

Ассоциация полиморфных вариантов генов, вовлеченных в метаболизм глутатиона, с риском развития миомы матки

Кудрявцева О.К.^{1,2}, Барышева Е.М.^{1,3}, Вдовина И.Н.^{1,2}, Клиновская А.А.¹, Новикова Е.А.¹, Полоников А.В.¹, Иванов В.П.¹, Бушуева О.Ю.¹

1 — ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 305041 г. Курск, ул. К. Маркса, 3

2 — Бюджетное медицинское учреждение «Курская областная клиническая больница» Комитета здравоохранения Курской области 305007, г. Курск, ул. Сумская, 45-а

3 — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

В исследование были включены 552 пациентки с миомой матки (ММ) и 337 женщин контрольной группы соответствующего возраста. Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов (rs713041 *GPX4*, rs4902346 *GPX2*, rs41303970 *GCLM*, rs17883901 *GCLC*, rs1050450 *GPX1*, rs1799811 и rs1695 *GSTP1*, rs2551715 *GSR*, rs1801310 *GSS*, rs4820599 *GGT1*, rs7674870 *SLC7A11*) было проведено методом ПЦР в режиме реального времени; генотипирование делеционных полиморфизмов (+/0 *GSTM1* и +/0 *GSTT1*) было проведено методом мультиплексной ПЦР. С повышенным риском развития ММ ассоциировался rs7674870 *SLC7A11* (OR=1,25, 95%CI=1,03–1,50; p=0,02). Полиморфизм rs2551715 *GSR* обладал протективным эффектом относительно развития заболевания (OR=0,83, 95%CI=0,70–0,99; p=0,04).

Ключевые слова: миома матки, метаболизм глутатиона, гены предрасположенности, *GSR*, *SLC7A11*.

Для цитирования: Кудрявцева О.К., Барышева Е.М., Вдовина И.Н., Клиновская А.А., Новикова Е.А., Полоников А.В., Иванов В.П., Бушуева О.Ю. Ассоциация полиморфных вариантов генов, вовлеченных в метаболизм глутатиона, с риском развития миомы матки. *Медицинская генетика* 2020; 19(6): 52–54.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.52-54

Автор для корреспонденции: Кудрявцева Ольга Константиновна; e-mail: kudrolga.75@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Курского государственного медицинского университета.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Association of genetic variations in genes involved in glutathione metabolism with risk of development of uterine fibroids

Kudryavtseva O.K.^{1,2}, Barysheva E.M.^{1,3}, Vdovina I.N.^{1,2}, Klinovskaya A.A.¹, Novikova E.A.¹, Polonikov A.V.¹, Ivanov V.P.¹, Bushueva O.Yu.¹

1 — Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation K. Marx str. 3, Kursk, 3305041, Russia

2 — Kursk Regional Clinical Hospital of the Health Committee of the Kursk region Sumsкая str., 45-a, Kursk, 305007, Russia

3 — First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation Lev Tolstoy Street, 6-8, St. Petersburg, 197022, Russia

A total of 552 females with uterine fibroids and 337 age-matched healthy controls were recruited for the study. Genotyping of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of rs713041 *GPX4*, rs4902346 *GPX2*, rs41303970 *GCLM*, rs17883901 *GCLC*, rs1050450 *GPX1*, rs1799811 and rs1695 *GSTP1*, rs2551715 *GSR*, rs1801310 *GSS*, rs4820599 *GGT1*, rs7674870 *SLC7A11* were done using Taq-Man-based assays. Genotyping of +/0 *GSTM1* and +/0 *GSTT1* polymorphisms were done using multiplex PCR. Polymorphism rs7674870 *SLC7A11* was associated with increased risk of uterine fibroids (OR=1.25, 95%CI=1.03–1.50; p=0.02); rs2551715 *GSR* was associated with decreased risk of disease (OR=0.83, 95% CI=0.70–0.99; p=0.04)

Keywords: uterine fibroids, glutathione metabolism, candidate susceptibility genes, *GSR*, *SLC7A11*.

For citation: Kudryavtseva O.K., Barysheva E.M., Vdovina I.N., Klinovskaya A.A., Novikova E.A., Polonikov A.V., Ivanov V.P., Bushueva O.Yu. Association of genetic variations in genes involved in glutathione metabolism with risk of development of uterine fibroids. *Medical genetics*. 2020; 19(6): 52–54 (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.52-54

Corresponding author: Kudryavtseva Olga; e-mail: kudrolga.75@mail.ru

Funding. The study was carried out with financial support of Kursk State Medical University.

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

Accepted: 20.05.2020

Миома матки (ММ) представляет собой моноклональную доброкачественную опухоль, происходящую из гладкомышечных клеток миометрия. ММ диагностируется у 35–70% женщин репродуктивного возраста, при этом треть пациенток с ММ имеют выраженную клиническую симптоматику, что зачастую приводит к значительному ухудшению их качества жизни и снижению репродуктивного потенциала [1]. В настоящее время значимую роль в развитии ММ отводят нарушениям редокс-гомеостаза в тканях миометрия, приводящим к хроническому окислительному стрессу [2]. Одним из наиболее мощных природных антиоксидантов является глутатион [3]. Истощение его внутриклеточного пула вследствие наследования функционально неполноценных аллелей генов, кодирующих ферменты, участвующие в его обмене, приводит к свободнорадикальному повреждению миометрия, инициации и поддержанию активности пролиферативных процессов в тканях матки.

Целью нашей работы стал анализ роли полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме глутатиона, в развитии ММ.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужила выборка женщин Центральной России, преимущественно жительниц Курской области, общей численностью 889 человек (552 больных ММ и 337 относительно здоровых женщин без клинических и УЗИ-признаков ММ) [4]. Исследование было одобрено Региональным этическим комитетом КГМУ. ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови. Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов (rs713041 *GPX4*, rs4902346 *GPX2*, rs41303970 *GCLM*, rs17883901 *GCLC*, rs1050450 *GPX1*, rs1799811 и rs1695 *GSTP1*, rs2551715 *GSR*, rs1801310 *GSS*, rs4820599 *GGT1*, rs7674870 *SLC7A11*) было проведено методом ПЦР в режиме «реального времени»; генотипирование делеционных полиморфизмов (+/0 *GSTM1* и +/0 *GSTT1*) было проведено методом мультиплексной ПЦР. Все отобранные в исследование гены вовлечены в метаболизм глутатиона и экспрессируются в тканях миометрия. Для анализа ассоциаций генотипов с развитием ММ пользовались лог-аддитивной регрессионной моделью, рассчитанной в программе SNPStats с поправками на возраст

и курение; расчеты проведены относительно минорного аллеля.

Результаты

Сравнительный анализ частот генотипов обнаружил протективный эффект rs2551715 *GSR* относительно риска развития ММ: OR=0,83, 95%CI=0,70–0,99; p=0,04. Известно, что ген *GSR* кодирует фермент глутатионредуктазу, участвующую в восстановлении активной формы глутатиона [5]. Как было показано функциональными исследованиями, аллель С в сравнении с минорным аллелем Т снижает активность фермента *GSR*, что может приводить к накоплению свободных радикалов и развитию окислительного стресса в тканях матки вследствие низкой скорости восстановления активной формы глутатиона. Также мы выявили ассоциацию rs7674870 *SLC7A11* (замена A>G) с повышенным риском развития ММ: OR=1,25, 95%CI=1,03–1,50; p=0,02. В доступной литературе мы не обнаружили функциональных исследований rs7674870 *SLC7A11*. Однако, поскольку данный SNP локализован в 3'-нетранслируемой области гена, он может влиять на регуляцию транскрипции, стабильность мРНК или связывание микроРНК. Поэтому для интерпретации функциональных эффектов rs7674870 *SLC7A11* требуются биоинформатический анализ и экспериментальные исследования экспрессии мРНК в зависимости от носительства генотипов rs7674870 *SLC7A11*.

Таким образом, нами впервые проведен комплексный анализ вовлеченности генов метаболизма глутатиона в формирование предрасположенности к развитию ММ; обнаружена ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов rs7674870 *SLC7A11* и rs2551715 *GSR* с развитием ММ.

Литература

1. Stewart E.A., Cookson C.L., Gandolfo R.A., Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*. 2017;124(10):1501–1512. doi:10.1111/1471-0528.14640.
2. Fletcher N.M., Abusamaan M.S., Memaj I., et al. Oxidative stress: a key regulator of leiomyoma cell survival. *Fertil Steril*. 2017;107(6):1387–1394.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.04.015.
3. Bansal A., Simon M.C.. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance. *J Cell Biol*. 2018;217(7):2291–2298. doi:10.1083/jcb.201804161.

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. Kelner M.J., Montoya M.A. Structural organization of the human glutathione reductase gene: determination of correct cDNA sequence and identification of a mitochondrial leader sequence. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;269(2):366–368. doi:10.1006/bbrc.2000.2267
2. Fletcher N.M., Abusamaan M.S., Memaj I., et al. Oxidative stress: a key regulator of leiomyoma cell survival. *Fertil Steril*. 2017;107(6):1387–1394.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.04.015.
3. Bansal A., Simon M.C.. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance. *J Cell Biol*. 2018;217(7):2291–2298. doi:10.1083/jcb.201804161.
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. Kelner M.J., Montoya M.A. Structural organization of the human glutathione reductase gene: determination of correct cDNA sequence and identification of a mitochondrial leader sequence. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;269(2):366–368. doi:10.1006/bbrc.2000.2267
1. Stewart E.A., Cookson C.L., Gandolfo R.A., Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*. 2017;124(10):1501–1512. doi:10.1111/1471-0528.14640.

References