* в образцах буккального эпителия у 703 женщин методом ПДРФ-анализа. Выявлена достоверная ассоциация наличия аллеля С, генотипов Т/С и С/С гена *CYP1A1*, аллеля А и генотипов С/А и А/А гена *CYP1A2* и аллеля Т и генотипов С/Т и С/С гена *CYP19* с риском развития аденомиоза.

■ **Ключевые слова:** аденомиоз; полиморфизм генов метаболизма эстрогенов.

### Введение

Проблема патогенеза гиперпластических процессов, в том числе и эндометриоза, в течение многих лет ассоциируется с развитием «эстрогенной теории» [4]. Особую актуальность представляют комплексные исследования по изучению роли рецепции и метаболизма эстрогенов в патогенезе пролиферативных процессов [1]. Многочисленные исследования показали, что эстрогены, в большинстве случаев, необходимы для возникновения гиперпластических процессов эндометрия, по отношению к которым обсуждается в основном пролиферативный эффект. Данный эффект обусловлен, с одной стороны, рецептор — опосредованной активностью эстрогенов, приводящей к накоплению генетических повреждений, с другой — цитохром Р450-опосредованной метаболической активацией, оказывающей определенный генотоксический эффект метаболитов. Цитохромы Р450 — особые ферменты, составляющие основу монооксигеназной системы печени и обеспечивающие окисление огромного числа ксенобиотиков. Цитохромы Р450 катализируют образование гидроксипроизводных стероидных гормонов, в частности эстрогенов. При этом образуются метаболиты — производные эстрогенов, иногда обладающие большей по сравнению с эстрогенами пролиферативной активностью [4]. Среди цитохромов Р450 в конверсию эстрогенов вовлечены три изоформы — *CYP1A1/2* и *CYP1B1*. Цитохромы *P-450 1 A1* и *1 A2* (*CYP1A1*, *CYP1A2*), катализируют образование 2-гидроксиэстрона — метаболита, обладающего слабым эстрогеновым действием и не оказывающего пролиферативного эффекта. Наибольшая каталитическая активность *CYP1A1* обнаруживается при 2-гидроксилировании, 15 $\alpha$ -, 6 $\alpha$ - и 4-гидроксилировании. Также наблюдается образование небольших количеств 7 $\alpha$ -ОН-Е2 и 16 $\alpha$ -ОН-Е2. Кроме того, *CYP1A1* катализирует образование 6-дегидро-Е2. В том случае, если субстратом служит эстрон (Е1), *CYP1A1* проявляет наибольшую каталитическую активность при образовании 2-ОН-Е1, 4-ОН-Е1, 15 $\alpha$ -ОН-Е1, 6 $\alpha$ -ОН-Е1 и 16 $\alpha$ -ОН-Е1, при этом обнаруживаются небольшие количества 7 $\alpha$ -ОН-Е1. Соотношение 4-ОН и 2-ОН метаболитов, в случае использования эстрадиола (Е2) как субстрата, составляет приблизительно 7%, в то время как в случае Е1 оно вырастает почти в три раза (19%) [12, 20]. *CYP1A2* составляет примерно 13% от общего содержания цитохромов Р450 в печени человека [27] и окисляет эстрадиол (Е2) и/или эстрон (Е1) до их 2-гидроксиметаболитов, причем Е1 гидроксилируется приблизительно в 2 раза быстрее Е2.

*CYP1A1* в больших количествах локализован в микросомальной фракции печени и активируется в ответ на некоторые пищевые ингредиенты, а также на сигаретный дым [19].

Интересно, что *CYP1B1* в значительном количестве присутствует в опухолях, особенно в тех, которые имеют эстрогензависимый фенотип, и является конститутивной изоформой цитохрома P450: экспрессия *CYP1B1* все время стимулируется эстрогенами, которые он в свою очередь конвертирует в еще более активные метаболиты. Следовательно, постоянное наличие этого фермента в опухолях гарантирует стабильную опухолевую пролиферацию за счет 16α-OHE1. Что касается изоформы *CYP1A1*, то она появляется только при наличии «соответствующего» субстрата. Поэтому регуляция метаболической активности эстрогенов должна сводиться к модуляции *CYP450* таким образом, чтобы смещать равновесие цитохромной активности в пользу *CYP1A1* и/или блокированию *CYP1B1*. Хорошей альтернативой может служить подбор такого субстрата к *CYP1B1*, который метаболизируется в вещество с антипролиферативной активностью либо индуцирует апоптоз клетки-мишени. Такой подход используется при разработке лекарственных средств нового поколения [8].

Представитель другого надсемейства цитохромов P450, *CYP19* осуществляет конверсию андростендиона [11] и тестостерона в эстрон (E1) и эстрадиол (E2), благодаря процессу, называемому ароматизацией [9, 18, 19, 26]. По этой причине *CYP19* еще называется ароматазой. Ее можно обнаружить во многих тканях. По сути, ароматазой определяется процесс, лимитирующий скорость превращения E1. Эстрогены, синтезированные в тканях эндометрия *in situ* из андрогенов под воздействием фермента *CYP19*, могут активировать эстрогенные рецепторы и содействовать запуску промоторного типа образования опухоли. Возможен и метаболизм эстрогенов непосредственно в эндометрии, под воздействием ферментов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1* [21, 22].

Изучению генетических основ эндометриоза посвящен ряд работ [6]. Однако следует отметить, что большинство этих исследований проведены зарубежом, и при этом полученные результаты разными группами исследователей противоречивы и не дают однозначного ответа о роли генетических факторов в патогенезе и клинических особенностях эндометриоза. Роль полиморфизма генов метаболизма эстрогенов в отношении аденомиоза в нашей стране изучена крайне недостаточно, что диктует необходимость проведения данных исследований в Российской Федерации.

Целью настоящего исследования явилось проведение анализа аллельных вариантов генов ферментов, участвующих в метаболизме эстрогенов: *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* (I фаза) и *SULT1A1* (II фаза) с использованием ПДРФ-анализа у женщин с гистологически подтвержденным аденомиозом и у женщин, не имеющих пролиферативных заболеваний органов малого таза.

## Материал и методы

В исследование включено 703 пациентки. I (основную) группу составили 167 женщин с аденомиозом. Критериями включения являлись: гистологическая верификация аденомиоза, желание пациенток участвовать в исследовании. II группу (группу сравнения) — 536 женщин без пролиферативных заболеваний матки. Критериями включения являлись: отсутствие пролиферативных процессов матки, подтвержденное гистологически и ультразвуковым исследованием, желание пациенток участвовать в исследовании.

Для изучения клинико-анамнестических данных, а также для установления картины распространенности факторов риска развития аденомиоза была разработана статистическая карта, позволяющая получить и изучить информацию, касающуюся возрастных характеристик женщин, акушерско-гинекологического анамнеза, соматического, наследственного, продолжительности заболевания, проводимых обследований и методах лечения.

Настоящие исследования одобрены, признаны допустимыми и доказательными, а также рекомендованы для выполнения комитетом по этике и доказательности медицинских научных исследований ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Росздрава.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью ППП «Statistica for Windows 6.0»

Средний возраст женщин значительно не различался и составил в I группе  $47,9 \pm 11,27$  лет, во II группе  $45,6 \pm 9,54$  лет ( $p=0,567$ ). Индекс массы тела достоверно не отличался и составил в 1-й группе  $33,8 \pm 2,5$  кг/м<sup>2</sup>, во 2-й группе  $29,7 \pm 2,8$  кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,489$ ).

Анализ менструальной функции показал, что дисменорея наблюдалась у 77,7% женщин основной группы и только у 43,2% пациенток группы сравнения ( $p<0,001$ ). Гиперполименорея отмечалась у 64,8% пациенток I группы и отсутствовала во II группе ( $p=0,01$ ). Бесплодием страдали 11,4% женщин I группы, во II группе таких пациенток не было ( $p=0,01$ ). Продолжительность заболевания в среднем составила 7,8 лет.

Изучая анамнестические данные пациенток были получены следующие факты.

Женщины основной группы в анамнезе имели значительно меньше родов (28,3%), ( $p=0,031$ ), в 4 раза больше медицинских аборт (79,7%) ( $p<0,001$ ), а также достоверно чаще имели различную соматическую патологию (12,8%) ( $p<0,05$ ).

Пациентки группы сравнения применяли КОК в 2 раза чаще, на 5 лет раньше начали использовать гормональную контрацепцию, статистически значимо большее количество родов в анамнезе (50,6%) ( $p=0,031$ ).

Оперативное вмешательство в объеме тотальной гистерэктомии было выполнено всем пациенткам основной группы. Показаниями к лечению послужили: симптомное течение миомы матки — у 62,1%, пролапс тазовых органов (синдром тазовой дисценции) — у 14,2,9%, опухолевидные образования яичников — у 13,5%. Гистологическое исследование показало наличие аденомиоза во всех изучаемых случаях, в сочетании с лейомиомой матки в 54%, с ГПЭ — в 42,5%.

Выделение геномной ДНК из буккального эпителия выполнялось при помощи набора

для выделения ДНК. Концентрацию выделенной ДНК измеряли спектрофотометрически. Амплификацию специфических участков исследуемых генов проводили методом ПЦР по методике Mikhailova O. N. et al. (2006) [16].

Генотипирование проводили методом ПДРФ-анализа (полиморфизм длины рестрикционных фрагментов) продуктов ПЦР специфических участков генома с использованием соответствующих ферментов рестрикции: *CYP1A1* (эндонуклеаза рестрикции *MspI*); *CYP1A2* (эндонуклеаза рестрикции *ApaI*); *CYP19* (эндонуклеаза рестрикции *SfaNI*); *SULT1A1* (эндонуклеаза рестрикции *HhaI*).

Статистическая обработка результатов полиморфизма генов ферментов метаболизма эстрогенов проводилась с помощью программы SISA (<http://home.clara.net/sisa/>).

### Результаты исследования и их обсуждение

Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

#### Аллельные варианты генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* и *SULT1A1*

Полиморфизм	Женщины с аденомиозом n (%)	Контрольная группа, n (%)	ОШ (95% ДИ)	P
<b><i>CYP1A1</i></b>				
<i>T</i>	238 (70%)	491(89,5%)	3,69 (2,57–5,29)	0,0005
<i>C</i>	102 (30%)	57(10,5%)		
<i>T/T</i>	83 (48,8%)	218(79,5%)	3,43 (2,23–5,40)	0,0004
<i>C/T</i>	72 (42,4%)	55(20,3%)	36,8 (5,12–02,98)	0,0001
<i>C/C</i>	15 (8,8%)	1(0,2%)		
всего	170	274		
<b><i>CYP1A2</i></b>				
<i>C</i>	166 (48,8)	296(28,1%)	0,41 (0,32–0,53)	<0,0001
<i>A</i>	174 (51,2%)	756(71,9%)		
<i>C/C</i>	42 (24,7%)	38(7,2%)	0,34(0,20–0,56)	0,00003
<i>C/A</i>	82 (48,2%)	220(41,9%)	0,12 (0,09–0,27)	0,0003
<i>A/A</i>	46 (27,1%)	268(50,9%)		
всего	170	527		
<b><i>CYP19</i></b>				
<i>C</i>	272 (80%)	1011(94,3%)	4,14 (2,86–6,00)	0,0005
<i>T</i>	68 (20%)	61(5,7%)		
<i>C/C</i>	109 (64,1%)	477(89%)	4,14 (2,70–6,35)	0,0001
<i>C/T</i>	54 (31,8%)	57(10,6%)	15,31 (3,13–74,75)	0,0006
<i>T/T</i>	7 (4,1%)	2(0,4%)		
всего	170	536		
<b><i>SULT1A1</i></b>				
<i>G</i>	206 (60,6%)	593(55,9%)	0,83 (0,64–1,06)	0,149
<i>A</i>	134 (39,4%)	467(44,1%)		
<i>G/G</i>	59 (34,7%)	166(31,3%)	0,95 (0,65–1,39)	0,863
<i>A/G</i>	88 (51,8%)	261(49,2%)	0,63 (0,37–1,07)	0,118
<i>A/A</i>	23 (13,5%)	103(19,5%)		
всего	170	530		

n — количество женщин; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал

В группе женщин, больных аденомиозом, было обнаружено достоверное увеличение частоты встречаемости аллеля С гена *CYP1A1* (30%), по сравнению с контролем (10,5%) (ОШ=3,69;  $P=0,0005$ ) (табл. 1). В этой же группе наблюдали достоверное увеличение частоты встречаемости генотипа Т/С (42,4%) по сравнению с контрольной группой (20,3%), (ОШ=3,43;  $P=0,0004$ ). Наряду с этим, доля гомозигот С/С в группе женщин с аденомиозом (8,8%) была больше, чем у здоровых женщин (0,2%) (ОШ=36,8;  $P=0,0001$ ). Доля гомозигот Т/Т в основной группе (48,8%) была меньше, чем в группе сравнения (79,5%).

Известно, что гены *CYP1A* принадлежат к подсемейству 1А и кодируют фермент арилуглеводород-гидроксилазу, который катализирует первый шаг в метаболизме полициклических ароматических углеводородов (ПАУ) и гетероциклических аминов. МspI-полиморфизм гена *CYP1A1* представляет собой однонуклеотидную замену (SNP) T264→C, результатом чего, является значительное увеличение активности фермента в несколько раз [26]. Для данного полиморфизма показана взаимосвязь с риском возникновения рака молочной железы [13] и рака эндометрия [21].

Исследования женщин, больных миомой, саркомой тела матки и раком эндометрия, проведенные Л. Ф. Гуляевой (2010) показали, что мутация в гене *CYP1A1*, приводящая к замене Ile>Val и вызывающая увеличение активности фермента, не является фактором риска для всех указанных выше заболеваний [5]. Исследовательские работы G. A. El-Shennawy и соавт. (2010), наоборот, обнаружили, что гетерозиготный генотип Ile462Val гена *CYP1A1* ассоциирован с риском развития миомы матки в популяции египетских женщин [19].

Таким образом, можно предположить, что увеличение частоты встречаемости аллеля С гена *CYP1A1* определяет более высокую активность фермента, так как эта мутация приводит к значительному увеличению активности соответствующего белка. Это может приводить к увеличению образования продуктов окисления эстрогенов — 4-гидроксиэстрогенов и, несмотря на их относительно низкую активность (примерно 79% активности эстрадиола), они могут способствовать повреждению ДНК клетки и вызывать ее раковое перерождение [18]. Возможно, в данном случае канцерогенез развивается по генотоксическому механизму. Также возможно образование 16 $\alpha$ -гидрокси-эстрогенов, которые обладают свойствами эстрогенов и являются биодоступными.

Кроме того, 16 $\alpha$ -гидрокси-эстрогены являются сильнейшими агонистами ER. Следует заметить, что в этом случае активируется транскрипция эстрогенозависимых генов, усиленная многократной стимуляцией [24].

Женщины, у которых метаболизм эстрогенов проходит преимущественно по пути 16 $\alpha$ -гидроксилирования, более подвержены риску развития рака молочной железы [16]. Возможно, в данном случае канцерогенез развивается по ER-опосредованному механизму (промоторный тип).

При анализе полиморфных вариантов гена *CYP1A2* у женщин, больных аденомиозом, были выявлены значительные различия в частотах аллелей и генотипов по сравнению с группой женщин, не имеющих пролиферативных заболеваний матки (табл. 1). Частота аллеля А у больных аденомиозом (51,2%) статистически значимо отличалась от здоровых женщин (71,9%) (ОШ=0,41;  $P<0,0001$ ). У больных аденомиозом также наблюдалось достоверное снижение частоты встречаемости генотипов А/А (27,1%) по сравнению с группой сравнения (50,9%) (ОШ=0,12;  $P=0,0004$ ) и С/А (ОШ=0,34;  $P=0,00003$ ). Этот факт может свидетельствовать о том, что наличие генотипов С/А и А/А уменьшает риск возникновения аденомиоза. При исследовании полиморфизма гена *CYP1A2* в 24,7% случаев наблюдалось увеличение частоты встречаемости генотипа С/С по сравнению с группой здоровых женщин (7,2%) (табл. 1).

Мутация в гене *CYP1A2* также приводит к значительному увеличению активности соответствующего белка. Исходя из этого, можно утверждать, что снижение числа мутантного аллеля определяет более низкую активность этого фермента, так как эта мутация ведет к значительному увеличению активности соответствующего белка [28]. Это может приводить к увеличению фонового уровня эстрогенов вследствие медленной скорости их окисления до неактивных продуктов метаболизма и вызывать состояние гиперэстрогении. Увеличение концентрации эстрогенов, особенно с увеличением уровня рецепторов ER $\alpha$ , является фактором риска гормонозависимых новообразований [22].

Для гена *CYP19* в группе женщин с аденомиозом были выявлены достоверные различия по частоте встречаемости аллеля Т: 20% у женщин, больных аденомиозом и 5,7% в группе сравнения (ОШ=4,14;  $p=0,0005$ ). Кроме того, наблюдалось достоверное увеличение частоты встречаемости генотипов С/Т у женщин основной

группы (31,8%) относительно группы сравнения (10,6%) (ОШ=4,14;  $p=0,0001$ ) и Т/Т (ОШ=15,31;  $p=0,0006$ ).

В популяционных исследованиях установлено, что наличие мутантного аллеля гена *CYP19* может быть связано с повышенным риском возникновения рака молочной железы [17], рака эндометрия [15, 24]. В 7-м экзоне гена *CYP19* выявлена мутация С→Т в 264 кодоне (Arg264Cys), которая приводит к замене аминокислоты Arg на Cys в соответствующем белке, что ведет к изменению стабильности фермента и увеличению его активности [10]. Данный факт так же может приводить к гиперэстрогении, за счет образования эстрогенов при помощи ароматазы не только в яичниках, но и в других органах и тканях, например жировой ткани.

В работе Хвостовой (2008) показано, что в норме в эндометрии активность *CYP19* не выявляется, но в злокачественных тканях эндометрия наблюдается абберантная экспрессия гена, что приводит к усилению активности этого фермента [7].

Среди эстрогензависимых заболеваний экспрессия *CYP19* имеет большое значение при эндометриозе, подтвержденное многими авторами [1, 3, 8]. Во-первых, высокий уровень ароматазы был найден на имплантатах внеяичникового эндометриоза. Во-вторых, стромальные клетки эндометриоидного происхождения в культуре инкубированных с цАМФ аналогично показали высокий уровень активности ароматазы. *CYP19* была выделена в образцах эндометриоза с тяжелыми формами эндометриоза при отсутствии в контроле, хотя намного в меньших количествах, чем в имплантатах эндометриоза [2].

Для гена *CYP19* известен полиморфизм, представляющий собой нуклеотидную замену С→Т в 264 кодоне. Эта мутация влияет на стабильность фермента, но не на активность белка. Вероятно, данная мутация в гене *CYP19* не является решающим фактором для развития опухолей данной локализации. Нуклеотидная замена G638→A в гене приводит к значительному снижению активности (до 85%) фермента у лиц, гомозиготных по мутантному *His* аллелю.

В настоящее время достоверно известно, что *SULT1A1* оказывает протективный эффект в отношении ДНК-повреждающего действия катехолэстрогеновых метаболитов [23]. Большинство эстрогенов может сульфонироваться в результате действия эстроновой сульфотрансферазы или *SULT1A1*. Сульфаты эстрогенов являются биологически неактивными, т.к. не могут связываться с эстрогеновыми

рецепторами. Снижение активности этого фермента может привести к повышению концентрации эстрогенов и катехолэстрогенов, и, следовательно, увеличивать риск новообразований и оказывать неблагоприятное действие на гормоночувствительные клетки женских половых органов. Кроме того, *SULT1A1* участвует в метаболизме канцерогенов, поступивших из окружающей среды, таких как гетероциклические и ароматические амины, тем самым, повышая риск возникновения рака молочной железы [25]. Снижение скорости конъюгации может приводить к более медленному выведению этих соединений из организма. По данным исследований Л. А. Коломиец (2007), у женщин с диким генотипом отмечается повышение активности фермента *SULT1A1* в сравнении с носителями мутантных аллелей [6]. В исследованиях Л. Ф. Гуляевой (2010) показано существенное снижение частоты встречаемости мутантного аллеля *His* гена *SULT1A1* у больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями матки [5].

Кроме того, активация *SULT1A1* может быть обусловлена внешними факторами окружающей среды. Поступление в организм ксенобиотиков вызывает активацию сульфотрансферазы, которая участвует не только в детоксикации эстрогенов и ксенобиотиков, но и в биоактивации потенциальных канцерогенов, таких как ароматические и гетероциклические амины. Можно предположить, что в возникновении доброкачественных и злокачественных новообразований матки вовлечен механизм химически индуцированного канцерогенеза. Тем не менее, по результатам нашего исследования, при анализе полиморфных вариантов гена *SULT1A1* у женщин, больных аденомиозом, не было выявлено значительных различий в частотах аллелей и генотипов по сравнению с группой сравнения (табл. 1).

## Заключение

Таким образом, установлено, что у пациенток с гистологически верифицированным аденомиозом относительно женщин без пролиферативных заболеваний матки наблюдается повышение частоты встречаемости аллеля С, генотипов Т/С и С/С гена *CYP1A1*, аллеля А и генотипов С/А и А/А гена *CYP1A2* и аллеля Т и генотипов С/Т и С/С гена *CYP19* и, напротив, снижение частоты встречаемости мутантного аллеля и гетерозиготного и мутантного гомозиготного генотипа гена *CYP1A2*. Полученные результаты позволяют предположить, что данные полиморфизмы оказывают значимое влияние на активность указанных

ферментов, что приводит к повышению концентрации биологически активных гормонов и их метаболитов в тканях и способствует формированию аденомиоза.

## Литература

1. Агаджанян Н. В., Устьянцева И. М., Яковлева Н. В. Клинико-патогенетические аспекты формирования эндометриоза у женщин репродуктивного возраста // Медицина в Кузбассе. — 2008. — № 4. — С. 3–5.
2. Адамян, Л. В., Гаспарян С. А. Генитальный эндометриоз. Современный взгляд на проблему. — Ставрополь: СГМА, 2004. — 228 с.
3. Ашрафян Л. А., Киселев В. И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). — М.: Димитрейд График Групп, 2007. — 210 с.
4. Герасимов А. В. Молекулярно-эпидемиологическое исследование больных раком эндометрия и миомой матки с оценкой ферментов метаболизма эстрогенов: автореф. дис... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2006. — 23 с.
5. Гуляева Л. Ф. Молекулярно-генетические маркеры опухолей матки // Решенные вопросы и установленные факты в акушерстве и гинекологии: материалы XII Рос. науч.-практ. конф. «Мать и дитя» в Кузбассе: спецвып. 1. — Кемерово, 2010. — С. 48–51.
6. Метаболизм и рецепция эстрогенов при гиперпластических процессах и раке эндометрия / ред. Л. А. Коломиец. — Томск: НТЛ, 2007. — 188 с.
7. Сравнительный анализ экспрессии генов *ERα* и ароматазы в опухолевых тканях молочной железы и эндометрия / Хвостова Е. П. [и др.] // Сибирский онкологический журнал. — 2008. — № 4. — С. 89–95.
8. Фоновые заболевания генитального эндометриоза / Адамян Л. В. [и др.] // Материалы международного конгресса «Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». — М., 2006. — С. 96–97.
9. Экспрессия ароматазы в патогенезе эндометриоза / Адамян Л. В. [и др.] // Проблемы репродукции. — 2008. — спецвып. — С. 257–258. — (Материалы 2-го меж. кон. по реп. медицине «Репродуктивное здоровье семьи», М., 2008).
10. A non-synonymous coding change in the CYP19A1 gene Arg264Cys (rs700519) does not affect circulating estradiol, bone structure or fracture / Wang J. Z. [et al.] // BMC Med. Genet. — 2011. — Vol. 12. — P. 165.
11. Androstenedione metabolism in cultured human osteoblast-like cells / Bruch H. R. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 75. — P. 101–105.
12. Aromatase activity in receptor negative breast and endometrial cancer / Berstein L. M. [et al.] // J. Experimental. Oncology. — 2003. — Vol. 25, N 3. — P. 228–230.
13. Biopsy method: a major predictor of adherence after benign breast biopsy? / Sergentanis T. N. [et al.] // Am. J. Roentgenol. — 2009. — Vol. 193. — P. W452–W457.
14. CYP17, CYP11A1 and COMT polymorphisms and the risk of adenomyosis and endometriosis in Taiwanese women / Juo S. H. [et al.] // Hum. Reprod. — 2006. — Vol. 21, N 6. — P. 1498–1502.
15. Cytochrome P2A13 and P1A1 gene polymorphism are associated with the occurrence of uterine leiomyoma / Herr S. [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. — 2006. — Vol. 274, N 6. — P. 367–371.
16. Estrogen — metabolizing gene polymorphisms in the assessment of female — dependent cancer / Mikhailova O. N. [et al.] // J. Pharmacogenomics. — 2006. — Vol. 6, N 2. — P. 189–193.
17. Genetic polymorphisms, the metabolism of estrogens and breast cancer: a review / Bugano D. D. [et al.] // Eur. J. Gynaecol. Oncol. — 2008. — Vol. 29, N 4. — P. 313–320.
18. Inhibition of procarcinogen-bioactivating human CYP1A1, CYP1A2 and CYP1B1 enzymes by melatonin / Chang T. K. [et al.] // J. Pineal. Res. — 2010. — Vol. 48, N 1. — P. 55–64.
19. Is genetic polymorphism of *Er-α*, CYP1A1, and CYP1B1 a risk factor for uterine leiomyoma? / El-Shennawy G. A. [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. — 2011. — Vol. 283, N 6. — P. 1313–1318.
20. Lack of association of CYP1A2–164 A/C polymorphism with breast cancer susceptibility: a meta-analysis involving 17,600 subjects / Qiu L. X. [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. — 2010. — Vol. 122, N 2. — P. 521–525.
21. Mechanism of signal transduction: WOX1 is essential for tumor necrosis factor-, UV Light-, staurosporine-, and p53-mediated cell death, and its tyrosine 33-phosphorylated form binds and stabilizes serine 46-phosphorylated p53 / Chang N. S. [et al.] // J. Biol. Chem. — 2005. — Vol. 280. — P. 43100–43108.
22. Multi-variant pathway association analysis reveals the importance of genetic determinants of estrogen metabolism in breast and endometrial cancer susceptibility / Low Y. [et al.] // PLoS Genet. — 2010. — Vol. 6, N 7. — P. e1001012.
23. Poster presentations — polymorphisms in genes related to cell growth, differentiation, and hormone metabolism: SUL-T1A1 gene copy number variations and functional polymorphism in relation to breast cancer risk / Guoliang Li [et al.] // Cancer Res. — 2010. — Vol. 70. — abstr. 2857.
24. Postmenopausal circulating levels of 2-and 16 $\beta$ -hydroxyestrone and risk of endometrial cancer / Zeleniuch-Jacquotte R. E. [et al.] // Br. J. Cancer. — 2011. — Vol. 105, N 9. — P. 1458–1466.
25. Research articles: sulfotransferase 1A1 polymorphism, endogenous estrogen exposure, well-done meat intake, and breast cancer risk / Zheng Dawen Xie [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2001. — Vol. 10. — P. 89–94.
26. *Sergentanis T. N., Economopoulos K. P.* Four polymorphisms in cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) gene and breast cancer risk: a meta-analysis // Breast Cancer Research and Treatment. — 2010. — Vol. 122, N 2. — P. 459–469.
27. Studies on CYP1A1, CYP1B1 and CYP3A4 gene polymorphisms in breast cancer patients / Ociepa-Zawal M. [et al.] // Ginekol. Pol. — 2009. R. 80, N 11. — S. 819–823.
28. The effect of CYP1A2 gene polymorphisms on Theophylline metabolism and chronic obstructive pulmonary disease in Turkish patients / Uslu A. [et al.] // BMB Rep. — 2010. — Vol. 43, N 8. — P. 530–534.

Статья представлена М. И. Ярмолинской,  
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,  
Санкт-Петербург

THE ROLE OF POLYMORPHISMS GENES OF  
DETOXIFICATION OF XENOBIOTICS IN THE DEVELOPMENT  
OF ENDOMETRIOSIS

Artymuk N. V., Gulyayeva L. F., Zotova O. A.,  
Khvoctova E. P.

■ **Summary:** The review presents the results of investigations of gene polymorphism of enzymes involved in estrogen metabolism:

CYP1A1, CYP1A2, CYP19 and SULT1A1 in the buccal epithelium samples from 703 women by RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism). The significant association of the presence of allele C and genotype T / C and C / C gene CYP1A1, allele A and genotype C / A and A / A CYP1A2 gene and the T allele and genotype C / T and C / C gene SYP19 with the risk of adenomyosis.

■ **Key words:** endometriosis; polymorphisms genes of estrogen metabolism.

■ **Адреса авторов для переписки**

*Артмук Наталья Владимировна* — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2. Кемеровская государственная медицинская академия. 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22, кафедра акушерства и гинекологии № 2. **E-mail:** roddom\_kokb@mail.ru.

*Гуляева Людмила Федоровна* — д. б. н., профессор, заведующая лабораторией. Новосибирский государственный университет. НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН. 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2. **E-mail:** gulyaeva@soramn.ru.

*Зотова Ольга Александровна* — аспирант кафедры акушерства и гинекологии №2. Кемеровская государственная медицинская академия. 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22, кафедра акушерства и гинекологии № 2. **E-mail:** Olga-tulpan@rambler.ru.

*Хвостова Екатерина Петровна* — к. б. н., младший научный сотрудник. Новосибирский государственный университет. НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН. 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2. **E-mail:** ivanovakatysha@mail.ru.

*Artymuk Natalya Vladimirovna* — MD, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology N 2. Kemerovo State Medical Academy. Voroshilova St., 22, Kemerovo, Russia, 650029.

**E-mail:** roddom\_kokb@mail.ru.

*Gulyayeva Lyudmila Fedorovna* — Sc. D., Professor, Head of the Laboratory Medical Department of Novosibirsk State University. Institute of Molecular Biology and Biophysics Academy of Medical Sciences, Siberian Division. Timakov St., 2, Novosibirsk, Russia, 630117.

**E-mail:** gulyaeva@soramn.ru.

*Zotova Olga Aleksandrovna* — Postgraduate, Department of Obstetrics and Gynecology N 2. Kemerovo State Medical Academy. Voroshilova St., 22, Kemerovo, Russia, 650029.

**E-mail:** Olga-tulpan@rambler.ru.

*Khvostova Yekaterina Petrovna* — PhD, Research Associate Medical Department of Novosibirsk State University. Institute of Molecular Biology and Biophysics Academy of Medical Sciences, Siberian Division. Timakova St., 2, Novosibirsk, Russia, 630117.

**E-mail:** ivanovakatysha@mail.ru.