

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ESR1 И COMT НА РАЗВИТИЕ МИОМЫ МАТКИ – МЕТААНАЛИЗ

*Алсет Д., ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»,
Ростов-на-Дону, Российская Федерация*

*Покудина И.О., ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»,
Ростов-на-Дону, Российская Федерация*

*Бутенко Е.В., ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»,
Ростов-на-Дону, Российская Федерация*

*Шкурат Т.П., ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»,
Ростов-на-Дону, Российская Федерация*

Контактный E-mail авторов: damdoum1995@gmail.com

Актуальность. Миома Матки (ММ), также известная как лейомиома, является одним из наиболее распространенных доброкачественных новообразований женской репродуктивной системы. По последним данным, частота возникновения ММ составляет от 5 до 69% женщин в зависимости от населения. Приблизительно у 30% из них наблюдаются симптомы лейомиомы различной степени тяжести, включая дисфункцию тазовых органов, аномальные маточные кровотечения, анемию, болевой синдром, бесплодие [1, 4]. В настоящее время изучены генные сети ММ, которые уже насчитывают более 100 генов-кандидатов, в том числе гены пролиферации и эмбрионального развития, онкосупрессоры и онкогены, факторы роста и ангиогенеза, межклеточного матрикса и адгезии, гены половых гормонов, цитокинов и их рецепторов, многочисленные и очень разнообразные короткие регуляторные микроРНК [2].

Этиопатогенез, лежащий в основе ММ, еще недостаточно изучен. Однако, поскольку она развивается только у женщин репродуктивного возраста и имеет тенденцию к регрессу после менопаузы, ее можно определить как эстрогензависимую опухоль. Соответственно, связываясь и активируя свои рецепторы (ER- α и ER- β), эстрогены играют ключевую роль в нормальном функционировании эндометрия, но пока нет убедительных данных о влиянии рецепторов эстрогенов на развитие ММ. При изучении фибробластов лейомиомы наблюдалась более высокая экспрессия этих рецепторов по сравнению с нормальными фибробластами [3]. Генетические вариации генов, кодирующих ER- α и ER- β (ESR1 и ESR2, соответственно), были широко изучены как связанные с риском ММ, но результаты были противоречивыми.

Катехол-о-метилтрансфераза (COMT) является важным ферментом, который превращает катехол-эстрогены в неактивные метаболиты и, таким образом, стимулирует рост матки, поскольку эти метаболиты подавляют синтез ДНК и коллагена, а также апоптоз [5]. Предполагается, что генетические вариации гена COMT влияют на метаболизм эстрогенов, что приводит к гормональным нарушениям и развитию ММ. Несколько исследований изучали ассоциацию полиморфизма COMT (Val158Met) с предрасположенностью к ММ, но результаты были неубедительными.

Цель исследования. Это исследование представляет собой систематическую попытку сопоставить и объединить разрозненные результаты изучения ассоциаций генетических вариантов: ESR1rs9340799 (Xbal, A351G); ESR1rs2234693 (Pvull, T397C) и COMT rs4680 (Val158Met) с риском ММ, с использованием метаанализа.

Материалы и методы. По протоколу PRISMA, систематический поиск оригинальных ассоциативных исследований, изучающих полиморфизмы ESR1 и COMT с риском ММ, осуществлялся в базах данных медицинских и биологических публикаций: ПИНЦ, NCBI, Google Academia, Science Direct и КиберЛенинка до октября 2021 года. Ключевые термины, используемые в стратегии поиска, включали «ESR1», «COMT», «лейомиома», «миома матки», и / или «полиморфизм» и / или «SNP». Дополнительно просматривали списки ссылок на соответствующие статьи или обзоры, чтобы свести к минимуму возможность пропуска важных статей.

Критерии включения публикаций в метаанализ оценивали корреляцию полиморфизмов ESR1 и/или COMT с ММ и имели дизайн случай-контроль; в них использовался валидный метод генотипирования; предоставили информацию о распределении генотипов в случайной и контрольной группах для расчета объединенных коэффициентов отношения шансов (ORs) с соответствующими 95% доверительными интервалами (95% CIs). Обработка данных и построение лесных графиков для оценки обобщенных результатов производилось в программе RevMan 5.4. Степень гетерогенности исследований измерялась при помощи Q-тест в RevMan и считается значимым, если P-значение теста $\leq 0,05$. Риск публикационного смещения оценивался путем построения воронкообразной диаграммы рассеяния.

P-значение, ОШ и 95% доверительный интервал были рассчитаны для оценки ассоциации риска ММ с полиморфизмами ESR1rs9340799 (Xbal, A351G); ESR1rs2234693 (Pvull, T397C) и COMT rs4680 (Val158Met) в рамках доминантной генетической модели. Статистически значимые P-значения считались $\leq 0,05$. Во всех публикациях, включенных в метаанализ, распределение генотипов в группе контроля соответствует закону Харди–Вайнберга.

Результаты. В ходе исследования была найдена 51 публикация. После удаления дубликатов из 41 исследования, по ранее описанному алгоритму были удалены статьи, не соответствующие критериям отбора. В мета-анализ были включены 24 публикации: 10 по полиморфизму ESR1 (Xbal, A351G); 17 по полиморфизму ESR1 (Pvull, T397C) и 15 по полиморфизму COMT (Val158Met).

В общей сложности численность основной группы для полиморфизма ESR1 (Xbal, A351G) составила 1277 человек, а контрольной – 1418; для полиморфизма ESR1 (Pvull, T397C) – 1928 и 2011 человек соответственно. По полиморфизму COMT (Val158Met), основная группа состояла из 1764 человек и в контрольной были включены 1505 человек.

Метаанализ ESR1 (Xbal, A351G) и COMT (Val158Met) характеризуются низким уровнем гетерогенности ($P = 0.23$; $I^2 = 23\%$ и $P = 0.16$; $I^2 = 27\%$ соответственно). Величины $I^2 = 72\%$ и $P \leq 0.00001$ в метаанализе ESR1 (Pvull, T397C) свидетельствуют о высоком уровне гетерогенности.

В результате метаанализа ассоциация ESR1 (Xbal, A351G) с риском развития ММ не была установлена ($OR = 1.19$, 95% CI 0.98-1.45, $P = 0.07$). По результатам данного исследования, ассоциация ESR1 (Pvull, T397C) с риском развития ММ не обнаружена ($OR = 1.04$, 95% CI 0.90-1.21, $P = 0.61$). Вместе с этим анализ подгрупп показал сильную ассоциацию этого полиморфизма в азиатской популяции (4 исследования в Китае и 1 исследование в Японии) с более высоким риском ММ ($OR = 1,78$, 95% ДИ 1,30–2,45, $P = 0,0004$). Кроме того, проведенный мета-анализ показал, что полиморфизм COMT (Val158Met) достоверно связан с низким риском ММ ($OR = 0,83$, 95% CI 0,71-0,97, $P = 0,02$).

Выводы. Согласно этому метаанализу, генетический полиморфизм рецепторов эстрогенов ESR1rs9340799 (XbaI, A351G) и ESR1rs2234693 (PvuII, T397C) не является ценным прогностическим маркером ММ, в то время как COMT rs4680 (Val158Met) играет защитную роль в гормональной индукции ММ, поскольку он ассоциирован с более низким риском его возникновения. ESR1 (PvuII, T397C), по нашим данным, можно считать фактором риска ММ, но только у азиатов, а не в других популяциях. Дальнейшие исследования молекулярных характеристик ММ очень важны для поиска новых маркеров неинвазивной диагностики, индивидуального лечения и эффективного прогноза этой патологии.

Исследование выполнено при поддержке Министерства высшего образования РФ № 0852-2020-0028.

Список литературных источников

1. Согоян Н.С., Кузнецова М.В., Донников А.Е., Мишина Н.Д., Михайловская Г.В., Шубина Е.С., Зеленский Д.В., Муллабаева С.М., Адамян Л.В. Семейная предрасположенность к развитию лейомиомы матки: поиск генетических факторов, повышающих риск развития заболевания // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 5. – С. 51-57.
2. Baranov V.S., Ivaschenko T.E., Yarmolinskaya M.I. Comparative systems genetics view of endometriosis and uterine leiomyoma: Two sides of the same coin? // Syst Biol Reprod Med. – 2016. – V. 62, N 2. – P. 93-105.
3. Islam M.S., Ciavattini A., Petraglia F., Castellucci M., Ciarmela P. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics // Hum Reprod Update. – 2018. – V. 24, N 1. – P. 59-85.
4. Mohammadi R., Tabrizi R., Hessami K., Ashari H., Nowrouzi-Sohrabi P., Hosseini-Bensenjan M., Asadi N. Correlation of low serum vitamin-D with uterine leiomyoma: a systematic review and meta-analysis // Reprod Biol Endocrinol. – 2020. – V. 18, N 1. – P. 85.
5. Heydari M., Ghorbian S., Sayyah Melli M. The Catechol-Methyltransferase rs4680 G>A Polymorphism is Associated with Uterine Leiomyoma Susceptibility // Gene Cell Tissue. – 2019. – V. 6, N 1. – e86258.