

Мамаризаев А.А.

ассистент кафедры урологии

Андижанского Государственного медицинского института

Научный руководитель: Рустамов У.М., к.м.н., доцент

Андижанский Государственный медицинский институт

**СВЯЗЬ МЕЖДУ ПОЛИМОРФИЗМОМ РЕЦЕПТОРА ЭСТРОГЕНА
ESR И ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.**

Аннотация

К настоящему времени известно, что эстрогены связываются с ядерными рецепторами двух типов - α и β ($ER\alpha$ и $ER\beta$). Рецепторы эстрогена функционируют по классическому механизму лиганд-зависимой транскрипции с последующей регуляцией экспрессии генов. Ген эстрогенового рецептора α ($ESR1$) локализован на длинном плече 6 хромосомы (локус $q24-27$). Нарушения в гене рецептора $ESR1$ приводят к нарушениям чувствительности рецепторов к гормонам и даже к ее утрате. Более всего изучен полиморфизм, состоящий из замены нуклеотида тимина на цитозин ($T397C$) $Rvu11$ в первом интроне гена и замены аденина на гуанин ($A351G$) $Xba1$ в интронной области гена. Поданным литературы, полиморфизм интронной области гена $ESR1$ ($Rvu11$) связан с риском появления ДДМЖ [15]. Подтверждена также важная роль эстрогенов в регуляции пролиферации клеток эндометрия, ангиогенезе и воспалении.

Ключевые слова: $ESR1$, эстроген, простата, ингибитор, ДГПЖ.

Mamarizaev A.A.

Assistant of the Department of Surgery and Urology

Andijan State Medical Institute

Scientific adviser: Rustamov U.M.,

candidate of medical sciences, associate professor

Andijan State Medical Institute

RELATIONSHIP BETWEEN ESTROGEN RECEPTOR ESR POLYMORPHISM AND BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA.

Annotation

To date, it is known that estrogens bind to two types of nuclear receptors - α and β (ER α and ER β). Estrogen receptors function according to the classical mechanism of ligand-dependent transcription with subsequent regulation of gene expression. The estrogen receptor α (ESR1) gene is located on the long arm of chromosome 6 (q24-27 locus). Disorders in the ESR1 receptor gene lead to impaired hormone receptor sensitivity and even its loss. The most studied polymorphism consists of the substitution of thymine nucleotide for cytosine (T397C) PvuII in the first intron of the gene and the substitution of adenine for guanine (A351G) XbaI in the intron region of the gene. According to the literature, the polymorphism of the intron region of the ESR1 gene (PvuII) is associated with the risk of developing DMDM [15]. The important role of estrogens in the regulation of endometrial cell proliferation, angiogenesis, and inflammation has also been confirmed.

Keywords: ESR1, estrogen, prostate, inhibitor, BPH.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), также известная как доброкачественная гипертрофия предстательной железы, является наиболее распространенным заболеванием предстательной железы у мужчин пожилого возраста. Приблизительно 50% мужчин в возрасте 51-60 лет и ~90% мужчин в возрасте 81-90 лет имеют ДГПЖ (1,2). Клинически ДГПЖ связана с симптомами нижних мочевыводящих путей (СНМП) (3). ДГПЖ обычно рассматривается как доброкачественное увеличение предстательной железы, которое способствует целому ряду проблем с мочеиспусканием. Молекулярная этиология ДГПЖ включает множество сложных процессов, поэтому точная причина остается неизвестной. Были предложены различные теории, такие как пробуждение эмбриона, старение, андрогены, эстрогены и воспаление (4). Эстроген, женский гормон, играет существенную роль в развитии

женских вторичных половых признаков; однако он также вырабатывается у мужчин. Эстроген участвует в стимуляции роста предстательной железы и развитии заболеваний предстательной железы у мужчин (5,6). Действие эстрогена опосредовано двумя эстрогеновыми рецепторами (ESR), которые можно разделить на два подтипа: ESR1 (ER α) и ESR2 (ER β) (5). Однако ESR1 и ESR2 не являются изоформами, а кодируются отдельными генами на разных хромосомах (5). ESR1 и ESR2 расположены на хромосоме 6q25.1 и хромосоме 14q23.2 соответственно (7). Экспрессия ESR2 в вентральной простате отличается от экспрессии ESR1. В то время как ESR1 обычно находится в стромальных клетках предстательной железы, ESR2 преимущественно экспрессируется в эпителиальных клетках (8). Два ESR имеют разные физические характеристики. Различные места экспрессии и средства могут быть связаны с различными биологическими функциями эстрогенов в предстательной железе (5). В ткани предстательной железы взрослых существует градиент экспрессии ESR2 с низкими проксимальными уровнями и повышенными дистальными уровнями экспрессии. Этот градиент может привести к неоднородности дифференцировки и функции по длине протока. Хотя СОЭ2 является преобладающей СОЭ, экспрессируемой в предстательной железе взрослых, ее роль еще четко не определена. ESR2 может играть роль в дифференцировке эпителия (8). Также предполагается, что ESR2 выполняет антипролиферативную роль в простате и регулирует андрогенную стимуляцию роста простаты (8). Ранее в нескольких исследованиях изучалась роль СОЭ2 в простате с использованием нокаутных моделей животных. Исследования показали, что ESR2 ингибирует пролиферацию предстательной железы и развитие гиперплазии предстательной железы в процессе старения (5,10). Целью настоящего исследования было выяснить, связаны ли четыре однонуклеотидных полиморфизма (SNP) (rs4986938, rs17766755, rs12435857 и rs1256049) гена ESR2 с развитием ДГПЖ

Материалы и методы

Предметы изучения. В настоящем исследовании приняли участие 173 мужчины, которые посетили клинику по поводу СНМП в период с января 2021 года по декабрь 2022 года. Клинические симптомы у пациентов оценивали с помощью опросников International Prostate Symptom Score (IPSS) и качества жизни (QoL). Объемы предстательной железы пациентов измеряли с помощью трансректальной ультрасонографии, а также определяли уровень простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке каждого субъекта. Пиковую скорость потока мочи (Q_{max}) и среднюю скорость потока мочи (Q_{avg}) измеряли с помощью системы урофлоуметрии.

Субъекты исключались из исследования, если они страдали раком предстательной железы, нейрогенным мочевым пузырем, стриктурой уретры, острым/хроническим простатитом, инфекцией мочевыводящих путей, неконтролируемым сахарным диабетом, предшествующими операциями на органах малого таза или гипертонией. В зависимости от симптомов субъекты были распределены либо в контрольную группу (объем простаты <30 мл), либо в группу с ДГПЖ [объем простаты 30 мл; IPSS, >8; Q_{max} , <15 мл/сек] группа (11,12). Все субъекты предоставили письменное информированное согласие.

Выбор SNP и генотипирование. Был проведен поиск в базе данных SNP с целью выбора SNP гена ESR2 для изучения. Были отобраны SNP с гетерозиготностью >0,1, частотой минорного аллеля >10% и ассоциациями с другими заболеваниями. В конечном итоге были выбраны четыре полиморфизма промотора [rs4986938 (интрон), rs17766755 (интрон), rs12435857 (интрон) и rs1256049 (Val328Val)] гена ESR2 .

Генотипы определяли прямым секвенированием. Перед секвенированием проводили полимеразную цепную реакцию (ПЦР). В ходе ПЦР выполняли 39 циклов при 94°C в течение 30 с, 58°C в течение 30 с и 72°C в течение 1 мин. Наконец, для прекращения реакции проводили ПЦР при 72°C в течение 7 мин. Каждый продукт ПЦР идентифицировали с помощью электрофореза в 1,8% агарозном геле, и продукты секвенировали

с использованием автоматического секвенатора ABI Prism® 377 (Applied Biosystems, Фостер-Сити, Калифорния, США). Данные последовательности анализировали с использованием программного обеспечения SeqManII, v2.3

Полученные результаты

Статистический анализ. Для анализа генетических данных использовали SNPStats. Для каждого SNP в контрольной группе был проведен тест равновесия Харди-Вайнберга, а затем были применены модели логистической регрессии (кодоминантная 1, кодоминантная 2, доминантная, рецессивная и логаддитивная) для получения отношений шансов (ОШ), 95% доверительных интервалов (ДИ) и P-значения. Блок неравновесного сцепления (LD) SNP гена ESR2 был проанализирован с использованием Haploview версии 4.2 и алгоритма Gabriel et al (17). Уровень значимости был установлен на уровне $P < 0,05$

Использованные источники:

1. Roehrborn CG: Мужские симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП) и доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ). Med Clin North Am 95: 87-100, 2011.
2. Karatzas A, Tzortzis V, Giannatou E, Gravas S, Zachos I, Oeconomou A, Melekos M и Tsezou A: отсутствие связи между полиморфизмом гена UDP глюкуронозилтрансферазы 1A1 (UGT1A1) и риском доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин.
3. Roehrborn CG и Rosen RC: Варианты медикаментозной терапии для стареющих мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы: основное внимание уделяется альфузозину в дозе 10 мг один раз в день. Clin Interv Aging 3: 511-524, 2008.
4. Chattopadhyay S, Siddiqui S, Akhtar MS, Najm MZ, Deo SV, Shukla NK и Husain SA: Генетические полиморфизмы ESR1, ESR2, CYP17A1 и CYP19A1 и риск рака молочной железы: исследование случай-контроль из Северной Индии. Tumor Biol 35: 4517-4527, 2014.