

DOI 10.23946/2500-0764-2018-3-3-25-34

# ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ CYP1A1, CYP1A2, CYP19, SULT1A1 У ИНФЕРТИЛЬНЫХ ЖЕНЩИН С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

ДАНИЛОВА Л.Н.<sup>1</sup>, ЧЕРВОВ В.О.<sup>2</sup>, АРТЫМУК Н.В.<sup>2</sup>, ГОРДЕЕВА Л.А.<sup>3</sup><sup>1</sup>ГАУЗ КО «Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой», Кемерово, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия<sup>3</sup>ФИЦ УУХ СО РАН «Институт экологии человека», Кемерово, Россия

## ORIGINAL RESEARCH

### POLYMORPHISMS OF THE CYP1A1, CYP1A2, CYP19, AND SULT1A1 GENES ARE NOT ASSOCIATED WITH INFERTILITY IN WOMEN WITH GENITAL ENDOMETRIOSIS

LARISA N. DANILOVA<sup>1</sup>, VITALIY O. CHERVOV<sup>2</sup>, NATALIA V. ARTYMU<sup>2</sup>, LYUDMILA A. GORDEEVA<sup>3</sup><sup>1</sup>Reshetova Kemerovo Regional Clinical Perinatal Center (22, Oktyabr'skiy Prospekt, Kemerovo, 650000), Russian Federation<sup>2</sup>Kemerovo State Medical University (22, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation<sup>3</sup>Institute of Human Ecology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Prospekt, Kemerovo, 650065), Russian Federation

## Резюме

**Цель.** Установить частоты аллелей вариантов генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов, CYP1A1, CYP1A2, CYP19, SULT1A1 у инфертильных женщин с наружным генитальным эндометриозом в сравнении с женщинами с трубно-перитонеальным бесплодием.

**Материалы и методы.** В исследование включено 200 женщин. I группу составили 100 женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, II группу – 100 женщин с трубно-перитонеальным бесплодием. Всем пациенткам произведено генотипирование ДНК из буккального эпителия методом полиморфизм

длин рестрикционных фрагментов ПДРФ – анализа.

**Результаты.** Не выявлено достоверных отличий между частотами изученных полиморфизмов в двух исследуемых группах.

**Заключение.** Необходимо дальнейшее изучение генетических факторов риска, связанных с эндометриозом у инфертильных женщин, для понимания этиопатогенеза заболевания и разработки современных методов прогнозирования и лечения.

**Ключевые слова:** эндометриоз, бесплодие, полиморфизм, CYP1A1, CYP1A2, CYP19, SULT1A1.

## Abstract

**Aim.** To estimate whether CYP1A1, CYP1A2, CYP19, SULT1A1 gene polymorphisms are associated with genital endometriosis in infertile women.

**Materials and Methods.** We evaluated allele frequencies of aforementioned gene polymorphisms in 100 consecutive women with genital endometriosis-associated infertility

and 100 women with tubal infertility utilizing polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism.

**Results.** We did not find any statistically significant associations between the polymorphisms within the CYP1A1, CYP1A2, CYP19, SULT1A1 genes and genital endometriosis in infertile patients.

[◀ English](#)

**Conclusions.** Further studies are needed to explore the genetic risk factors associated with endometriosis-associated infertility.

**Keywords:** endometriosis, infertility, gene polymorphisms, *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19*, *SULT1A*.

## Введение

Эндометриоз является одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии [1].

Эндометриоз – комплексное, гормонозависимое заболевание, которое проявляется наличием эндометриальных желез и стромы вне полости матки и проявляется в виде перитонеальных или висцеральных поражений, спаек, эндометриодных кист яичников или любой комбинации из вышеуказанного, что, в свою очередь, приводит к различным клиническим проявлениям, таким как дисменорея, хроническая тазовая боль, диспареуния и бесплодие [2].

Эндометриозом страдают от 10 до 15 % женщин репродуктивного возраста и до 50% инфертильных женщин [3].

Доказана связь эндометриоза с бесплодием, однако механизмы, посредством которых эндометриоз влияет на репродуктивную функцию, остаются спорным вопросом [4]. Предполагается, что эндометриоз приводит к снижению восприимчивости эндометрия, нарушению фолликулогенеза и изменению фолликулярного микроокружения. Эти факторы способствуют плохому качеству эмбрионов, дефекту овуляции и имплантации [5].

Восприимчивость к эндометриозу зависит от сложного взаимодействия генетических, иммунологических и гормональных факторов, однако точная этиология и патогенез заболевания остаются неясными [6]. Генетическая теория развития эндометриоза является одной из наиболее распространенных, современных и активно изучаемых теорий развития заболевания [1].

Считается, что ряд полиморфизмов и мутаций, связанных с ферментным комплексом цитохрома *P450* (*CYP*), играет существенную роль в патогенезе эндометриоза [7].

Ароматаза – ключевой фермент, ответственный за биосинтез эстрогена. Ароматаза и ее продукт, внутрифолликулярный эстроген, играют ключевую роль в функционировании яичников, фолликулогенезе, росте и регуляции фолликулярного развития. Эстроген в основном опосредует его физиологические эффекты на регуляцию генов в клетках яичников путем ак-

тивации рецептора эстрогена  $\beta$  (*ER\beta*). *ER\beta* может действовать как при повышении, так и при подавлении экспрессии гена посредством распознавания и связывания с элементом эстрогенного ответа на промоторах гена-мишени. Эстроген является одним из основных индукторов экспрессии гена ароматазы в клетках гранулезы, что обеспечивает положительную обратную связь во время фолликулогенеза для стимуляции стероидогенеза [8].

Поскольку генетические факторы играют важную роль в патогенезе эндометриоза и бесплодия, ассоциированного с ним, выявление генетических факторов необходимо для раннего прогнозирования и начала своевременного лечения заболевания.

## Цель исследования

Установить частоты аллелей вариантов генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов, *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19*, *SULT1A1* у инфертильных женщин с наружным генитальным эндометриозом в сравнении с женщинами с трубно-перитонеальным бесплодием.

## Материалы и методы

В исследование включено 200 пациенток с бесплодием. Исследование проводилось на базе гинекологического отделения ГАУЗ КО «Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой», г. Кемерово. Дизайн исследования: ретроспективное случай-контроль.

I (основную) группу составили 100 женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. Диагноз наружного генитального эндометриоза (НГЭ) у всех женщин I группы был установлен во время проведения лапароскопии и подтвержден результатами гистологического исследования. Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст (18-45лет), отсутствие беременности при условии регулярной половой жизни (2-3 раза в неделю) без применения методов контрацепции в течение года, гистологически подтвержденный наружный генитальный эндометриоз, желание участвовать в исследовании. Критерии исключения: мужской фактор бесплодия, нарушение овуляции,

иммунологический и трубно-перитонеальный фактор.

II группу (группа сравнения) составили 100 женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, у которых по данным лапароскопии очаги НГЭ обнаружены не были. Критерии включения во II группу: репродуктивный возраст (18-45 лет), отсутствие беременности при условии регулярной половой жизни (2-3 раза в неделю) без применения методов контрацепции в течение года, тазово-перитонеальные спайки, положительный хромостест, желание участвовать в исследовании. Критерии исключения: мужской фактор бесплодия, нарушение овуляции, иммунологический фактор, эндометриоз.

Средний возраст пациенток I группы составил  $31,1 \pm 4,4$  года, пациенток группы сравнения –  $29,2 \pm 5,2$  ( $p=0,003$ ). Жалобы на бесплодие предъявляли все женщины в обеих группах. Жалобы на тазовую боль предъявляли 41,3% [33,8 – 49,3] женщин I группы и 2,7% [1,0 – 6,7] женщин II группы ( $p=0,0001$ ). В I группе жалобы на дисменорею предъявляли 29,3% [22,6 – 37,1] пациенток, во II – 2,0% [0,7 – 5,7] ( $p=0,0001$ ). Диспареунию отмечали 31,3% [24,5 – 39,1] женщин I группы и 2,0% [0,7 – 5,7] – II группы ( $p=0,0001$ ).

У пациенток I группы стадирование эндометриоза проводилось согласно классификации Американского общества фертильности (R-AFS) 1986 г. I стадия эндометриоза диагностирована у 42,0% женщин, II стадия – у 15,3%, III стадия – у 30,0%, IV стадия – у 12,7%.

Для анализа аллельных вариантов генов ферментов, участвующих в метаболизме эстрогенов: *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* (I фаза) и *SULT1A1* (II фаза), произведен забор буккального эпителия у пациенток обеих групп. Генотипирование ДНК из буккального эпителия выделяли методом высокосолевого осаждения белков. Амплификацию специфических участков исследуемых генов проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Real-Time PCR) с использованием конкурирующих TaqMan зондов, комплементарных полиморфной последовательности ДНК. Генотипирование проводили методом ПДРФ (полиморфизм длины рестриционных фрагментов) – анализа. Использованы коммерческие тест-системы ООО «СибДНК» (г. Новосибирск). Исследовались следующие замены в генах-мишенях: для *CYP1A1* нуклеотидная замена T264C в 3' фланкирующем районе,

приводящая к возникновению сайта узнавания эндонуклеазой рестрикции MspI; для *CYP1A2* нуклеотидная замена C→A в 734 положении от старта транскрипции, приводящая к исчезновению сайта узнавания эндонуклеазой рестрикции ApaI; для *CYP19* нуклеотидная замена C→T в нетранслируемом районе 10-го экзона; нуклеотидная замена G638A (замена в белке Arg 213 на His), приводящая к исчезновению сайта узнавания эндонуклеазой рестрикции HhaI. Выделение РНК выполнялось гуанидин-фенольным методом (*hSULT1E1* и *hSTS*).

Основным параметром, который учитывался для каждой реакции, являлось соотношение значений флюоресценции (relative fluorescence unit, RFU). Критерием достоверности генотипирования служила кластеризация генотипов в группы, строившиеся на основе показателей интенсивности флюоресценции (в относительных единицах флюоресценции - RFU).

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006D092218FAN11). Для представления качественных признаков использовались абсолютные и относительные показатели (доли %). Для групп, представленных параметрическими величинами, применялся t-тест Стьюдента. Для сравнения дихотомических и категориальных показателей использован критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки ассоциации вариантов аллелей изучаемых генов и риска возникновения эндометриоза применяли величину отношения шансов (ОШ).

## Результаты и обсуждение

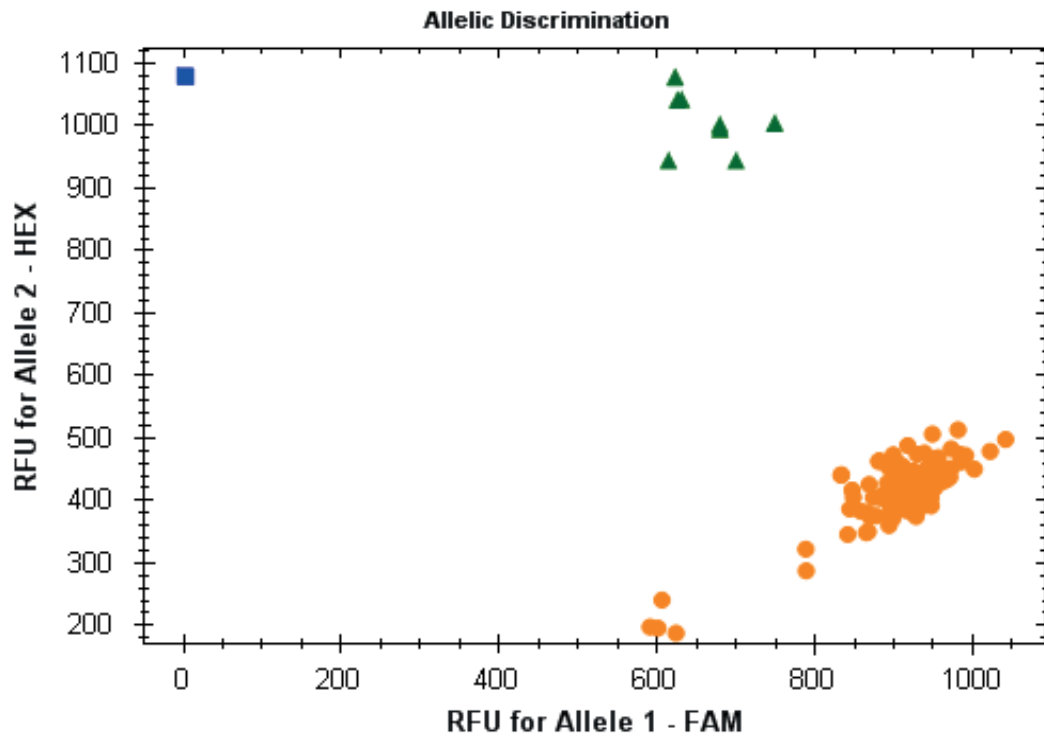
На рисунках 1- 4 представлена кластеризация генотипов изучаемых ферментов метаболизма эстрогенов.

Исследуемые группы не имели статистически значимых различий в вариантах аллелей генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* и *SULT1A1*.

Белки цитохрома P450 представляют собой монооксигеназы, которые катализируют многие реакции, связанные с метаболизмом лекарственных средств, синтезом холестерина, стероидов и других липидов. Фермент, кодируемый этим геном, локализуется в эндоплазматическом ретикулуме и метаболизирует прокарциногены, такие как полициклические ароматические углеводороды и 17-бета-эстрадиол. Среди цитохромов P450 в конверсию эстрогенов вовлечены три изоформы — *CYP1A1*,

**Рисунок 1.**  
Кластеризация ге-  
нотипов CYP1A1  
(rs4646903, MspI,  
T3801C)

**Figure 1.**  
Clustering of CYP1A1  
genotypes (rs4646903,  
MspI, T3801C)

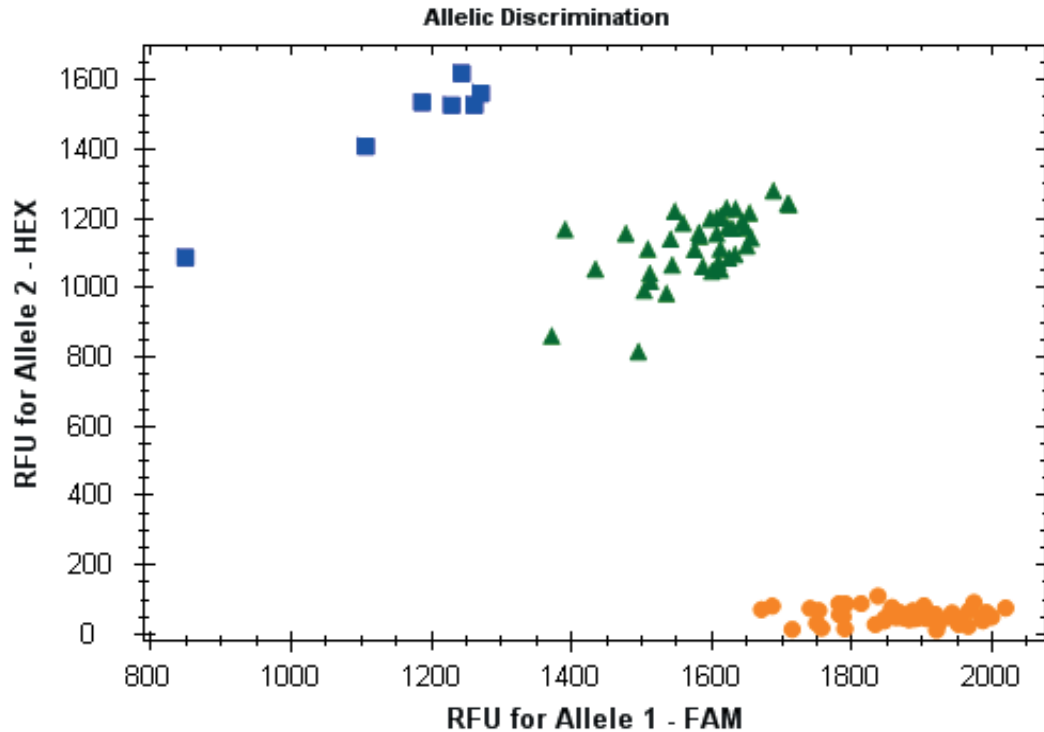


Генотипы T/T, T/C и C/C обозначены оранжевым, зеленым и синим цветом соответственно

T/T, T/C, and C/C genotypes are marked as orange, green, and blue color, respectively

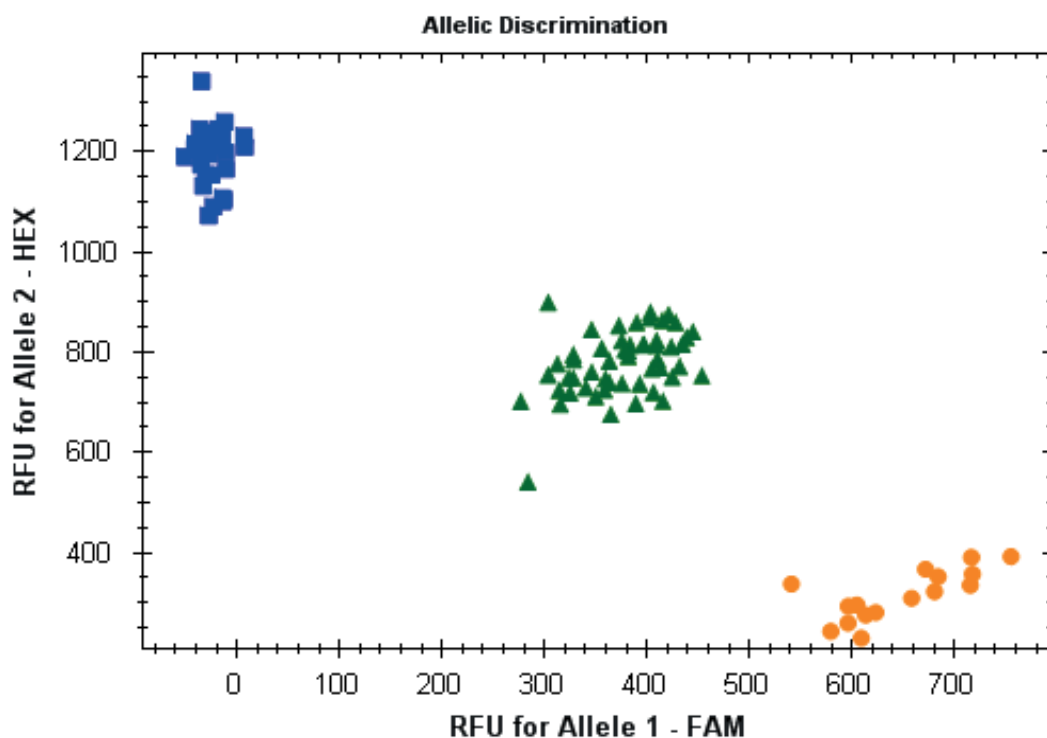
**Рисунок 2.**  
Кластеризация ге-  
нотипов CYP1A2  
(rs762551,-163C>A,  
CYP1A2\*1F)

**Figure 2.**  
Clustering of CYP1A2  
genotypes (rs762551,-  
163C>A, CYP1A2\*1F)



Генотипы A/A, A/C и C/C обозначены оранжевым, зеленым и синим цветом соответственно

A/A, A/C, and C/C genotypes are marked as orange, green, and blue color, respectively

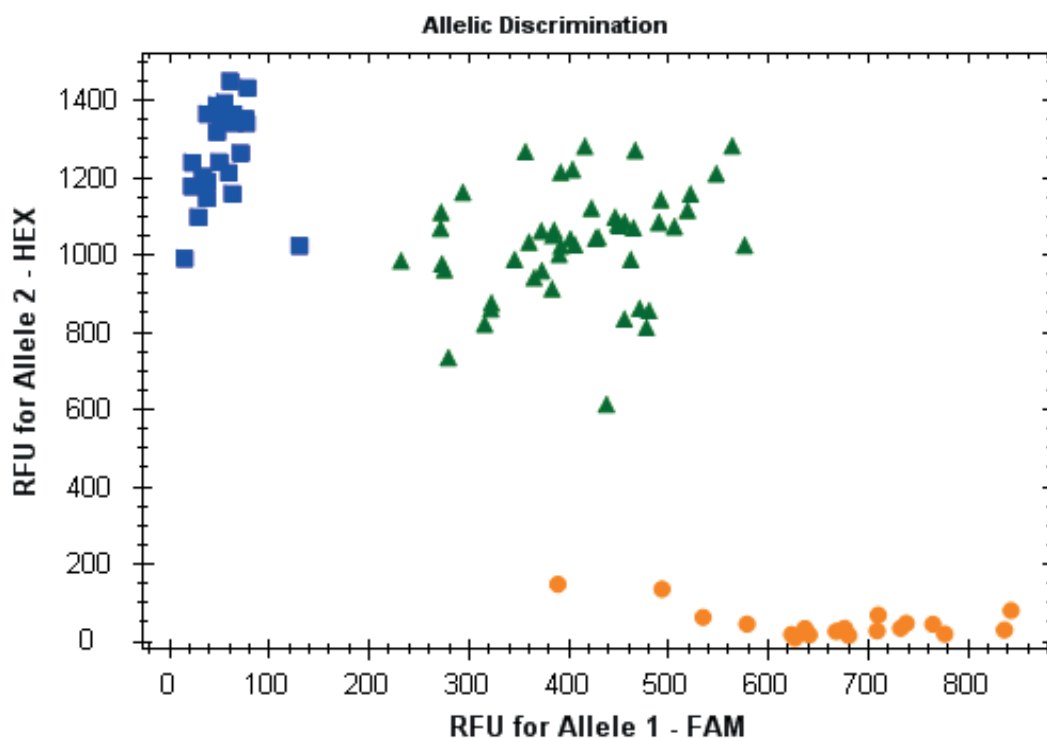


Генотипы C/C, C/T и T/T обозначены синим, зеленым и оранжевым цветом соответственно

T/T, T/C, and C/C genotypes are marked as blue, green, and orange color, respectively

Рисунок 3. Кластеризация генотипов CYP19A1 (rs2470152, с.-39+15658 C>T)

Figure 3. Clustering of CYP19A1 genotypes (rs2470152, с.-39+15658 C>T)



Генотипы G/G, A/G и A/A обозначены синим, зеленым и оранжевым цветом соответственно

G/G, A/G, and A/A genotypes are marked as blue, green, and orange color, respectively

Рисунок 4. Кластеризация генотипов SULT1A1 (rs9282861, с.638G>A, p.Arg219His)

Figure 4. Clustering of SULT1A1 genotypes (rs9282861, с.638G>A, p.Arg219His)

**Таблица 1.**  
Частоты аллельных вариантов генов CYP1A1, CYP1A2, CYP19 и SULT1A1.

**Table 1.**  
Allelic frequencies of the polymorphisms within the CYP1A1, CYP1A2, CYP19, and SULT1A1 genes.

Генотип Genotype	I группа, % Infertile patients with genital endometriosis	II группа, % Patients with tubal infertility	P P value	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)
CYP1A1 (rs4646903)				
T/T	91	90	-	Референтный генотип Reference genotype
T/C	8	10	0,637	0,79 [0,30 – 2,10]
C/C	1	0	-	-
Всего Total	100	100		
CYP1A2 (rs762551)				
A/A	47	51	-	Референтный генотип Reference genotype
A/C	38	41	0,985	1,00 [0,56 – 1,82]
C/C	15	8	0,141	2,03 [0,79 – 5,23]
Всего Total	100	100		
CYP19 (rs2470152)				
C/C	28	41	-	Референтный генотип Reference genotype
C/T	54	45	0,076	1,76 [0,94 – 3,27]
T/T	18	14	0,143	1,88 [0,81 – 4,39]
Всего Total	100	100		
SULT1A1 (rs9282861)				
G/G	39	30	-	Референтный генотип Reference genotype
A/G	47	50	0,306	0,72 [0,39 – 1,35]
A/A	14	20	0,145	0,54 [0,23 – 1,24]
Всего Total	100	100		

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал

OR is for odds ratio, CI is for confidence interval

CYP1A2 и CYP1B1. CYP1A1 и CYP1A2 катализируют образование 2-гидроксиэстрогена — метаболита, обладающего слабым эстрогеновым действием и не оказывающего пролиферативного эффекта [9].

MspI-полиморфизм гена CYP1A1 представляет собой однонуклеотидную замену (SNP) T264C, результатом чего является значительное увеличение активности фермента [10].

CYP1A2 составляет примерно 13% от общего содержания цитохромов P450 в печени человека и окисляет эстрадиол (E2) и/или эстрон (E1) до их 2-гидроксиметаболитов. Цитохром P450 1A2 определяют в основном 2-эстрогенгидроксилазную активность. При возникновении мутации C → A в 734 положении от старта транскрипции наблюдается увеличение активности фермента и соответствующего белка, что может приводить к увеличению фонового уровня эстрогенов вследствие медленной скорости их окисления до неактивных продуктов метаболизма и вызывать состояние гиперэстрогемии [11].

Хвостовой Е.П. и соавт. (2008) проведен сравнительный анализ генетического полиморфизма ферментов метаболизма эстрогенов (CYP1A1, CYP1A2, CYP19 и SULT1A1) у жен-

щин 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 заболеваниями женской репродуктивной системы, что может быть актуальным и для эндометриоза [12].

Однако в популяционном исследовании, проведенном Huber A. et al. (2005), не было выявлено ассоциации полиморфизма этих генов с эндометриозом [13].

Другое исследование, проведенное в Греции, показало, что мутация MspI (6235T/C) в CYP1A1 может влиять на развитие эндометриоза при ассоциации с GSTM1 0/0-делецией [14].

Исследование женщин, больных миомой, саркомой тела матки и раком эндометрия, проведенное Гуляевой Л.Ф. (2010), показало, что мутация в гене *CYP1A1*, приводящая к замене *Ile>Val* и вызывающая увеличение активности фермента, не является фактором риска для всех указанных выше заболеваний [15].

В другом исследовании El-Shennawy GA et al. (2011), наоборот, обнаружили, что гетерозиготный генотип *Ile462Val* гена *CYP1A1* ассоциирован с риском развития миомы матки в популяции египетских женщин [16].

В исследовании Артымук Н.В. и соавт. (2012) было установлено, что у пациенток с гистологически верифицированным аденомиозом, относительно женщин без пролиферативных заболеваний матки, наблюдается повышение частоты встречаемости аллеля *C*, генотипов *T/C* и *C/C* гена *CYP1A1*, аллеля *A* и генотипов *C/A* и *A/A* гена *CYP1A2* и аллеля *T* и генотипов *C/T* и *C/C* гена *CYP19* и, напротив, снижение частоты встречаемости мутантного аллеля и гетерозиготного и мутантного гомозиготного генотипа гена *CYP1A2* [17].

Возможен и метаболизм эстрогенов непосредственно в эндометрии под воздействием ферментов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1* [18]. Конститутивная экспрессия *CYP1A1* и *CYP1B1* в эндометрии была описана в исследовании Nevir N et al. (2013) [19].

Результаты работы Piccinato CA et al. (2016) указывают на то, что существует сайт-зависимая регуляция *CYP1A1* и *CYP1B1* при эндометриозе, как показано на дополненной экспрессии обоих ферментов в поверхностных поражениях по сравнению с эутопическим эндометрием и глубоких инфильтратах [20].

Кроме того, более высокая экспрессия *CYP1A1* и *CYP1B1* проявляется в исследовании *in vitro* и подтверждает результаты, наблюдаемые в образцах биопсии. Эти результаты частично согласуются с предыдущими исследованиями, в которых *CYP1A1* был увеличен в овариальных образцах эндометриоза. Повышенная экспрессия *CYP1A1* и *CYP1B1* в поверхностных образцах может быть ответом на большую локальную концентрацию эстрадиола, обычно связанную с эндометриозом. Однако измененная экспрессия и активность окисляющих ферментов *CYP* могут приводить, в свою очередь, к чрезмерному образованию ОН-эстрогенов и активных форм кислорода и, сле-

довательно, стимулировать пролиферацию эндометриоидных клеток, которая возникает с прогрессированием заболевания [19].

Представитель другого надсемейства цитохромов *P450 – CYP19*, катализирует последние стадии биосинтеза эстрогенов из андрогенов, в частности, превращает андростендион в эстрон, тестостерон – в эстрадиол. Ароматазу можно найти во многих тканях и органах, включая яичники, головной мозг, жировую ткань, плаценту, кровеносные сосуды, кожу и кости [10].

Согласно существующим представлениям, наиболее вероятным первичным биохимическим звеном в патогенезе эндометриоза является локальная повышенная продукция клетками эндометрия фермента ароматазы (цитохрома *CYP19*), которая стимулирует превращение *C-19* стероидов в эстрогены. Последние через систему циклооксигеназы 2 индуцируют продукцию простагландинов, которые, в свою очередь, способствуют поддержанию высокой активности ароматазы. Так возникает порочный круг биохимических реакций, способствующих трансформации клеток эндометрия в эндометриоидные клетки. По-видимому, такая трансформация происходит только в отдельных клетках и может быть значительно растянута по времени [21].

Несколько факторов могут влиять на экспрессию ароматазы в кучевых клетках пациенток с эндометриозом, которые имеют более низкое включение *ERβ* в промотор *P11*, который может уменьшать стимуляцию ароматазы, и поэтому экспрессия гена ароматазы не увеличивает продукцию эстрогена в ответ на воздействие фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Кроме того, более высокое метилирование ДНК и снижение ацетилирования гистонов в этой регуляторной области *CYP19* могут взаимодействовать для подавления гена у пациенток с эндометриозом, способствовать дефициту эстрогенов в яичниках. Эти условия могут снизить зрелость ооцитов и качество эмбрионов и приводить к развитию infertility у женщин с эндометриозом [4].

Для гена *CYP19* известен полиморфизм, представляющий собой нуклеотидную замену *C → T* 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 эн-

дометриоза [17]. Полученные нами данные также свидетельствуют об отсутствии значимого влияния мутаций в гене *CYP19* на развитие эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

В исследовании Wang L. et al. (2014) не обнаружено ассоциации полиморфизмов *CYP19* (*rs2236722: T>C*, *rs700518: A>G*, *rs10046: T>C*) с риском развития эндометриоза. Но при этом генотип *CYP19 rs700518 AA* был значительно связан с повышенным риском эндометриоз-ассоциированного бесплодия [22].

Эти результаты согласуются с результатами исследования, проведенного в Южной Корее, в котором отсутствовала существенная ассоциация между полиморфизмом *CYP19* и риском эндометриоза [23].

Однако в исследовании Xu WH et al. (2007) несколько однонуклеотидных полиморфизмов были связаны с эстрогензависимыми заболеваниями, такими как миома матки, эндометриоз, рак молочной железы и рак эндометрия [24].

В исследовании Trabert B. et al. (2011) была обнаружена положительная корреляционная зависимость риска развития эндометриоза и экспрессии *CYP19* [25]. Аналогичные результаты были обнаружены в исследовании, проведенном Painter JN et al. (2011). Авторы исследовали 3223 женщины с эндометриозом и 1190 женщин без эндометриоза. Показана статистически значимая взаимосвязь экспрессии гена *CYP19* с развитием заболевания [26].

Фермент сульфотрансфераза катализирует сульфатное конъюгирование многих гормонов, нейротрансмиттеров, лекарств и ксенобиотических соединений. Большинство эстрогенов может сульфонироваться в результате действия эстроновой сульфотрансферазы (*SULT1A1*).

Сульфаты эстрогенов являются биологически неактивными, так как не могут связываться с эстрогеновыми рецепторами. Следовательно, снижение активности этого фермента может привести к повышению концентрации эстрогенов и катехолэстрогенов, приводить к дисфункции гормоночувствительных клеток женской половой системы. Нуклеотидная замена *G638A* в гене *SULT1A1* приводит к значительному снижению активности (до 85%) фермента у лиц, гомозиготных по мутантному *His* аллелю, то есть у женщин с диким генотипом отмечается повышенная активность фермента *SULT1A1* по сравнению с мутантным. Однако в нашем исследовании не выявлено ассоциации полиморфизма *SULT1A1* с риском развития эндометриоза.

Схожие данные представлены в исследовании Артымук Н.В. и соавт. (2012), где при анализе полиморфных вариантов гена *SULT1A1* у женщин, больных аденомиозом, не было выявлено значительных различий в частотах аллелей и генотипов по сравнению с женщинами без аденомиоза [17].

## Заключение

Не обнаружено ассоциации между полиморфизмом генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19*, *SULT1A1* у инфертильных женщин с наружным генитальным эндометриозом в сравнении с пациентками с трубно-перитонеальным бесплодием. Необходимо дальнейшее изучение генетических факторов риска, связанных с эндометриозом у инфертильных женщин, для понимания этиопатогенеза заболевания и разработки современных методов прогнозирования и лечения.

## Литература / References:

1. Endometriosis: Diagnosis, Treatment and Rehabilitation: Federal Clinical Guidelines for Managing Patients / Adamyan LV [Ed]. Moscow, 2013. 66 p. Russian (Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация: клинические рекомендации по ведению больных / под ред. Л.В. Адамян. Москва, 2013. 66 с.).
2. Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003; 30 (1): 1-19.
3. Brüggmann D, Elizabeth-Martinez A, Klingelhöfer D, Quarcio D, Jaque JM, Groneberg DA. Endometriosis and its global research architecture: an in-depth density-equalizing mapping analysis. *BMC Womens Health.* 2016; 16 (1): 64. doi: 10.1186/s12905-016-0336-0.
4. Hosseini E, Mehraein F, Shahhoseini M, Karimian L, Nikmard F, Ashrafi M, et al. Epigenetic alterations of *CYP19A1* gene in Cumulus cells and its relevance to infertility in endometriosis. *J Assist Reprod Genet.* 2016; 33 (8): 1105-1113. doi: 10.1007/s10815-016-0727-z
5. Lessey BA, Young SL. Pathophysiology of infertility in endometriosis. In: *Endometriosis: Science and Practice.* Wiley-Blackwell, 2012. P. 240-254.
6. Guo R, Zheng N, Ding S, Zheng Y, Feng L. Associations between estrogen receptor-beta polymorphisms and endometriosis risk: a meta-analysis. *Diagn Pathol.* 2014; 9: 184. doi: 10.1186/s13000-014-0184-x.
7. Falconer H, D'Hooghe T, Fried G. Endometriosis and genetic polymorphisms. *Obstet Gynecol Surv.* 2007; 62 (9): 616-628.
8. Katz-Jaffe MG, Surrey ES, Minjarez DA, Gustofson RL,



- Stevens JM, Schoolcraft WB. Association of abnormal ovarian reserve parameters with a higher incidence of aneuploid blastocysts. *Obstet Gynecol.* 2013; 121 (1): 71-77. doi: 10.1097/AOG.0b013e318278eeda.
9. Qiu LX, Yao L, Mao C, Yu KD, Zhan P, Chen B, et al. Lack of association of *CYP1A2-164 A/C* polymorphism with breast cancer susceptibility: a meta-analysis involving 17,600 subjects. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 122 (2): 521-525. doi: 10.1007/s10549-009-0731-4.
  10. Sergentanis TN, Economopoulos KP. Four polymorphisms in cytochrome *P450 1A1 (CYP1A1)* gene and breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 122 (2): 459-469. doi: 10.1007/s10549-009-0694-5.
  11. Ociepa-Zawal M, Rubiś B, Filas V, Breborowicz J, Trzeciak WH. Studies on *CYP1A1*, *CYP1B1* and *CYP3A4* gene polymorphisms in breast cancer patients. *Ginekolog Pol.* 2009; 80 (11): 819-823.
  12. Khvostova EP, Pustyl'nyak VO, Barkov ES, Shevchenko SP, Krasilnikov SE, Sidorov SV, et al. Comparative analysis Genetic polymorphism of Estrogen Metabolizing Enzymes in Woman with Reproductive Function and Thyroid Gland Diseases. *Bulletin of Novosibirsk State University. Biology and Clinical Medicine.* 2008; 6 (3-1): 25-31. Russian (Хвостова Е.П., Пустыльняк В.О., Барков Е.С. Шевченко С.П., Красильников С.Э., Сидоров С.В. и др. Сравнительный анализ генетического полиморфизма ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с заболеваниями репродуктивной сферы и щитовидной железы // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2008. Т. 6, № 3-1. С. 25-31).
  13. Huber A, Keck CC, Hefler LA, Schneeberger C, Huber JC, Bentz EK, et al. Ten estrogen-related polymorphisms and endometriosis: a study of multiple gene-gene-interactions. *Obstet Gynecol.* 2005; 106 (5 Pt 1): 1025-1031.
  14. Arvanitis DA, Koumantakis GE, Goumenou AG, Matalliotakis IM, Koumantakis EE, Spandidos DA. *CYP1A1*, *CYP19*, and *GSTM1* polymorphisms increase the risk of endometriosis. *Fertil Steril.* 2003; 79 Suppl 1: 702-709.
  15. Gulyaeva LF. Molecular genetic markers of cervical and endometrial cancer. *Mother and Newborn in Kuzbass.* 2010; special Issue 1: 48-51. Russian (Гуляева Л.Ф. Молекулярно-генетические маркеры опухолей матки. Russian // Мать и Дитя в Кузбассе. 2010; спец. выпуск 1. С. 48-51.)
  16. El-Shennawy GA, Elbially AA, Isamil AE, El Behery MM. Is genetic polymorphism of Er- $\alpha$ , *CYP1A1*, and *CYP1B1* a risk factor for uterine leiomyoma? *Arch Gynecol Obstet.* 2011; 283 (6): 1313-1318. doi: 10.1007/s00404-010-1550-x
  17. Artymuk NV, Gulyaeva LF, Zotova OA, Khvostova YP. The role of polymorphisms genes of detoxification of xenobiotics in the development of endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2012; LXI (6): 18-24. Russian (Арт-ымук Н.В., Гуляева Л.Ф., Зотова О.А., Хвостова Е.П. Полиморфизм генов метаболизма эстрогенов у женщин с аденомиозом // Журнал акушерства и женских болезней. 2012. Т. LXI, № 6. С. 18-24.)
  18. Low Y, Li Y, Humphreys K, Thalamuthu A, Li Y, Darabi H, et al. Multi-variant pathway association analysis reveals the importance of genetic determinants of estrogen metabolism in breast and endometrial cancer susceptibility. *PLoS Genet.* 2010; 6 (7): e1001012. doi: 10.1371/journal.pgen.1001012.
  19. Hevir N, Ribič-Pucelj M, Lanišnik Rižner T. Disturbed balance between phase I and II metabolizing enzymes in ovarian endometriosis: a source of excessive hydroxy-estrogens and ROS? *Mol Cell Endocrinol.* 2013; 367 (1-2): 74-84. doi: 10.1016/j.mce.2012.12.019.
  20. Piccinato CA, Neme RM, Torres N, Sanches LR, Cruz Derogis PB, Brudniewski HF, et al. Increased expression of *CYP1A1* and *CYP1B1* in ovarian/peritoneal endometriotic lesions. *Reproduction.* 2016; 151 (6): 683-692. doi: 10.1530/REP-15-0581.
  21. Montgomery GW, Nyholt DR, Zhao ZZ, Treloar SA, Painter JN, Missmer SA, et al. The search for genes contributing to endometriosis risk. *Hum Reprod Update.* 2008; 14 (5): 447-457. doi: 10.1093/humupd/dmn016.
  22. Wang L, Lu X, Wang D, Qu W, Li W, Xu X, et al. *CYP19* gene variant confers susceptibility to endometriosis-associated infertility in Chinese women. *Exp Mol Med.* 2014; 46: e103. doi: 10.1038/emm.2014.31.
  23. Hur SE, Lee S, Lee JY, Moon HS, Kim HL, Chung HW. Polymorphisms and haplotypes of the gene encoding the estrogen-metabolizing *CYP19* gene in Korean women: no association with advanced-stage endometriosis. *J Hum Genet.* 2007; 52 (9): 703-711.
  24. Xu WH, Dai Q, Xiang YB, Long JR, Ruan ZX, Cheng JR, et al. Interaction of soy food and tea consumption with *CYP19A1* genetic polymorphisms in the development of endometrial cancer. *Am J Epidemiol.* 2007; 166 (12): 1420-1430. doi: 10.1093/aje/kwm242.
  25. Trabert B, Schwartz SM, Peters U, De Roos AJ, Chen C, Scholes D, et al. Genetic variation in the sex hormone metabolic pathway and endometriosis risk: an evaluation of candidate genes. *Fertil Steril.* 2011; 96 (6): 1401-1406. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.004.
  26. Painter JN, Nyholt DR, Morris A, Zhao ZZ, Henders AK, Lambert A, et al. High-density fine-mapping of a chromosome 10q26 linkage peak suggests association between endometriosis and variants close to *CYP2C19*. *Fertil Steril.* 2011; 95 (7): 2236-2240. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.03.062.

## Сведения об авторах

**Артымук Наталья Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.

**Вклад в статью:** разработка дизайна исследования, написание статьи.

**Данилова Лариса Николаевна**, заведующая гинекологическим отделением ГАУЗ КО «Областной

## Authors

**Prof. Natalia V. Artymuk**, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology №2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

**Contribution:** conceived and designed the study; wrote the manuscript.

**Dr. Larisa N. Danilova**, MD, Head of the Gynecology Unit, Reshetova Kemerovo Regional Clinical Perinatal Center, Kemerovo, Russian Federation

клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой», Кемерово, Россия.

**Вклад в статью:** забор буккального эпителия у женщин исследуемых групп, написание статьи.

**Червов Виталий Олегович**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.

**Вклад в статью:** забор буккального эпителия у женщин исследуемых групп, написание статьи.

**Гордеева Людмила Александровна**, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногенетики ФИЦ УУХ СО РАН «Институт экологии человека», Кемерово, Россия.

**Вклад в статью:** проведение экспериментальной части, статистическая обработка результатов.

**Корреспонденцию адресовать:**

Червов Виталий Олегович  
22, пр-т Октябрьский, г. Кемерово, 650000  
Тел. (3842)39-21-79.  
E-mail: v.chervov@mail.ru

**Для цитирования:**

Данилова Л.Н., Червов В.О., Артымук Н.В., Гордеева Л.А. Полиморфизм генов CYP1A1, CYP1A2, CYP19, SULT1A1 у инфертильных женщин с наружным генитальным эндометриозом. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018; 3 (3): 88-92.  
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-25-34>

Статья поступила: 11.05.2018

Принята в печать: 30.08.2018

**Contribution:** collected the samples; wrote the manuscript.

**Dr. Vitaliy O. Chervov**, MD, PhD Student, Department of Obstetrics and Gynecology №2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

**Contribution:** collected the samples; wrote the manuscript.

**Dr. Lyudmila A. Gordeeva**, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation.

**Contribution:** performed genotyping and statistical analysis.

**Corresponding author:**

Dr. Vitaliy O. Chervov,  
22, October Prospect, Kemerovo, 650000, Russian Federation  
E-mail: v.chervov@mail.ru

**Acknowledgements:** There was no funding for this project.

**For citation:**

Larisa N. Danilova, Vitaliy O. Chervov, Natalia V. Artymuk, Lyudmila A. Gordeeva Polymorphisms of the CYP1A1, CYP1A2, CYP19, and SULT1A1 genes are not associated with infertility in women with genital endometriosis. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018; 3 (3): 88-92.  
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-25-34>