

Анализ ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов сигнального каскада арил-гидрокарбонового рецептора с предрасположенностью к миоме матки

Полшведкина О.Б.^{1,3}, Вдовина И.Н.^{2,3}, Зайцев С.М.³, Клиновская А.А.³,
Пономарева Л.А.³, Иванова Н.В.³, Полоников А.В.³, Иванова О.Ю.³, Бушуева О.Ю.³

- 1 — БУЗ «Научно-клинический многопрофильный центр медицинской помощи матерям и детям имени З. И. Круглой» 302028, г. Орёл, ул. Октябрьская, д.4
- 2 — БУЗ «Курская областная клиническая больница» Комитета здравоохранения Курской области 305007, г.Курск, ул.Сумская, 45-а
- 3 — ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 305041 г. Курск, ул. К. Маркса,3

В исследование были включены 603 пациентки с миомой матки и 398 женщин контрольной группы. Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов сигнального каскада арил-гидрокарбонового рецептора (rs2066853 *AHR*, rs2292596 *AHRR*, rs2228099 *ARNT*, rs1048943 *CYP1A1*, rs762551 *CYP1A2*, rs1056836 *CYP1B1*, rs1800566 *NQO1*) было проведено методом ПЦР в режиме реального времени. С развитием миомы матки ассоциировались rs2228099 *ARNT* (OR=1,58; 95%CI=1,19–2,09) и rs1048943 *CYP1A1* (OR=0,59; 95%CI=0,40–0,91).

Ключевые слова: миома матки, однонуклеотидный полиморфизм, патогенетический путь арил-гидрокарбонового рецептора, биотрансформация ксенобиотиков.

Для цитирования: Полшведкина О.Б., Вдовина И.Н., Зайцев С.М., Клиновская А.А., Пономарева Л.А., Иванова Н.В., Полоников А.В., Иванова О.Ю., Бушуева О.Ю. Анализ ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов сигнального каскада арил-гидрокарбонового рецептора с предрасположенностью к миоме матки. *Медицинская генетика* 2020; 19(6): 55–57

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.55-57

Для корреспонденции: Полшведкина Ольга Борисовна; e-mail: polshvedkinaolga@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального государственного бюджетного учреждения «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (Фонд содействия инновациям, Договор №11338ГУ/2017.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Analysis of association of single nucleotide polymorphisms of genes for aryl hydrocarbon receptor signaling pathway with predisposition to uterine fibroids

Polshvedkina O.B.^{1,3}, Vdovina I.N.^{2,3}, Zaytsev S.M.³, Klinovskaya A.A.³, Ponomareva L.A.³,
Ivanova N.V.³, Polonikov A.V.³, Ivanova O.Yu.³, Bushueva O.Yu.³

- 1 — Scientific and clinical multi-center health services to mothers and children name of Z.I. Krugloy Oktyabrskaya st., 4, Oryol, 302028, Russia
- 2 — Kursk Regional Clinical Hospital of the Health Committee of the Kursk region Sumskaya st., 45-a, Kursk, 305007, Russia
- 3 — Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation K. Marx st., 3, Kursk, 305041, Russia

A total of 603 females with uterine fibroids and 398 healthy individuals from Central Russia were recruited for the study. Genotyping of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway genes (rs2066853 *AHR*, rs2292596 *AHRR*, rs2228099 *ARNT*, rs1048943 *CYP1A1*, rs762551 *CYP1A2*, rs1056836 *CYP1B1*, rs1800566 *NQO1*) were done using Taq-Man-based assays. Polymorphisms rs2228099 *ARNT* (OR=1,58; 95%CI=1,19–2,09) and rs1048943 *CYP1A1* (OR=0,59; 95%CI=0,40–0,91) were associated with predisposition to uterine fibroids.

Keywords: uterine fibroids, single nucleotide polymorphism, aryl hydrocarbon receptor pathway, xenobiotic biotransformation.

For citation: Polshvedkina O.B., Vdovina I.N., Zaytsev S.M., Klinovskaya A.A., Ponomareva L.A., Ivanova N.V., Polonikov A.V., Ivanova O.Yu., Bushueva O.Yu. Analysis of association of single nucleotide polymorphisms of genes for aryl hydrocarbon receptor signaling pathway with predisposition to uterine fibroids. *Medical genetics*. 2020; 19(6): 55–57 (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.55-57

Corresponding author: Polshvedkina Olga Borisovna; e-mail: polshvedkinaolga@yandex.ru

Funding. This work was financially supported by the Federal State Budgetary Institution "Fund for the Promotion of the Development of Small Forms of Enterprises in the Scientific and Technical Field" (Innovation Promotion Fund). Contract No. 11338FY/2017.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Миома матки (ММ) — одна из наиболее часто встречающихся доброкачественных опухолей у женщин во всем мире. ММ связана с существенным нарушением репродуктивного здоровья и может привести к нарушению фертильности, осложнениям беременности, неблагоприятным акушерским исходам [1]. В последние годы появились данные, свидетельствующие о том, что загрязнители окружающей среды, такие как диоксины, могут быть фактором риска развития ММ [1]. Диоксины способствуют образованию опухолей посредством влияния на пролиферацию и дифференцировку клеток, а их негативное влияние на репродуктивную функцию связывают с сильными токсическими эффектами. Эти соединения оказывают свое биологическое и токсическое действие, связываясь с арил-гидрокарбонным рецептором (AhR) [2]. AhR является лиганд-зависимым фактором транскрипции, который регулирует дифференцировку клеток и индукцию ферментов биотрансформации ксенобиотиков. Ядерный транслокатор AhR (ARNT) и репрессор AhR (AhRR) регулируют функцию AhR. Связанный с лигандом AhR перемещается в ядро, где он гетеродимеризуется с ARNT. Гетеродимер AhR-ARNT связывается с последовательностями элементов ксенобиотического ответа (xenobiotic response elements, XRE) и способствует активации генов-мишеней, осуществляющих биотрансформацию ксенобиотиков и входящих в сигнальный каскад арил-гидрокарбонного рецептора (СКАГР). Все гены СКАГР экспрессируются в матке и вовлечены в локальный ответ на высокотоксичные загрязнители окружающей среды [3]. Комплексного анализа вовлеченности полиморфных вариантов генов СКАГР в формирование предрасположенности к развитию ММ не проводилось.

Целью нашего исследования стал анализ ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов генов СКАГР с предрасположенностью к ММ.

Материалы и методы

Материалом исследования стала выборка неродственных женщин, проживающих в Курской и Орловской областях, общей численностью 1001 человек, включающей 603 пациентки с ММ, находившихся на стационарном лечении в отделениях оперативной гинекологии Курского областного перинатального

центра, оперативной гинекологии Курского городского клинического родильного дома, гинекологии Орловской областной клинической больницы и гинекологии Орловского перинатального центра [4]. Диагноз ММ был подтвержден квалифицированными врачами акушерами-гинекологами, после комплексного обследования (гинекологического осмотра, лабораторно-инструментального исследования, ультразвукового исследования, гистероскопии и др.). В контрольную группу вошли 398 относительно здоровых женщин соответствующего возраста, не имеющих клинических и УЗИ-признаков ММ. Исследование было одобрено Региональным этическим комитетом КГМУ. В рамках данной работы было проведено генотипирование 7 полиморфных вариантов генов сигнального каскада арил-гидрокарбонного рецептора (rs2066853 *AHR*, rs2292596 *AHRR*, rs2228099 *ARNT*, rs1048943 *CYP1A1*, rs762551 *CYP1A2*, rs1056836 *CYP1B1*, rs1800566 *NQO1*) [5] методом ПЦР в режиме реального времени путем дискриминации аллелей с помощью TaqMan-зондов. Для анализа ассоциаций генотипов с ММ использовали лог-аддитивную регрессионную модель с поправкой на возраст, рассчитанную в программе SNPStats. Значение $p \leq 0,05$ принималось как статистически значимое.

Результаты

В ходе работы выявлено, что с развитием ММ ассоциировались rs2228099 *ARNT* (OR=1,58; 95%CI=1,19–2,09; минорный аллель G проявлял рисковый эффект) и rs1048943 *CYP1A1* (OR=0,59; 95%CI=0,40–0,91; минорный аллель G проявлял протективный эффект). Молекулярные механизмы выявленных взаимосвязей, с одной стороны, объясняются нарушением гетеродимеризации AHR-ARNT, вызванной носительством функционально неполноценного аллеля G *ARNT*. С другой стороны, избыточная активация ксенобиотиков в первой фазе биотрансформации, обусловленная носительством функционально активного аллеля A *CYP1A1*, вероятнее всего, приводит к накоплению промежуточных токсических метаболитов, что и обуславливает протективный эффект полиморфизма rs1048943 *CYP1A1*.

Таким образом, гены сигнального каскада арил-гидрокарбонного рецептора вовлечены в предраспо-

ложенность к формированию ММ посредством токсикогенетических эффектов.

Литература

1. Pavone D., Clemenza S., Sorbi F., Fambrini M., Petraglia F. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;46:3–11. doi:10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004
2. Khorram O., Garthwaite M., Golos T. Uterine and ovarian aryl hydrocarbon receptor (AHR) and aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT) mRNA expression in benign and malignant gynaecological conditions. *Mol Hum Reprod.* 2002;8(1):75–80. doi:10.1093/molehr/8.1.75
3. Tsuchiya M., Katoh T., Motoyama H., Sasaki H., Tsugane S., Ikenoue T. Analysis of the AhR, ARNT, and AhRR gene polymorphisms: genetic contribution to endometriosis susceptibility and severity. *Fertil Steril.* 2005;84(2):454–458. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.01.130
4. Кудрявцева О.К., Барышева Е.М., Сорокина М.В., Полшведкина О.Б., Иванова Н.В., Полоников А.В., Бушуева О.Ю. Анализ взаимосвязи полиморфизма A/G (rs1801310) гена GSS с развитием миомы матки: пилотное исследование. *Медицинская генетика.* 2017;16(2):37–39.
5. Пономаренко И.В. Отбор полиморфных локусов для анализа ассоциаций при генетико-эпидемиологических исследованиях. Научный результат. Медицина и фармация. 2018;4(2):40–54. doi: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5.

References

1. Pavone D., Clemenza S., Sorbi F., Fambrini M., Petraglia F. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;46:3–11. doi:10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004
2. Khorram O., Garthwaite M., Golos T. Uterine and ovarian aryl hydrocarbon receptor (AHR) and aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT) mRNA expression in benign and malignant gynaecological conditions. *Mol Hum Reprod.* 2002;8(1):75–80. doi:10.1093/molehr/8.1.75
3. Tsuchiya M., Katoh T., Motoyama H., Sasaki H., Tsugane S., Ikenoue T. Analysis of the AhR, ARNT, and AhRR gene polymorphisms: genetic contribution to endometriosis susceptibility and severity. *Fertil Steril.* 2005;84(2):454–458. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.01.130
4. Kudryavtseva O.K., Barysheva E.M., Sorokina M.V., Polshvedkina O.B., Ivanova N.V., Polonikov A.V., Bushueva O.Y. Analiz vzaimosvyazi polimorfizma A/G (rs1801310) gena GSS s razvitiem miomy matki: pilotnoe issledovanie [The analysis of relationship between the A/G (rs1801310) polymorphism of the GSS gene and the development of uterine myoma: a pilot study]. *Medicinskaya genetika [Medical Genetics]* 2017;16(2):37–39. (In Russ.).
5. Ponomarenko I.V. Otbor polimorfnykh lokusov dlya analiza asociacij pri genetiko-epidemiologicheskikh issledovaniyakh. [Selection of polymorphic loci for association analysis in genetic-epidemiological studies]. *Nauchnyj rezul'tat. Medicina i farmaciya [Research Result. Medicine and Pharmacy]* 2018;4(2):40–54. doi: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5. (In Russ.).