

УДК 576.385.5

В. О. Пустыльняк<sup>1,2</sup>, Е. В. Иленко<sup>3</sup>, Е. П. Хвостова<sup>1</sup>,  
Ю. А. Магарилл<sup>3</sup>, Н. В. Артымук<sup>3</sup>, Л. Ф. Гуляева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН  
ул. Академика Тимакова, 2, Новосибирск, 630117, Россия

<sup>2</sup> Новосибирский государственный университет  
ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090, Россия

<sup>3</sup> Кемеровская государственная медицинская академия  
ул. Ворошилова, 22 А, Кемерово, 650029, Россия  
E-mail: pustylnyak@ngs.ru

## ПОЛИМОРФИЗМ ФЕРМЕНТОВ МЕТАБОЛИЗМА ЭСТРОГЕНОВ У ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ \*

Исследован генетический полиморфизм ферментов метаболизма эстрогенов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* и *SULT1A1* у 138 женщин, страдающих раком эндометрия и у 218 здоровых женщин. У больных с раком эндометрия, в отличие от здоровых, выявлено достоверное уменьшение частоты встречаемости как мутантного аллеля А, так и генотипов С / А и А / А гена *CYP1A2*. При разделении групп женщин по значению индекса массы тела выявлено, что у лиц с ИМТ > 29 кг/м<sup>2</sup> дикий аллель Т гена *CYP1A1* достоверно чаще встречается в группе больных женщин, чем в группе здоровых; у лиц с ИМТ ≤ 29 кг/м<sup>2</sup> в группе больных чаще встречается мутантный аллель А гена *SULT1A1* по сравнению с группой контроля. Полученные результаты свидетельствуют о возможном вовлечении ферментов *CYP1A1*, *CYP1A2* и *SULT1A1* в патогенез рака эндометрия.

*Ключевые слова:* рак эндометрия, ферменты метаболизма эстрогенов, полиморфизм генов.

Рак эндометрия (РЭ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием женской половой сферы. В России РЭ занимает второе место среди злокачественных новообразований у женщин, уступая лишь раку молочной железы. В 2000 г. число заболевших этими новообразованиями во всех возрастных группах в пересчете на 100 000 женского населения равнялось 25, а среднегодовой прирост заболеваемости в 1991–2000 гг. находился на уровне 3,13 % [1]. По данным ВОЗ и МАИР, Россия занимает в настоящее время 44-е место по заболеваемости РЭ и 26-е место в мире по смертности от этой злокачественной опухоли.

Первостепенное значение в процессе формирования новообразований женской половой сферы на сегодняшний день имеют половые гормоны – эстрогены. Многочисленные исследования показали, что эстрогены в большинстве случаев необходимы для развития гиперпластических процессов эндометрия, а также для инициации и поддержания роста злокачественных опухолей

эндометрия. Такие изменения пролиферативной активности эндометрия могут быть обусловлены как гиперэстрогемией в кровотоке (эндо- и экзогенные эстрогены), так и особенностями метаболизма эстрогенов в самом эндометрии матки *in situ*. Эстрогены, синтезированные *in situ* в тканях эндометрия матки из андрогенов под действием фермента *CYP19* (ароматаза), могут активировать эстрогенные рецепторы и запускать промоторный тип гормонального канцерогенеза [2]. Кроме того, эстрогены могут метаболизироваться непосредственно в эндометрии матки при участии ферментов метаболизма, таких как *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1*, и превращаться в катехолэстрогены [3; 4]. Дальнейший метаболизм катехолэстрогенов протекает с участием ферментов катехол-О-метилтрансферазы (COMT), глутатионтрансферазы (GST) и сульфотрансферазы (SULT) с образованием неактивных и немутагенных производных [5]. Под действием пероксидаз или неферментативно может происходить образование катехолэстроген-орто-хинонов. Предполагают, что

\* Работа выполнена при частичной финансовой поддержке губернатора Кемеровской области (грант МД-2006) и Президента Российской Федерации (грант МД-3802.2007.7).

инициация гормонозависимых опухолей может являться результатом реакции катехолэстроген-орто-хинонов с ДНК с формированием беспуриновых нерепарируемых участков ДНК и специфических аддуктов, вызывая тем самым мутации в генах-мишенях [6]. Такой вид гормонального канцерогенеза называется генотоксическим. Любое нарушение в одной из этих систем, вызванное изменением активности ферментов, приводит к изменению содержания эстрогенов, что может быть причиной возникновения опухолей.

Одним из аспектов изменения активности ферментов является генетический полиморфизм генов, в которых закодированы эти белки. Наибольший интерес у исследователей связан с точечными мутациями, так как показано, что наличие SNP даже вне кодирующей области может быть связано с ослаблением или усилением функции гена. Литературные данные позволяют предположить, что полиморфные варианты генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов, могут быть ассоциированы с риском возникновения гормонозависимых опухолей у женщин. Определение таких вариантов ДНК в группах риска позволит своевременно выявлять начало заболевания или проводить профилактическую терапию. В связи с этим **целью** исследования было определение аллельных и генотипических частот нескольких генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов (*CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* и *SULT1A1*) у здоровых женщин и у лиц, страдающих РЭ, проживающих в Кемеровской области. Кроме того, была исследована связь вариантных частот аллелей и генотипов с риском развития рака эндометрия.

### Материал и методы

Для исследования генетического полиморфизма ферментов метаболизма эстрогенов суспензия клеток буккального эпителия больных с РЭ, а также здоровых женщин получена у пациенток Кемеровского областного клинического онкологического диспансера. Группа исследования составила 138 женщин с РЭ. Диагноз устанавливали на основании общепринятых методов. По гистологической структуре во всех случаях диагностирована аденокарцинома эндомет-

рия. В качестве контрольной группы использовано 218 образцов буккального эпителия, взятых у здоровых женщин. Эти лица не имели злокачественных новообразований женских половых органов.

Исследование соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета НИИ МББ СО РАМН, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками (2000) и «Правилами клинической практики в РФ», утвержденными Приказом № 266 Минздрава РФ от 19.06.2003. Все лица, участвующие в исследовании, подписали информированное согласие в соответствии с международными правилами.

Геномную ДНК из буккального эпителия выделяли методом высокосолевого осаждения белков [7]. Амплификацию специфических участков исследуемых генов проводили методом ПЦР. Для этого использовали специфические праймеры к последовательностям генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* и *SULT1A1*. Структуры праймеров и условия ПЦР описаны ранее [7]. Генотипирование проводили методом ПДРФ-анализа (полиморфизм длины рестрикционных фрагментов) продуктов ПЦР-специфических участков генома с использованием соответствующих ферментов рестрикции («Сибэнзим», Россия): для гена *CYP1A1* – *MspI*, для гена *CYP1A2* – *ApaI*, для гена *CYP19* – *SfaNI* и для гена *SULT1A1* – *HhaI*. Анализ продуктов рестрикции проводили методом вертикального гель-электрофореза в 10 % полиакриламидном геле в буфере 0,05 М Tris-HCl (pH 8,0), 0,02 М ЭДТА. После электрофореза гель окрашивали бромистым этидием и сканировали в УФ-свете с помощью видеосистемы «DNA Analyzer» («Литех», Россия).

Для оценки избыточного веса и ожирения у пациентов использовался индекс массы тела (ИМТ) [8].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SISA (<http://home.clara.net/sisa/>). В качестве критерия, определяющего, является ли исследуемый признак фактором риска заболевания, использовано отношение шансов (odds ratio или ОШ):

$$\text{ОШ} = (A / B) / (C / D),$$

где  $A$  и  $B$  – процент носителей мутантного и дикого аллелей (генотипов) в исследуемой группе соответственно;  $C$  и  $D$  – процент носителей мутантного и дикого аллелей (генотипов) в контрольной группе соответственно.

В случае, когда не выявлено различий между исследуемой и контрольной группами, т. е. анализируемый признак не имеет рискованной значимости, отношение шансов равно 1. Значения больше единицы указывают на то, что признак может являться фактором риска. Если величина отношения меньше единицы, признак является фактором устойчивости. Для оценки достоверности различий между выборками использовался критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса и, если хотя бы одна частота была менее 5, точный метод Фишера. Наблюдаемое распределение генотипов проверяли на отклонение от равновесия Харди – Вайнберга.

### Результаты исследования и обсуждение

При исследовании генетического полиморфизма ферментов метаболизма эстрогенов было выявлено, что аллельные и генотипические частоты гена *CYP1A1* достоверно не отличаются у больных с РЭ и контрольных индивидов (табл. 1). При анализе полиморфных вариантов гена *CYP1A2* у больных с РЭ выявлены различия в частотах аллелей и генотипов по сравнению с группой контроля (см. табл. 1). Однако, несмотря на то что частота мутантного аллеля  $A$  в группе женщин с РЭ снижалась относительно контрольной группы, статистически значимых отличий между этими группами лиц выявлено не было (ОШ = 0,77;  $P = 0,177$ ). С другой стороны, в группе больных с РЭ наблюдалось достоверно значимое увеличение частоты дикого генотипа  $C / C$  и снижение частоты генотипа  $C / A$  по сравнению с группой

Таблица 1. Частоты аллелей и генотипов диких и полиморфных вариантов генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* и *SULT1A1*

Ген	Больные с раком эндометрия	Здоровые лица	ОШ (95 % ДИ)	P
<i>CYP1A1</i> :				
T	248 (89,8 %)	346 (89,2 %)	0,93 (0,56–1,54)	0,878
C	28 (10,2 %)	42 (10,8 %)		
T / T	110 (79,7 %)	162 (79,4 %)	0,98 (0,57–1,67)	0,944
T / C	28 (20,3 %)	42 (20,6 %)		
C / C	0 (0 %)	0 (0 %)		1,000
Всего	138	204		
<i>CYP1A2</i> :				
C	72 (26,1 %)	92 (21,4 %)	0,77 (0,54–1,09)	0,177
A	204 (73,9 %)	338 (78,6 %)		
C / C	14 (10,1 %)	6 (2,8 %)	0,23 (0,08–0,65)	0,007
C / A	44 (31,9 %)	80 (37,2 %)		
A / A	80 (58 %)	129 (60,0 %)	0,26 (0,09–0,72)	0,011
Всего	138	215		
<i>CYP19</i> :				
C	260 (94,2 %)	413 (94,5 %)	1,06 (0,55–2,03)	0,995
T	16 (5,8 %)	24 (5,5 %)		
C / C	122 (88,4 %)	195 (89,4 %)	1,16 (0,58–2,30)	0,797
C / T	16 (11,6 %)	22 (10,1 %)		
T / T	0 (0 %)	1 (0,5 %)		1,000
Всего	138	218		
<i>SULT1A1</i> :				
G	154 (55,8 %)	223 (53,1 %)	0,89 (0,66–1,21)	0,534
A	122 (44,2 %)	197 (46,9 %)		
G / G	60 (43,5 %)	77 (36,7 %)	0,63 (0,37–1,07)	0,118
G / A	34 (24,6 %)	69 (32,8 %)		
A / A	44 (31,9 %)	64 (30,5 %)	0,88 (0,53–1,47)	0,726
Всего	138	210		

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 2. Частоты аллелей и генотипов диких и полиморфных вариантов генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* и *SULT1A1* у пациенток с разными вариантами ИМТ

Ген	ИМТ > 29 кг/м <sup>2</sup>				ИМТ ≤ 29 кг/м <sup>2</sup>			
	РЭ	ЗЛ	ОШ (95 % ДИ)	Р	РЭ	ЗЛ	ОШ (95 % ДИ)	Р
<i>CYP1A1</i> :								
T	164 (91,1 %)	92 (82,1 %)			62 (91,2 %)	124 (94,0 %)		
C	16 (8,9 %)	20 (17,9 %)	0,44 (0,22–0,91)	0,037	6 (8,8 %)	8 (6,0 %)	1,50 (0,49–4,51)	0,665
T / T	74 (82,2 %)	36 (64,3 %)			28 (82,4 %)	58 (87,9 %)		
T / C	16 (17,8 %)	20 (35,7 %)	0,39 (0,18–0,84)	0,024	6 (17,6 %)	8 (12,1 %)	1,55 (0,49–4,91)	0,652
C / C	0 (0 %)	0 (0 %)		1,000	0 (0 %)	0 (0 %)		1,000
Всего	90	56			34	66		
<i>CYP1A2</i> :								
C	52 (28,9 %)	42 (41,2 %)			14 (20,6 %)	30 (28,8 %)		
A	128 (71,1 %)	60 (58,8 %)	1,72 (0,88–2,86)	0,098	54 (79,4 %)	74 (71,2 %)	1,56 (0,75–3,22)	0,300
C / C	12 (13,3 %)	6 (11,8 %)			0 (0 %)	0 (0 %)		
C / A	28 (31,1 %)	30 (58,8 %)	0,46 (0,15–1,41)	0,273	14 (41,2 %)	30 (57,7 %)		1,000
A / A	50 (55,6 %)	15 (29,4 %)	1,66 (0,53–5,19)	0,562	20 (58,8 %)	22 (42,3 %)		0,999
Всего	90	51			34	52		
<i>CYP19</i> :								
C	166 (92,2 %)	93 (96,9 %)			60 (88,2 %)	116 (92,0 %)		
T	14 (7,8 %)	3 (3,1 %)	2,61 (0,73–9,33)	0,204	8 (11,8 %)	10 (8,0 %)	1,54 (0,58–4,12)	0,536
C / C	76 (84,4 %)	45 (93,7 %)			26 (76,5 %)	54 (85,7 %)		
C / T	14 (15,6 %)	3 (6,3 %)	2,76 (0,75–10,14)	0,189	8 (23,5 %)	8 (12,7 %)	2,07 (0,70–6,15)	0,293
T / T	0 (0 %)	0 (0 %)		1,000	0 (0 %)	1 (1,6 %)		1,000
Всего	90	48			34	63		
<i>SULT1A1</i> :								
G	90 (56,3 %)	64 (58,0 %)			20 (29,4 %)	66 (55,0 %)		
A	70 (43,7 %)	46 (42,0 %)	1,08 (0,66–1,76)	0,849	48 (70,6 %)	54 (45,0 %)	2,93 (1,55–5,52)	0,001
G / G	38 (47,5 %)	24 (43,7 %)			2 (6,0 %)	28 (46,6 %)		
G / A	14 (17,5 %)	16 (29,0 %)	0,55 (0,22–1,33)	0,270	16 (47,0 %)	10 (16,7 %)	22,40 (4,3–115,2)	0,0005
A / A	28 (35,0 %)	15 (27,3 %)	1,17 (0,52–2,64)	0,846	16 (47,0 %)	22 (36,7 %)	10,18 (2,11–49,06)	0,0025
Всего	80	55			34	60		

Примечание: РЭ – больные с раком эндометрия; ЗЛ – здоровые лица; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

контроля. Похожие результаты были получены и для мутантного генотипа А / А. Наличие этого генотипа также статистически достоверно снижает риск возникновения РЭ (ОШ = 0,265; Р = 0,011).

Анализ полиморфных вариантов гена *CYP19* у больных с РЭ не показал достовер-

ных изменений частоты встречаемости как мутантного аллеля Т, так и генотипов С / Т и Т / Т по сравнению с контрольной группой. Для гена *SULT1A1* также не было выявлено статистически достоверных различий по частоте встречаемости мутантного аллеля А в группе женщин, страдающих РЭ

(см. табл. 1). Однако наблюдалось снижение частоты встречаемости этого аллеля по сравнению с группой контроля (ОШ = 0,89;  $P = 0,534$ ). Также установлено снижение частоты встречаемости генотипа G/A в группе женщин со злокачественным новообразованием по сравнению с группой контроля, однако различия были недостоверны (ОШ = 0,63,  $P = 0,118$ ).

Важные результаты получены при выявлении риска возникновения РЭ, ассоциированного с частотами аллелей и генотипов генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* и *SULT1A1* в группах больных с РЭ, разделенных по значениям ИМТ (пороговое значение ИМТ = 29 кг/м<sup>2</sup>) (табл. 2). При статистическом анализе полиморфных вариантов гена *CYP1A1* у женщин с РЭ и ИМТ > 29 кг/м<sup>2</sup> выявлено статистически достоверное снижение частот встречаемости как мутантного аллеля С, так и генотипа Т/С по сравнению с группой контроля: ОШ = 0,44,  $P = 0,037$  для аллеля С и ОШ = 0,39,  $P = 0,024$  для генотипа Т/С. По-видимому, возникновение этой мутации ведет к снижению риска возникновения РЭ у женщин с избыточной массой тела в отличие от женщин с нормальными показателями ИМТ. В этой подгруппе женщин достоверных различий в частотах аллелей и генотипов выявлено не было (см. табл. 2). Однако у женщин с ИМТ ≤ 29 кг/м<sup>2</sup> наблюдалась обратная картина: частота аллеля С и генотипа Т/С возрастала по сравнению с лицами группы контроля, но недостоверно.

При разбиении групп женщин по ИМТ нами не обнаружено ассоциации полиморфных вариантов гена *CYP1A2* с риском развития РЭ в обеих подгруппах с разными вариантами ИМТ (см. табл. 2). Однако частота мутантного аллеля А у больных с РЭ и ИМТ > 29 кг/м<sup>2</sup> отличалась от контроля, хотя и недостоверно ( $P = 0,098$ ). Похожая тенденция наблюдалась в группе женщин с ИМТ ≤ 29 кг/м<sup>2</sup>: частота мутантного аллеля А была выше в группе больных с РЭ, чем у лиц группы контроля (ОШ = 1,56;  $P = 0,300$ ). Для гена *CYP19* частота встречаемости мутантного аллеля Т в обеих подгруппах женщин с разными вариантами ИМТ, страдающих РЭ, была выше, чем в контрольной группе, однако эти различия были недостоверны ( $P = 0,204$  и  $P = 0,536$

соответственно) (см. табл. 2). По частоте встречаемости генотипов также наблюдалось недостоверное увеличение частоты гетерозиготного генотипа С/Т в обеих подгруппах больных с РЭ по сравнению с контрольными подгруппами ( $P = 0,189$  и  $P = 0,293$  соответственно).

Аллельные и генотипические частоты гена *SULT1A1* достоверно не отличались у больных с РЭ и у контрольных женщин с ИМТ > 29 кг/м<sup>2</sup> (см. табл. 2) Этот факт свидетельствует об отсутствии влияния *SULT1A1* на риск развития РЭ у женщин с избыточной массой тела. С другой стороны, в группе больных женщин с ИМТ менее 29 кг/м<sup>2</sup> наблюдалось статистически значимое увеличение частоты мутантного аллеля А по сравнению с группой контроля (ОШ = 2,93;  $P = 0,001$ ). Аналогичная картина выявлена в случае генотипов G/A и A/A (ОШ = 22,4;  $P = 0,0005$  и ОШ = 10,18;  $P = 0,0025$  соответственно). Следовательно, можно предположить, что ген *SULT1A1* вовлекается в процесс возникновения опухоли у женщин с нормальной массой тела.

Учитывая данные литературы о том, что 2-эстрогенгидроксилазная активность определяется, главным образом, ферментами *CYP1A2* в печени [9] и *CYP1A1* в тканях эндометрия [10] и других органах, можно утверждать, что снижение числа мутантных аллелей определяет более низкую активность этих ферментов, так как эти мутации приводят к значительному увеличению активности соответствующих белков. Это может приводить к увеличению фонового уровня эстрогенов вследствие медленной скорости их окисления до неактивных продуктов метаболизма и вызывать состояние гиперэстрогемии. Возможно, в данном случае канцерогенез развивается по промоторному типу через активацию эстрогеновых рецепторов, так как увеличение концентрации эстрогенов, особенно с увеличением уровня рецепторов ERα и ERβ, является фактором риска гормонозависимых новообразований женской половой сферы.

Полученные результаты в свете существующих представлений о метаболизме эстрогенов демонстрируют связь между активностью определенных ферментов семейства цитохромов P450 с гормоноассо-

цированными новообразованиями. Таким образом, наши результаты позволяют предположить, что женщины с диким аллелем С гена *CYP1A2* имеют более высокий риск развития рака эндометрия. Более того, риск развития этого онкологического заболевания возрастает при наличии дикого аллеля Т гена *CYP1A1* в группе женщин с повышенной массой тела (ИМТ > 29 кг/м<sup>2</sup>). Как известно, жировая ткань является источником дополнительных эстрогенов за счет экспрессии ароматазы, особенно у женщин в постменопаузе [2]. Женщины с диким аллелем Т гена *CYP1A1* характеризуются более низкой активностью фермента, осуществляющего метаболизм эстрогенов до биологически неактивных метаболитов, что может приводить к снижению скорости 2-гидроксилирования стероидов и, как следствие, к промоторному типу канцерогенеза. Данные, представленные в литературе о роли этого полиморфизма в риске возникновения рака эндометрия, являются противоречивыми. Так, одними авторами показана взаимосвязь полиморфизма с риском возникновения рака эндометрия [11], тогда как другие не обнаружили такой взаимосвязи, в том числе и у русских женщин [7]. Нельзя исключить возможность существования химически индуцированного канцерогенеза, особенно у лиц с повышенной массой тела. Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) и ароматические амины, известные как канцерогены и мутагены, являются липофильными и накапливаются в жировой ткани, а пониженная активность ферментов метаболизма этих соединений, таких как *CYP1A1* и *CYP1A2*, может приводить к снижению скорости их выведения из организма. Гидроксилирование этих соединений может способствовать образованию интермедиатов с мутагенной активностью за счет формирования аддуктов с молекулами ДНК, в том числе в эндометрии [12].

В то же время для гена ароматазы (*CYP19*) достоверных различий по частоте встречаемости мутантного аллеля Т у больных с раком эндометрия по сравнению с контролем обнаружено не было. Исследуемый *Arg264Cys* полиморфизм представляет собой нуклеотидную замену С → Т в 264 кодоне гена ароматазы. Эта мутация

влияет на стабильность фермента [13], однако данных о влиянии этого полиморфизма на активность белка на сегодняшний день нет. В литературе описаны случаи, когда наличие полиморфизма *Arg264Cys* ассоциировано с риском возникновения рака молочной железы [14], в то же время ассоциации этого полиморфизма с риском развития рака эндометрия у русских женщин ранее выявлено не было [7]. Таким образом, можно предположить, что в механизме развития гиперэстрогемии при РЭ у женщин Кемеровской области ведущую роль играет низкий уровень деградации эстрогенов. Для окончательного ответа о роли *CYP19* в патогенезе рака эндометрия, скорее всего, необходимо исследование других мутаций, влияющих на функциональную активность фермента. Кроме того, возможно, что генетическая составляющая в активности ароматазы не является решающим фактором для развития онкологического заболевания.

При исследовании частот встречаемости аллелей и генотипов гена *SULT1A1* показано, что в группе всех пациенток со злокачественным заболеванием эндометрия не наблюдалось достоверного изменения частот аллелей и генотипов по сравнению с контролем. С другой стороны, мутантный аллель А и генотипы G / А и А / А достоверно чаще встречались в группе больных женщин с ИМТ ≤ 29 кг/м<sup>2</sup>, чем в контрольной группе, являясь, таким образом, факторами риска развития рака эндометрия у женщин, не страдающих ожирением. Эти пациентки имели пониженный уровень активности фермента, так как нуклеотидная замена G638 → А приводит к 85 % снижению активности *SULT1A1*. Как известно, сульфатная конъюгация, осуществляющаяся ферментом *SULT1A1*, оказывает протективный эффект для клеток эндометрия от мутагенного и ДНК-повреждающего действия эстрогенов и катехолэстрогеновых метаболитов. Следовательно, женщины со сниженной активностью сульфотрансферазы могут иметь повышенную концентрацию катехолэстрогенов, что приводит к повышению концентрации хинонов, которые ковалентно присоединяются к нуклеофильным группам молекулы ДНК [6], что ведет к повышенному риску развития злокачественных новообразований. Нельзя также забывать о том,

что *SULT1A1* участвует в метаболизме канцерогенов, поступивших из окружающей среды, таких как гетероциклические ароматические амины. Имеются данные о том, что полиморфизм гена *SULT1A1* влияет на метаболизм гетероциклических ароматических аминов, тем самым повышая риск возникновения рака молочной железы [15]. Снижение скорости конъюгации может приводить к более медленному выведению этих соединений из организма. Этот факт может свидетельствовать о возможном вовлечении не только гормонозависимого, но и химически индуцированного канцерогенеза, в процесс возникновения исследуемой патологии, так же как и в случае с ферментами *CYP1A1* и *CYP1A2*.

### Заключение

Впервые проведено исследование частот встречаемости аллельных и генотипических вариантов генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* и *SULT1A1* у здоровых и больных с РЭ женщин Кемеровской области. Показано, что лица с диким аллелем С и генотипом С/С гена *CYP1A2* имеют повышенный риск развития рака эндометрия.

Кроме того, впервые показано, что для женщин Кемеровской области с ИМТ более 29 кг/м<sup>2</sup> дикий аллель Т и генотип Т/Т гена *CYP1A1*, а также для женщин с ИМТ менее 29 кг/м<sup>2</sup> мутантный аллель А и генотипы G/A и A/A являются факторами риска развития данной онкологической болезни.

Дальнейшие исследования с увеличенной выборкой пациенток являются целесообразными для формирования полной картины и выявления дополнительных диагностических маркеров, что поможет сформировать группы риска. Это позволит своевременно выявлять РЭ на ранних стадиях и/или проводить профилактические мероприятия.

### Список литературы

1. Берштейн Л. М. Эпидемиология, патогенез и пути профилактики рака эндометрия: стабильность или эволюция // Практическая онкология. 2004. Т. 5, № 2. С. 1–8.
2. Simpson E. R. Role aromatase in sex steroid action // J. Mol. Endocrinol. 2000. Vol. 25, № 3. P. 149–156.

3. *Characterization of the oxidative metabolites of 17β-estradiol and estrone formed by 15 selectively expressed human cytochrome P450 isoforms* / A. J. Lee, M. X. Cai, P. E. Thomas et al. // Endocrinology. 2003. Vol. 144, № 6. P. 3382–3398.

4. *Badawi A. F. et al. Role fuman cytochrome P450 1A1, 1A2, 1B1, and 3A4 in the 2-, 4-, and 16α-hydroxylation of 17β-estradiol* / A. F. Badawi, E. L. Cavalieri, E. G. Rogan // Metab. Clin. Exp. 2001. Vol. 50. P. 1001–1003.

5. *Butterworth M. et al. Formation of catechol estrogen glutathione conjugates and γ-glutamyl transpeptidase-dependent nephrotoxicity of 17β-estradiol in the golden Syrian hamster* / M. Butterworth, S. S. Lau, T. J. Monks // Carcinogenesis. 1997. Vol. 18, № 9. P. 561–567.

6. *Estrogens as endogenous genotoxic agents – DNA adducts and mutations* / E. Cavalieri, K. Frenkel, J. G. Liehr et al. // J. Natl. Cancer Inst. Monogr. 2000. Vol. 27. P. 75–93.

7. *Estrogen-metabolizing gene polymorphisms in the assessment of female hormone-dependent cancer risk* / O. N. Mikhailova, L. F. Gulyaeva, A. V. Prudnikov et al. // Pharmacogenomics J. 2006. Vol. 6, № 2. P. 189–193.

8. *Бутрова С. А. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет II типа*. М., 2000.

9. *NADPH-dependent metabolism of estrone by human liver microsomes* / A. J. Lee, L. H. Mills, J. W. Kosh et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002. Vol. 300, № 5. P. 838–849.

10. *Regiospecific expression of cytochrome P450 1A1 and 1B1 in human uterine tissue* / S. V. Vadlamuri, D. D. Glover, T. Turner et al. // Cancer Lett. 1998. Vol. 122, № 1. P. 143–150.

11. *Genetic factors in catechol estrogen metabolism in relation to the risk of endometrial cancer* / J. A. Doherty, N. S. Weiss, R. J. Freeman et al. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2005. Vol. 14. P. 357–366.

12. *Nebert D. W. Role of genetics and drug metabolism in human cancer risk* // Mutat. Res. 1991. Vol. 247, № 2. P. 267–281.

13. *Characterization of stable human aromatase expressed in E. coli* / N. Kagawa, H. Hori, M. R. Waterman et al. // Steroids. 2004. Vol. 69, № 2. P. 235–243.

14. *Modugno F., Weissfeld J. L. Allelic variants of aromatase and the androgen and estrogen receptors: toward a multigenic model of*

prostate cancer risk // Clin. Cancer Res. 2001. Vol. 7, № 10. P. 3092–3096.

D. Xie, J. R. Cerhan et al. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2001. Vol. 10, № 1. P. 89–94.

15. *Sulfotransferase* 1A1 polymorphism, endogenous estrogen exposure, well-done meat intake, and breast cancer risk / W. Zheng,

*Материал поступил в редколлегию 28.08.2007*

**V. O. Pustyl'nyak, E. V. Ilenko, E. P. Khvostova, Yu. A. Magarill, N. B. Artymuk, L. F. Gulyaeva**

#### **Genetic Polymorphism of Estrogen Metabolizing Enzymes in Female with Endometrial Cancer**

Genetic polymorphism of estrogen metabolizing enzymes *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* and *SULT1A1* was estimated in 138 women with endometrial cancer and 218 women without any pathology. Significant decrease of mutant allele A and genotype C/A and A/A frequency of *CYP1A2* gene in patients with endometrial cancer in comparison with healthy women were found. After BMI sharing of woman groups it was revealed that wild allele T of *CYP1A1* gene is significantly frequent in women with endometrial cancer in group with BMI > 29 kg/m<sup>2</sup>. On the other hand, significant increase of mutant allele A of *SULT1A1* gene in endometrial cancer patients with BMI ≤ 29 kg/m<sup>2</sup> in comparison with controls was found. These results support the hypothesis that *CYP1A1*, *CYP1A2* and *SULT1A1* enzymes may be involved in endometrial cancer pathogenesis.

*Keywords:* endometrial cancer, estrogen metabolizing enzymes, polymorphism of genes.