

Е. П. Хвостова¹, В. О. Пустыльняк^{1,4}, Е. С. Барков¹,
С. П. Шевченко², С. Э. Красильников^{3,4}, С. В. Сидоров^{2,4}, Л. Ф. Гуляева^{1,4}

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

² Городская клиническая больница № 1
ул. Залесского, 6, Новосибирск, 630047, Россия

³ Областной онкологический диспансер
ул. Плахотного, 2, Новосибирск, 630108, Россия

⁴ Новосибирский государственный университет
ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090, Россия

E-mail: ivanovakatysya@mail.ru

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ФЕРМЕНТОВ МЕТАБОЛИЗМА ЭСТРОГЕНОВ У ЖЕНЩИН С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ И ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Проведен сравнительный анализ генетического полиморфизма ферментов метаболизма эстрогенов (CYP1A1, CYP1A2, CYP19 и SULT1A1) у женщин с заболеваниями репродуктивной сферы и щитовидной железы. Выявлено, что лица с диким аллелем G и генотипом G/G гена SULT1A1 имеют повышенный риск развития саркомы матки и патологии щитовидной железы. Показано, что женщины, имеющие мутантный аллель C и генотипы C/T, C/C гена CYP1A1, дикий аллель C и генотип C/C гена CYP1A2, мутантный аллель A и генотипы A/G, A/A гена SULT1A1 имеют повышенный риск развития рака молочной железы. Пациентки с аллелем C гена CYP1A2 и / или G аллелем гена SULT1A1 имеют повышенный риск развития рака эндометрия и миомы тела матки. Таким образом, выявлены ассоциации полиморфных вариантов генов CYP1A1, CYP1A2 и SULT1A1 с разными гормонозависимыми опухолями женщин, что может быть использовано в формировании групп риска развития данных патологий.

Ключевые слова: ферменты метаболизма эстрогенов, полиморфизм генов, гормонозависимые опухоли.

В последнее время онкологи отмечают увеличение частоты возникновения гормонозависимых опухолей у женщин, таких как рак молочной железы (РМЖ), миома тела матки (МТМ), рак эндометрия (РЭ), саркома матки (СМ), а также доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы. В России РМЖ занимает первое место среди злокачественных новообразований у женщин. Так, для Новосибирской области показатель заболеваемости составляет 81,6 на 100 000 женского населения, причем данная патология занимает третье место среди всех злокачественных новообразований. Второй наиболее распространенной патологией являются опухоли матки. Большая часть возникновения РЭ приходится на лиц, проживающих в индустриально развитых странах. В России РЭ занимает второе место в структуре онкогинекологических заболеваний. Заболеваемость

данной формой в различных регионах России варьирует в диапазоне 5–25 случаев на 100 000 женского населения. Заболеваемость РЭ в Новосибирской области составила в 2003 г. 22,8 на 100 000 женщин, а в 2006 г. увеличилась до 29,5 случая [1; 2]. Миома матки также является распространенной доброкачественной опухолью половой сферы у женщин. Это заболевание встречается у 15–27 % лиц старше 30 лет. В последнее время миома матки нередко наблюдается в более молодом возрасте, 20–25 лет [3].

Одной из наиболее серьезных проблем онкогинекологии являются злокачественные неэпителиальные и смешанные опухоли гениталий или саркомы, которые среди опухолевой патологии составляют лишь 5 %. Такая редкая встречаемость сарком создает дополнительные трудности в их изучении

и лечении. В России распространенность СМ составляет 2–6 % случаев от всех злокачественных опухолей матки и менее 1 % среди всех онкогинекологических заболеваний [4].

Рак щитовидной железы (РЩЖ) – часто встречающаяся онкопатология органов эндокринной системы, составляющая 1–3 % от всех злокачественных новообразований. В очагах эндемического зоба РЩЖ регистрируется в 10 раз чаще [5]. В 2004 г. заболеваемость в Российской Федерации составила 5,8 на 100 000 населения, а в Новосибирской области впервые выявлено 156 больных (4,8 случая на 100 000 населения). К настоящему времени этот показатель составляет 8,3 и 1,6 на 100 000 женского и мужского населения соответственно. Столь высокая доля женщин в структуре заболеваний РЩЖ предполагает участие эстрогенов в развитии патологического процесса. Однако данных в пользу этого предположения пока недостаточно. Потому в нашем исследовании мы провели анализ мутаций в генах ферментов метаболизма эстрогенов в этой группе женщин.

Известно, что возникновение и развитие злокачественных и доброкачественных гормонозависимых опухолей у женщин зависит от различных факторов, так называемых факторов риска, способствующих формированию как рака молочной и щитовидной желез, так и опухолей миометрия и эндометрия: саркомы матки, рака эндометрия и миомы тела матки. Большинство из этих факторов хорошо изучены: известно наличие в анамнезе гипертонической болезни, ИБС и атеросклеротического кардиосклероза, раннее наступление менархе и позднее наступление менопаузы, отсутствие беременностей и бесплодие, ожирение, отягощенная наследственность и др. [6]. Таким образом, большинство выявленных факторов риска развития опухолей у женщин, могут косвенно свидетельствовать о существенной роли гормональных факторов в патогенезе этих онкологических заболеваний. Первостепенная роль в этом процессе может принадлежать женским половым гормонам – эстрогенам. Поскольку они играют важную роль в стимуляции клеточной пролиферации и дифференцировке, показано их участие и в канцерогенезе. Эстрогены могут метаболизироваться непосредственно

в тканях-мишенях при участии ферментов I фазы метаболизма – цитохромов P450 1A1, 1A2, 1B1 (CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1) – и превращаться в катехолэстрогены [7]. Дальнейший метаболизм катехолэстрогенов протекает с участием ферментов II фазы метаболизма – катехол-О-метилтрансферазы (COMT), глутатион-S-трансферазы (GST) и сульфотрансферазы (SULT) с образованием неактивных и немутагенных производных.

Анализ данных литературы позволил установить, что полиморфные варианты генов CYP17, CYP19, CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, COMT, GSTM1, GSTT1, UGT1A1, SULT1A1 и SULT1E1, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов, могут быть ассоциированы с риском возникновения различных опухолей у женщин, особенно гормонозависимых [8]. Определение таких вариантов ДНК позволит сформировать группы риска, что поможет выявлять онкологические заболевания на ранних стадиях. Кроме того, это позволит целенаправленно проводить профилактическую терапию.

Цель исследования: провести сравнительный анализ аллельных и генотипических частот генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов, у женщин с различными формами гормонозависимых новообразований, а также у здоровых лиц.

Материал и методы

Для исследования генетического полиморфизма ферментов метаболизма эстрогенов суспензия клеток буккального эпителия женщин, страдающих миомой, раком эндометрия и саркомой тела матки была получена у пациенток Новосибирского областного онкологического диспансера, а также у больных с раком молочной железы и патологией щитовидной железы, находившихся на лечении в Муниципальной городской клинической больнице № 1 Новосибирска.

Суспензия клеток буккального эпителия здоровых женщин получена у лиц, которые проходили плановый осмотр в гинекологическом отделении ЦРБ Искитима (Новосибирская область).

Основная группа исследования составила 35 женщин, страдающих СМ, 172 чело-

века с МТМ, 168 больных с РЭ, 100 лиц с РМЖ, 40 пациенток, страдающих РЦЖ и 40 – с доброкачественными опухолями щитовидной железы (ДОЩЖ). В качестве контрольной группы использованы 218 образцов, взятых у здоровых женщин.

Исследования соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН, разработанным согласно Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003. Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Геномную ДНК из буккального эпителия выделяли методом высокосолевого осаждения белков [9]. Генотипирование женщин проводили методом ПДРФ-анализа (полиморфизм длины рестрикционных фрагментов) продуктов полимеразной цепной реакции (ПЦР) специфических участков генома – с использованием праймеров и соответствующих ферментов рестрикции [9].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы SISA (<http://home.clara.net/sisa/>). В качестве критерия, определяющего, является ли исследуемый признак фактором риска заболевания, использовано отношение шансов (ОШ). Для оценки достоверности различий между выборками применялся критерий χ^2 . Наблюдаемое распределение генотипов проверяли на отклонение от равновесия Харди – Вайнберга.

Результаты исследования и обсуждение

У пациенток с РМЖ наблюдалось достоверное увеличение частоты мутантного аллеля С (ОШ = 2,34; $P = 0,0002$) гена CYP-1A1, гетерозиготного генотипа Т/С (ОШ = 1,7; $P = 0,00002$) и гомозиготного генотипа С/С (ОШ = 2,2; $P = 0,003$) по сравнению с контролем в отличие от других исследуемых опухолей (табл.). У больных с миомой, раком эндометрия и у женщин с патологией щитовидной железы выявлено

незначительное (недостоверное) снижение частоты мутантного аллеля С гена CYP1A1 и гетерозиготного генотипа Т/С по сравнению с контролем. Учитывая данные литературы о том, что фермент цитохром P450 1A1 определяет в основном 4-эстрогенгидроксилазную активность, участвуя в деградации циркулирующих эстрогенов, можно утверждать, что увеличение числа мутантного аллеля определяет более высокую активность этого фермента, так как эта мутация способствует значительному увеличению активности соответствующего белка [10]. Тогда высокая активность фермента может приводить к увеличению концентрации 4-гидроксиметаболитов эстрогенов. Повышенная концентрация гидроксилированных эстрогенов – катехолэстрогенов, которые легко окисляются до семихинонов и далее до хинонов, могут ковалентно присоединяться к нуклеофильным группам молекулы ДНК, повреждая ее, что формирует повышенный риск развития раковых опухолей.

При анализе полиморфных вариантов гена CYP1A2 статистически достоверных различий в частоте встречаемости как мутантного аллеля А, так и гетерозиготного генотипа С/А у пациенток, страдающих СМ и патологией ЦЖ по сравнению с группой контроля не обнаружено (см. табл.).

Следует заметить, что у больных с миомой матки наблюдалось также недостоверное уменьшение частоты встречаемости мутантного аллеля А гена CYP1A2, но увеличение гетерозиготного генотипа С/А и достоверное снижение мутантного гомозиготного генотипа А/А ($P = 0,050$). У женщин со злокачественной трансформацией тканей эндометрия выявлено достоверное уменьшение частоты встречаемости как мутантного аллеля А ($P = 0,0003$), так и мутантного гомозиготного генотипа А/А ($P = 0,005$) по сравнению с контрольной группой.

Известно, что фермент цитохром P450 1A2 определяет в основном 2-эстрогенгидроксилазную активность. При возникновении мутации С → А в 734 положении от старта транскрипции наблюдается увеличение активности фермента и соответствующего белка [11]. Следовательно, на-

личие дикого аллеля определяет более низкую активность этого фермента, что может приводить к увеличению фонового уровня эстрогенов вследствие медленной скорости их окисления до неактивных продуктов ме-

таболизма и вызывать состояние гиперэстрогемии, запуская развитие канцерогенеза по ER-опосредованному механизму (промоторный тип). Полученные результаты, указывают на связь между активностью

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

Гены	Нозологические формы					
	РМЖ (n = 100)	РЭ (n = 168)	СМ (n = 35)	МТМ (n = 172)	РЩЖ (n = 40)	ДЩЖ (n = 40)
<i>CYP1A1</i>						
T C	2,34 (1,49–3,66) 0,0002	0,88 (0,55–1,43) 0,715	Нет данных	0,66 (0,39–1,10) 0,125	0,79 (0,34–1,82) 0,7253	0,32 (0,09–1,06) 0,0807
T / T T / C	1,7 (0,99–2,90) 0,00002	0,87 (0,52–1,45) 0,696		0,63 (0,36–1,08) 0,104	0,82 (0,34–1,98) 0,8181	0,31 (0,09–1,06) 0,0838
C / C	2,2 (1,31–3,66) 0,003	<i>P</i> = 1,000		<i>P</i> = 1,000		
<i>CYP1A2</i>						
C A	0,26 (0,18–0,40) 0,0000005	0,49 (0,34–0,72) 0,003	0,91 (0,50–1,67) 0,905	0,70 (0,48–1,04) 0,097	0,92 (0,6–1,97) 0,8953	1,54 (0,8–2,97) 0,2491
C / C C / A	0,05 (0,01–0,26) 0,00004	<i>P</i> = 0,081	1,05 (0,11–9,39) 0,589	<i>P</i> = 0,128	<i>P</i> = 0,9191	<i>P</i> = 0,4151
A / A	0,02 (0,01–0,11) 0,0000005	<i>P</i> = 0,005	0,93 (0,10–8,13) 0,594	<i>P</i> = 0,050		
<i>CYP19</i>						
C T	0,73 (0,31–1,73) 0,540	1,28 (0,67–2,44) 0,515	0,24 (0,03–1,86) 0,229	1,00 (0,49–2,05) 1,000	1,39 (0,55–3,53) 0,6554	1,15 (0,42–3,10) 0,9946
C / C C / T	1,34 (0,51–3,51) 0,618	1,94 (0,87–4,35) 0,114	0,26 (0,03–1,99) 0,276	1,84 (0,82–4,12) 0,166	1,56 (0,59–4,14) 0,5282	0,74 (0,21–2,59) 0,8565
T / T	0,300	0,54 (0,09–2,99) 0,686	<i>P</i> = 0,147		<i>P</i> = 0,9999	5,42 (0,34–8,59) 0,7230
<i>SULT1A1</i>						
G A	1,85 (1,44–2,39) 0,000005	0,68 (0,50–0,93) 0,019	0,45 (0,26–0,78) 0,006	0,59 (0,43–0,81) 0,0014	0,38 (0,22–0,65) 0,0004	0,22 (0,12–0,41) 0,0001
G / G A / G	2,47 (1,57–3,90) 0,0003	1,03 (0,63–1,67) 0,999	0,55 (0,24–1,27) 0,232	1,26 (0,78–2,04) 0,393	0,81 (0,39–1,67) 0,7001	0,18 (0,07–0,49) 0,0005
A / A	2,82 (1,78–4,46) 0,0000005	0,49 (0,27–0,88) 0,021	0,30 (0,10–0,84) 0,031	0,28 (0,13–0,54) 0,0001	0,11 (0,02–0,48) 0,0013	0,4 (0,05–0,46) 0,0004

Примечание: приведены значения отношения шансов (ОШ), доверительный интервал (ДИ 95 %) и *P-value*.

фермента CYP1A2 и гормон-ассоциированными новообразованиями [12]. Таким образом, можно предположить, что женщины с диким аллелем С гена CYP1A2 имеют более высокий риск развития рака эндометрия.

Для гена CYP19, по данным проведенного анализа, достоверных различий в частоте встречаемости мутантного аллеля Т, генотипов Т/С и Т/Т в исследуемых группах по сравнению с контролем выявлено не было (см. табл.). Исследуемый полиморфизм для гена CYP19 представляет собой нуклеотидную замену С → Т в 264 кодоне. Эта мутация влияет на стабильность фермента, но не на активность белка [13]. Вероятно, данная мутация в гене ароматазы не является решающим фактором для развития опухоли данной локализации. Возможно, необходимо исследование ассоциации других мутаций, влияющих на функциональную активность CYP19.

При исследовании частот встречаемости мутантного аллеля и генотипов гена, кодирующего сульфотрансферазу 1A1 (SULT1A1), которая осуществляет инактивацию окисленных продуктов эстрогенов (II фаза метаболизма), отмечено, что у пациенток с доброкачественными и злокачественными заболеваниями матки наблюдалось достоверное снижение частоты встречаемости мутантного аллеля (ОШ = 0,59; $P = 0,00149$ (МТМ) и ОШ = 0,45; $P = 0,006$ (СМ), ОШ = 0,68; $P = 0,019$ (РЭ)) и гомозигот мутантного типа (ОШ = 0,28, $P = 0,0001$ и ОШ = 0,30; $P = 0,031$ и ОШ = 0,49; $P = 0,021$) по сравнению с контролем (см. табл.). У женщин с патологией щитовидной железы наблюдалась сходная картина: частота мутантного аллеля А гена SULT1A1 в группе больных с РЦЖ (25 %) и у женщин с доброкачественными новообразованиями (16,2 %) статистически меньше, чем в контрольной группе (47,1 %) (ОШ = 0,38; $P = 0,0004$) и (ОШ = 0,22; $P = 0,0001$) соответственно. В группе пациенток с доброкачественными новообразованиями щитовидной железы наблюдалось статистически значимое снижение частоты гетерозиготного аллеля G/A по сравнению с контролем (ОШ = 0,18; $P = 0,0005$), а у больных с РЦЖ это снижение было недостоверным. Кроме того, выявлено достоверное сниже-

ние частоты встречаемости мутантного типа А/А у пациенток в обеих исследуемых группах по сравнению с контролем (ОШ = 0,11; $P = 0,0001$ и ОШ = 0,40; $P = 0,0004$ соответственно).

Исходя из этих результатов, можно предположить, что наличие дикого аллеля G и дикого генотипа G/G является фактором риска развития как РЦЖ и доброкачественных новообразований щитовидной железы, так и доброкачественных и злокачественных заболеваний матки. Как известно, нуклеотидная замена G638 → А в гене SULT1A1 приводит к значительному снижению активности (до 85 %) фермента у лиц, гомозиготных по мутантному His аллелю, т. е. у женщин с диким генотипом отмечается повышение активности фермента SULT1A1 по сравнению с мутантами [14]. Кроме того, активация сульфотрансферазы 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 [15]. Тогда, исходя из анализа генетического полиморфизма, можно предположить, что в возникновение злокачественных и доброкачественных новообразований щитовидной железы и матки вовлечен механизм химически индуцированного канцерогенеза.

Иная ситуация наблюдалась у больных с раком молочной железы. Для таких пациентов выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости мутантного аллеля (ОШ = 1,85; $P = 0,00005$), гетерозиготного генотипа (ОШ = 2,47; $P = 0,0003$) и гомозигот мутантного типа (ОШ = 2,82; $P = 0,000005$) по сравнению с контролем. Можно заключить, что в данной группе больных чаще встречается фенотип с пониженной активностью SULT1A1, что ведет к снижению элиминации окисленных продуктов эстрогенов из организма, которые в свою очередь могут повреждать ДНК, увеличивая риск развития злокачественных новообразований. Тогда можно предположить, что развитие рака молочной железы в большей степени осуществляется по ме-

ханизму гормонального канцерогенеза. В любом случае для окончательного вывода о механизмах возникновения исследуемых опухолей необходимо проведение дальнейших исследований как на генетическом, так и на клеточном уровнях.

Заключение

Впервые проведены исследования частот встречаемости аллельных и генотипических вариантов генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов у здоровых и больных с СМ, РЩЖ, ДОЩЖ из Новосибирской области. Показано, что лица с диким аллелем G и генотипом G / G гена SULT1A1 имеют повышенный риск развития саркомы матки и патологии щитовидной железы. Кроме того показано, что женщины, имеющие мутантный аллель C и генотип C / T, C / C гена CYP1A1; дикий аллель C и генотип C / C гена CYP1A2, мутантный аллель A и генотипы A / G, G / G гена SULT1A1 имеют повышенный риск развития рака молочной железы. Женщины с аллелем C гена CYP1A2 и / или аллелем G гена SULT1A1 приобретают повышенный риск развития рака эндометрия и миомы тела матки. Для заболеваний щитовидной железы важную роль играет сульфотрансфераза: лица с диким аллелем G и генотипом G / G гена SULT1A1, т. е. с повышенной активностью фермента, относятся к группе риска развития патологии данного органа. Этот факт может свидетельствовать в пользу химически индуцированного канцерогенеза, в то время как остальные ферменты, возможно, не вносят вклада в развитие патологии щитовидной железы.

Дальнейшее исследование полиморфизма генов ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с различными видами патологии репродуктивной сферы и щитовидной железы позволит сформировать группы риска, что является важным как для профилактики, так и ранней диагностики данных заболеваний.

Список литературы

1. Аксель Е. М., Давыдов М. И. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2000 году

// Злокачественные заболевания в России и СНГ. М., 2002. С. 85–106.

2. Берштейн Л. М. Эпидемиология, патогенез и пути профилактики рака эндометрия: стабильность или эволюция // Практическая онкология. 2004. Т. 5. С. 1–8.

3. Савицкий Г. А., Савицкий А. Г. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии). СПб., 2000.

4. Бохман Я. В., Урманчеева А. Ф. Саркома матки. СПб., 1996.

5. Пачес А. И., Пронн Р. М. Рак щитовидной железы: Пер. с англ. М., 1995.

6. Purdie D. M., Green A. C. Epidemiology of endometrial cancer // Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2001. Vol. 15. P. 341–354.

7. Characterization of the oxidative metabolites of 17 β -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. P. 3382–3398.

8. Tsuchiya Y. et al. Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogens and its regulation in human / Y. Tsuchiya, M. Nakajima, T. Yokoi // Cancer Lett. 2005. Vol. 227. P. 115–124.

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

10. Coughlin S. S., Piper M. Genetic Polymorphisms and risk of breast cancer // J. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 1999. Vol. 8, P. 1023–1032.

11. Polymorphisms in the cytochrome P450 CYP1A2 gene (CYP1A2) in colorectal cancer patients and controls: allele frequencies, linkage disequilibrium and influence on caffeine metabolism / C. Sachse, U. Bhambra, G. Smith et al. // Br. J. Clin. Pharmacol. 2003. Vol. 55. P. 68–76.

12. Ферменты метаболизма эстрогенов у больных раком эндометрия в сочетании с миомой матки / Н. В. Бочкарева, Л. А. Коломиец, И. В. Кондакова и др. // Медицина в Кузбассе. Актуальные проблемы онкогинекологии. 2004. № 11. С. 10–14.

13. Characterization of stable human aromatase expressed in E. coli / N. Kagava,

H. Hori, M. R. Waterman et al. // *Steroids*. 2004. Vol. 69, № 2. P. 235–243.

14. Adjei A., Weinsilboum R. Catecholesterogen sulfation: possible role in carcinogenesis // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. Vol. 292. P. 402–408.

15. Coughtrie M. W., Johnston L. E. Interactions between dietary chemicals and human

sulfotransferases-molecular mechanisms and clinical significance // *Drug Metab. Dispos.* 2001. Vol. 29. P. 522–528.

Материал поступил в редколлегию 26.02.2008

**E. P. Khvostova, V. O. Pustylnyak, E. S. Barkov,
S. P. Shevchenko, S. E. Krasilnikov, S. V. Sidorov, L. F. Gulyaeva**

Comparative Analysis Genetic Polymorphism of Estrogen Metabolizing Enzymes in Woman with Reproductive Function and Thyroid Gland Diseases

Comparative analysis genetic polymorphism of estrogen metabolizing enzymes (CYP1A1, CYP1A2, CYP19 и SULT1A1) was estimated in woman with reproductive function and thyroid gland diseases. Significant risk development uterine sarcoma and pathology thyroid gland in woman with wild allele G and genotype G / G of SULT1A1 gene were found. Woman with mutant allele C and genotypes C / T, C / C of CYP1A1 gene, wild allele C and genotype C / C of CYP1A2 gene, mutant allele A and genotypes A / G, A / A of SULT1A1 gene have increase risk development of breast cancer. Allele C of CYP1A2 gene and allele G of SULT1A1 gene were associated with significant risk of development endometrial cancer and hysteromyoma. Thus, the results of our study indicate the association of CYP1A1, CYP1A2 and SULT1A1 genes with increased risk of hormone-dependent cancer and it could be used for forming of group with significant risk of this pathology.

Keywords: estrogen metabolizing enzymes, polymorphism of genes, hormone-dependent cancer.