

© Н. С. Осинская¹, Т. Э. Иващенко¹,
Л. Х. Джемлиханова², В. С. Баранов¹,
А. Н. Ткаченко², И. Ю. Султанов¹

¹ ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО
РАМН,

² Санкт-Петербургский государственный
университет

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНА И ПРОГЕСТЕРОНА У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ

УДК: 618.14-006.36:575:599.9]-07

■ Лейомиома (миома) матки (ЛМ) — доброкачественная и наиболее распространенная (частота 20–45 %) гормонозависимая опухоль женских половых органов. В работе проведен сравнительный анализ частот полиморфных вариантов генов рецепторов эстрогена (*ERα*) и прогестерона (*PGR*) у пациенток с ЛМ и в популяционной выборке, а также исследована их ассоциация с клиническими проявлениями гиперпластических процессов органов репродуктивной системы женщин. Установлено, что развитие миомы матки не ассоциировано с отдельными полиморфными вариантами генов рецепторов эстрогена и прогестерона, что не исключает их участия в развитии пролиферативных и гиперпластических процессов миометрия.

■ **Ключевые слова:** лейомиома матки; рецепторы гормонов; эстроген; прогестерон; *ERα*; *PGR*.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие во всем мире, в том числе и в России, отмечается повышение частоты возникновения гормонозависимых опухолей у женщин. Лидирующие позиции в структуре гинекологических заболеваний занимают миома матки и эндометриоз. Лейомиома матки — доброкачественная гиперплазия тканей, развитие которой происходит из мышечной и адвентициальной оболочек сосудов и прилегающего эндометрия. В зависимости от соотношения паренхимы и стромы ЛМ ранее имела различные названия: миома, фиброма, фибромиома. У большинства больных выявляют множественную ЛМ [5]. Частота ЛМ в женской популяции составляет от 20 до 77%, по данным разных авторов [1;6]. Одно из ключевых мест в изучении патогенеза ЛМ занимает вопрос об особенностях гормонального статуса и функциональном состоянии репродуктивной системы по мере развития заболевания. В основе развития ЛМ лежат гормонально зависимые процессы пролиферации. Традиционное мнение о ведущей роли эстрогенов в патогенезе миомы подтверждается данными современных исследований [2; 14]. Известно, что после длительного лечения (3–4 мес) агонистами гонадолиберина (гипоталамический рилизинг-фактор) отмечается уменьшение объемов миоматозных узлов и значительное снижение содержания рецепторов эстрогенов в миометрии и тканях лейомиомы, что подтверждает гипотезу о роли эстрогенов в патогенезе заболевания. Содержание эстрогенов при ЛМ изучали многие исследователи, однако выводы, к которым они пришли, противоречивы. По мнению одних исследователей, значение имеет не столько уровень эстрогенов в периферической крови, сколько нарушение их экскреции и метаболизма, а также нарушение качественного соотношения между фракциями эстрогенов. По данным других — прогестерон наряду с эстрогенами стимулирует рост ЛМ. Оба эти гормона играют значительную роль в патогенезе заболевания. Прослеживается также выраженная генетическая предрасположенность к развитию ЛМ. В связи с этим важен поиск молекулярных маркеров данной патологии, который может способствовать повышению возможностей выявления опухолевых заболеваний на ранних стадиях, а также внедрению новых методов их лечения и профилактики. В настоящее время во всем мире идет активное молекулярно-генетическое исследование ЛМ с использованием различных методов. Одним из направлений является изучение ассоциаций полиморфных локусов генов, вовлеченных в патогенез заболевания.

Ген рецептора эстрогена — *ERα* локализован на хромосоме 6q25.1. Наиболее изученный полиморфизм данного гена

представляет собой однонуклеотидную замену тимина на цитозин (Т397С) в первом интроне гена и замену аденина на гуанин (А351G) в интронной области гена *ERα*. Известно, что эстрогеновые рецепторы необходимы для реализации действия эстрогенов. Нарушения в гене *ERα* могут приводить к изменениям гормоночувствительности клеток и даже к ее утрате. В работе японских авторов показано, что полиморфизм интронной области гена *ERα* (PvuII) ассоциирован с риском развития ЛМ и эндометриоза [15].

Ген рецептора прогестерона — *PGR* картирован на хромосоме 11q22. Наличие аллеля с *Alu*-инсерцией размером 306 п. о. в интроне 7 может способствовать появлению неполноценных форм прогестероновых рецепторов с измененными свойствами лиганд- и гормон-связывающих областей, что выражается в изменении действия прогестерона в тканях [16]. Данный полиморфизм приводит к избыточному образованию В-изоформы рецептора, которая является более мощным фактором транскрипции [7]. Данные литературы свидетельствуют о снижении риска развития рака груди у женщин, в возрасте 50 лет, несущих, по крайней мере, один аллель с *Alu*-инсерцией [11]. В работах, посвященных изучению полиморфизма гена *PGR* у женщин с ЛМ, не выявлено ассоциации аллеля с *Alu*-инсерцией и развитием заболевания [17].

В настоящее время не существует препаратов для радикального лечения ЛМ, а традиционные схемы гормонального лечения направлены на устранение клинических проявлений заболевания. Нередко, особенно при поздней диагностике, консервативное лечение заболевания оказывается неэффективным. Оперативное лечение ЛМ в настоящее время остается основным методом лечения. В связи с тем, что заболевание встречается в основном у женщин репродуктивного возраста, планирующих реализацию репродуктивной функции, приоритетным направлением в терапии ЛМ стали органосохраняющие операции. В то же время, при условии ранней диагностики, своевременная терапия может отодвинуть сроки или уменьшить объем последующего хирургического вмешательства. Необходимость разработки оптимальных методов диагностики и лечения ЛМ предполагает поиск генов-кандидатов и уточнение роли их полиморфных вариантов в формировании и развитии ЛМ.

Целью данной работы явилось изучение частоты полиморфных вариантов генов рецепторов эстрогена и прогестерона у больных с ЛМ и анализ их возможной ассоциации с клиническими проявлениями гиперпластических

процессов органов репродуктивной системы женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа была выполнена на образцах ДНК, выделенных из лейкоцитов периферической крови. Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови проводили в соответствии с методикой, приведенной в руководстве Sambrook et al. с некоторыми модификациями [18].

Основная группа: 54 женщины с ЛМ в возрасте от 27 лет до 66 лет (средний возраст $40,0 \pm 5,36$ лет). Длительность заболевания ЛМ к моменту операции составила в среднем 6,3 (от 8 лет до 1 года). Показания к оперативному лечению: быстрый рост ЛМ, планирование беременности, бесплодие, наличие сочетанной патологии яичников, рецидив заболевания, синдром хронических тазовых болей. Проведенное обследование включало в себя клиничко-анамнестическое обследование, ультразвуковое исследование органов малого таза, гистологическое исследование операционного материала, таким образом, диагноз во всех случаях верифицирован морфологически. Возраст менархе в основной группе колебался от 11 до 16 лет, в среднем $13,05 \pm 0,55$. У 47 обследованных женщин менструальный цикл на момент оперативного лечения был регулярный (от 26 до 32 дней), 8 отмечали нарушения менструального цикла: межменструальные кровотечения — 1, альгоменорея — 2; гиперполименоррея — 5 женщин (у всех женщин с гиперполименорреей имелась множественная ЛМ). Бесплодие отмечено у 19 женщин, из них первичное — у 6, вторичное — у 13 женщин. Роды в анамнезе отмечали 32 женщины. Беременность и роды у 18 женщин протекали до выявления заболеваний, у 7 — на фоне диагностированной ЛМ, в двух случаях — после консервативной миомэктомии. У двух женщин с диагнозом субмукозная миома матки произошло самопроизвольное прерывание беременности на сроке до 12 недель. Внематочная беременность диагностирована у 2 женщин с интрамурально-субмукозной локализацией миоматозных узлов.

Экстирпация и надвлагалищная ампутация матки были выполнены у 12 больных, что составило 22%, у остальных проводилась консервативная миомэктомия. Множественная ЛМ выявлена у 16 женщин, что составило 30%. Наиболее часто встречалась субсерозная форма заболевания $72,2 \pm 0,1$ %. С учетом результатов гистологического исследования послеоперационного материала выявлено сочетание ЛМ и аденомиоза у 7 женщин; сочетание ЛМ с наружным генитальным эндометриозом — у 9 женщин.

В группу популяционного контроля вошли 103 женщины — популяционная выборка женщин одной расы, место рождения и проживания которых ограничивались одним регионом. Средний возраст — 36,54±3,64 лет (от 22 до 50 лет).

Критериями включения в группу популяционного контроля для настоящего исследования стали:

- 1) возраст — старше 18 лет;
- 2) пол — женский;
- 3) раса — европеоидная;
- 4) регион проживания — северо-запад России;
- 5) добровольное участие в исследовании.

Методом полимеразной цепной реакции исследованы частоты генотипов и аллелей генов *ERα* и *PGR* у 54 больных с ЛМ и у 103 человек из популяционной выборки. Смесь для амплификации объемом 25 мкл включала 15 нМ каждого праймера, 67 мМ трис-НСl, рН 8,8, 16,6 мМ сульфата аммония, 6,7 мМ MgCl₂, 6,7 мкМ ЭДТА, 10 мМ меркаптоэтанол, 170 мкг BSA, 1,0 мМ каждого dNTP и 1U Taq-ДНК-полимеразы (производства «Бион», Москва). Для амплификации фрагментов гена *ERα* и *PGR* использовали следующие условия ПЦР: после денатурации (94 °С, 7 мин.) проводили 30 циклов амплификации в режиме: 94 °С — 40 с; 55 °С — 40 с; 72 °С — 1 мин. Последовательности олигонуклеотидов для *ERα*: F-CTC AAA CTA CAG GGC TTA AAC; R-GGT GTT GCC TAT TAT ATT AAC CTT, *PGR*: F-GCCTCTAAAATGAAAGGCAGAAAGC; R-GTATTTTCTTGCTAAATGTCTG. Продукты амплификации анализировали в 7,5% полиакриламидном геле с последующей окраской этидиумбромидом и визуализацией в УФ свете. Для идентификации аллелей гена *ERα* проводили расщепление полученного ПЦР продукта рестриктазами PvuII и XbaI, продукты рестрикции подвергали электрофорезу в 7,5% полиакриламидном геле и после окраски этидиумбромидом анализировали в проходящем УФ свете. Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы “GraphPad InStat, версия 3.05,32”. При сравнении отдельных частот генотипов использовали критерий Фишера, при групповом сравнении — стандартный критерий χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящей работе проведен анализ ассоциации ЛМ с аллельными вариантами генов рецепторов эстрогена (*ERα*) и прогестерона (*PGR*). Результаты представлены в таблице 1. Появление рестрикционного полиморфизма XbaI обусловлено заменой аденина на гуанин

в интронной области гена *ERα* (dbSNP rs9340799, IVS1–351A>G). В литературе нормальный аллель A гена *ERα* обозначается как «x», а его полиморфный аллель G как — «X» [9].

Появление дополнительного сайта для эндонуклеазы рестрикции PvuII происходит в результате однонуклеотидной замены тимина на цитозин (dbSNP rs2234693, IVS1–397T>C). Аллель *T обозначается *p, а *C — *P.

Сравнительный анализ частот аллелей гена *ERα* (XbaI-полиморфизм и PvuII-полиморфизм) в группе женщин с ЛМ и в контрольной группе не выявил статистически значимых различий ($p > 0,05$) (табл. 1).

Распределение частот генотипов по полиморфизму XbaI и полиморфизму PvuII гена *ERα* представлено в таблице 2. Сравнительный анализ распределения частот генотипов в группе женщин с ЛМ и в популяционной выборке также не выявил статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Таблица 1

Частоты аллелей генов *ERα* и *PGR* у женщин с ЛМ и в популяционной выборке

Ген	Аллель	Миома		Контроль	
		N	h±Sh (%)	N	h±Sh (%)
<i>ERα</i> (XbaI)	X	78	72±4,3	135	65,5±3,3
	x	30	28±4,3	71	34,5±3,3
Всего		108	100	206	100
<i>ERα</i> (PvuII)	P	63	58±4,8	102	49,5±3,5
	p	45	42±4,8	104	50,5±3,5
Всего		108	100	206	100
<i>PGR</i>	T1	84	81±3,8	174	84,5±2,5
	T2	20	19±3,8	32	15,5±2,5
Всего		108	100	206	100

Таблица 2

Распределение генотипов по генам *ERα* и *PR* у женщин с миомой матки и в популяционной выборке

Ген	Генотип	Миома		Контроль	
		N	h±Sh (%)	N	h±Sh (%)
<i>ERα</i> (XbaI)	xx	3	6±3,2	10	10±3,0
	XX	27	50±6,8	42	41±4,9
	Xx	24	44±6,8	51	49±4,9
Всего		54	100	103	100
<i>ERα</i> (PvuII)	pp	10	19±5,3	27	26±4,3
	PP	19	35±6,5	26	25±4,3
	Pp	25	46±6,8	50	49±4,9
Всего		54	100	103	100
<i>PGR</i>	T1/T1	35	65±6,5	72	70±4,5
	T1/T2	18	33±6,4	30	29±4,5
	T2/T2	1	2±1,9	1	1±1,0
Всего		54	100	103	100

На рисунке 1 представлены результаты анализа частот сочетанных генотипов по полиморфным сайтам рестрикции XbaI и PvuII. Ни в одной из групп не были идентифицированы генотипы XxPP, xxPP и xxPp. Распределение частот генотипов достоверно не различалось в исследованных группах ($p > 0,05$). Однако можно отметить, что наблюдается некоторое увеличение частоты «мутантного» генотипа XXPP в группе женщин с ЛМ (35%) по сравнению с популяционной выборкой (25%).

Проведен анализ ассоциации Alu-инсерционного полиморфизма гена прогестеронового рецептора (PGR) с ЛМ. Полиморфный вариант гена прогестеронового рецептора, содержащего Alu-инсерцию в интроне G, размером 306 п.о. получил название *Progins* (аллель T2) [7]. Частота полиморфных аллелей гена рецептора прогестерона в двух исследуемых группах достоверно не отличалась ($p > 0,05$) (табл. 1). Сравнительный анализ не выявил статистически значимых отличий частот генотипов T1/T1, T1/T2 и T2/T2 гена PGR в группе женщин с ЛМ и в популяционной выборке ($p > 0,05$) (табл. 2).

В таблице 3 представлены результаты анализа распределения частот генотипов по Alu-инсерционному полиморфизму гена рецептора прогестерона у женщин с ЛМ и в контрольной группе, имеющих «мутантный» генотип XXPP по полиморфным локусам XbaI и PvuII гена рецептора эстрогена. Мы не выявили достоверных отличий по данному показателю ($p > 0,05$). Однако частота генотипов T2/T2 и T1/T2, несущих Alu-инсерцию составила в группе женщин с ЛМ 26%, и была значительно выше таковой в популяционной выборке (12%).

ОБСУЖДЕНИЕ

К настоящему времени в гене *ERα* идентифицировано несколько полиморфных локусов, из которых наиболее изучены полиморфизм по сайтам рестрикции PvuII и XbaI. На сегодняшний день остается открытым вопрос о том, как эти полиморфные варианты, локализованные в интроне, влияют на функцию белка. Тем не менее, отдельные исследования свидетельствуют о функциональной значимости этих аллелей [10]. Нарушение баланса эстрогенов и прогестерона при различных формах овариальной недостаточности, а также дисбаланс соотношения эстрогеновых и прогестероновых рецепторов создают условия для развития гиперпластических процессов в гормонально-зависимых тканях. Процесс гипертрофии гладкомышечных клеток (ГМК), аналогичный процессу их гипертрофии во время беременности, может возникать только при соче-

Таблица 3

Распределение генотипов по гену рецептора прогестерона PGR у женщин, имеющих «мутантный» XXPP генотип по гену рецептора эстрогена ERα

Генотип	Миома		Контроль	
	N	h±Sh (%)	N	h±Sh (%)
T1/T1	14	74±10	23	88±6
T1/T2	4	21±9	3	12±6
T2/T2	1	5±5	0	0
Всего	19	100	26	100

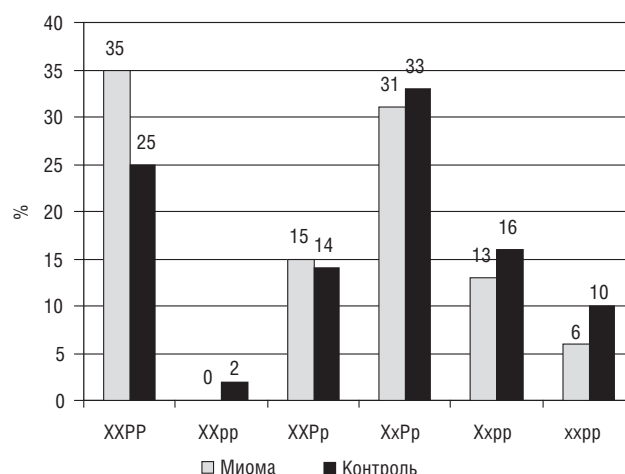


Рис. 1. Распределение генотипов по полиморфным сайтам PvuII и XbaI гена рецептора эстрогена у женщин с ЛМ и в популяционной выборке

танном воздействии сравнительно высоких концентраций эстрадиола и прогестерона. Высокий митотический индекс в клетках ЛМ в лютеиновую фазу менструального цикла подтверждает значительную этиопатогенетическую роль прогестерона в развитии заболевания. Сведения о балансе рецепторов эстрогена и прогестерона в ЛМ и в интактном миометрии противоречивы. По данным Sadan et al., содержание рецепторов эстрогена в миоме и нормальном миометрии достоверно не отличается, тогда как содержание прогестероновых рецепторов выше, чем в обычном миометрии [12]. В другом исследовании не показано достоверных отличий в содержании рецепторов прогестерона и эстрогенов в ткани ЛМ и интактном миометрии [3]. На основании многочисленных исследований обнаружено, что миометрий у женщин с ЛМ, в большей степени реагирует на колебания уровня половых гормонов; эстрадиол индуцирует образование сначала своих рецепторов, а подъем уровня прогестерона в крови приводит к снижению как рецепторов эстрогенов, так и рецепторов прогестерона.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов по полиморфным сайтам

RvuII и XbaI гена *ERα* и *Alu*-инсерционному полиморфизму гена *PGR* в группе женщин с ЛМ и группе контроля не выявил статистически значимых различий ($p > 0,05$). Хотя наблюдалась тенденция к снижению частоты гомозигот по нормальному генотипу pp (RvuII-полиморфизм) у больных (19%) по сравнению с группой контроля (26%) и повышению частоты гомозигот по «мутантному» аллелю *P 35% и 25%, соответственно. Такая же тенденция прослеживается и при анализе генотипов по полиморфизму XbaI. Частота гомозигот по нормальному аллелю *x у женщин с ЛМ соответствовала 6%, тогда как в популяционной выборке — 10%, и гомозигот по «мутантному» аллелю *X — 50% и 42%, соответственно.

В настоящее время полиморфные сайты RvuII и XbaI гена *ERα* активно изучаются в связи с другими заболеваниями женской репродуктивной системы и опухолей. Показано, что носители PP генотипа имеют более высокую минеральную плотность кости, чем индивидуумы с генотипом Pp и pp [10]. Эти сведения указывают на то, что локальное действие эстрогенов более сильное у гомозигот по *P-аллелю, чем у гетерозигот или гомозигот по *p-аллелю. Клеточные линии миометрия, с генотипом PP демонстрировали усиленный пролиферативный ответ на действие эстрогенов *in vitro* по сравнению с линиями с генотипом pp [13]. Выявлена так же ассоциация полиморфизма гена *ERα* с другими эстроген-зависимыми заболеваниями, включая эндометриоз, аденомиоз, ЛМ и т. д. [15]. Данные об ассоциации полиморфного локуса RvuII гена *ERα* с ЛМ немногочисленными и неоднозначны [4]. Показано, что наличие аллеля *P гена *ERα* является фактором риска развития миомы, эндометриоза и аденомиоза в японской популяции и миомы матки у афро-американок [15; 13]. Massart F. et al. не выявили достоверных различий в распределении частот генотипов как RvuII, так и XbaI полиморфизмов гена *ERα* у итальянских женщин с ЛМ и без нее [8]. Тогда как Hsieh Y.-Y. et al. показали, что наличие «мутантных» генотипов/аллелей RvuII и XbaI повышает риск развития эндометриоза и ЛМ [17]. В этой же работе делается вывод, что *Alu*-инсерционный полиморфизм гена *PGR*, ассоциирован с гиперпролактинемией, но не с ЛМ.

Нами не выявлена ассоциация изученных полиморфных локусов генов рецепторов эстрогена и прогестерона с ЛМ. Однако отмечена тенденция к увеличению частоты носительства «мутантных» аллелей и генотипов по исследуемым генам у женщин с миомой по сравнению с женщинами из популяционной выборки. Возможно, дальнейшие генетические исследования позволят уточнить данные тенденции. Поиск новых

генов-кандидатов, ассоциированных с ЛМ, будет способствовать внедрению методов молекулярно-генетической диагностики в профилактику и лечение гиперпластических процессов женского репродуктивного тракта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антропова Е. Ю., Тухватуллина Л. М. Эмболизация маточных артерий в лечении больных миомой матки // Трудный пациент. — 2006. — № 9. — С. 33–35.
2. Вихляева Е. М. Молекулярно-генетические детерминанты опухолевого роста и обоснование современной стратегии при лейомиоме матки // Вопросы онкологии. — 2001. — Т. 47, № 2–3. — С. 215–216.
3. Иммуногистохимические особенности экспрессии сигнальных молекул в миометрии и эндометрии больных с сочетанными гиперпластическими процессами матки / Смирнова М. Ю. [и др.] // Науч. ведомости Белгородск. гос. ун-та. Сер. Медицина. Фармация. — 2011. — Вып. 13/1, Т. 4, № 99. — С. 11–16.
4. Современные представления о молекулярно-генетических основах миомы матки / Егорова О. В. [и др.] // Медицинская генетика. — 2007. — Т. 6, № 9. — С. 11–16.
5. Шилев А. Ю. Лейомиома матки // Гинекология. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 65–70.
6. A novel selective progesterone receptor modulator asoprisnil (J867) inhibits proliferation and induces apoptosis in cultured human uterine leiomyoma cells in the absence of comparable effects on myometrial cells / Chen W. [et al.] // Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 1, № 4. — P. 1296–1304.
7. Activation of the Src/p21ras/Erk pathway by progesterone receptor via cross-talk with estrogen / Migliaccio A. [et al.] // EMBO J. — 1998. — Vol. 17. — P. 2008–2018.
8. Analysis of estrogen receptor (ERalpha and ERbeta) and progesterone receptor (PR) polymorphisms in uterine leiomyomas / Massart F. [et al.] // Med. Sci. Monit. — 2003. — Vol. 9, № 1. — P. 25–30.
9. Association of 5' estrogen receptor alpha gene polymorphisms with bone mineral density, vertebral bone area and fracture risk / van Meurs J. B. [et al.] // Hum. Mol. Genet. — 2003. — Vol. 12, № 14. — P. 1745–1754.
10. Association of bone mineral density with polymorphism of the estrogen receptor gene / Kobayashi S. [et al.] // J. Bone Miner. Res. — 1996. — Vol. 11. — P. 306–311.
11. BRCA2 mutations in primary breast and ovarian cancers / Lancaster J. M. [et al.] // Nature Genetics. — 1996. — Vol. 13. — P. 238–240.
12. Endocrine profile associated with estrogen and progesterone receptors in leiomyoma and normal myometrium / Sadan O. [et al.] // Gynecol. Endocrinol. — 1990. — Vol. 4. — P. 133–142.
13. Estrogen metabolite 2-methoxyestradiol induces apoptosis and inhibits cell proliferation and collagen production in rat and human leiomyoma cells: a potential medicinal treatment for uterine fibroids / Salama S. A. [et al.] // J. Soc. Gynecol. Investig. — 2006. — Vol. 13, № 8. — P. 542–550.

14. *Flake G. P., Andersen J., Dixon D.* Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review // *Environ. Health. Perspect.* — 2003. — Vol. 111. — P. 1037–1054.
15. Oestrogen receptor-alfa gene polymorphism is associated with endometriosis, adenomyosis and leiomyomata / Kitawaki J. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2001. — Vol. 16. — P. 51–55.
16. Ovarian carcinoma-associated TaqI restriction fragment length polymorphism in intron G of the progesterone receptor gene is due to an Alu sequence insertion / Rowe S. M. [et al.] // *Cancer Res.* — 1995. — Vol. 55. — P. 2743–2745.
17. PROGINS Alu sequence insertion is associated with hyperprolactinaemia but not leiomyoma susceptibility / Hsieh Y. Y. [et al.] // *Clin. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 62, № 4. — P. 492–497.
18. *Sambrook J., Fritsch E. F., Maniatis T.* Molecular cloning. A laboratory manual. — New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001. — P. 1–245.

FEATURES OF THE GENE POLYMORPHISM OF ESTROGEN AND PROGESTERONE RECEPTORS IN WOMEN WITH UTERINE LEIOMYOMA

Osinovskaya N. S., Ivaschenko T. E., Dzhemlikhanova L. Kh., Baranov V. S., Tkachenko A. N., Sultanov I. Y.

■ **Summary:** Uterine Leiomyoma (Leiomyoma) (LM) — benign and most common (incidence 20–45%) hormone-dependent tumors of female genital organs. Comparative analysis of frequencies of polymorphic variants of genes of estrogen receptor (ER α) and progesterone receptor (PGR) in patients with LM and the population samples was conducted in this work. Also it was investigated their association with clinical manifestation of hyperplastic processes of the female reproductive system. It was founded that the development of LM are not associated with individual polymorphic variants of genes of estrogen receptor and progesterone receptor. This fact does not include their participation in the development of proliferative and hyperplastic processes of the myometrium.

■ **Key words:** leiomyoma; hormone receptors; estrogen, progesterone; ER α ; PGR.

■ Адреса авторов для переписки

Осиновская Наталья Сергеевна — к. б. н., научный сотрудник лаборатории пренатальной диагностики врожденных и наследственных болезней. ФГБУ «НИИАГ им. Д.О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: natosinovskaya@mail.ru.

Иващенко Татьяна Эдуардовна — д. б. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории пренатальной диагностики врожденных и наследственных болезней. ФГБУ «НИИАГ им. Д.О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Джемликханова Ляйля Харрьасовна — к. м. н., доцент. Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет, Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.

Баранов Владислав Сергеевич — заведующий лабораторией пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний человека, член-корр. РАМН, з. д. н., д. м. н., проф., ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Ткаченко Антонина Николаевна — студентка. Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.

Султанов Искендер Юрьевич — лаборант лаборатории пренатальной диагностики врожденных и наследственных болезней. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Osinovskaya Natalya Sergeevna — Ph.D, senior research fellow of the laboratory of prenatal diagnostics of congenial and hereditary diseases. Ott's Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3.
E-mail: natosinovskaya@mail.ru.

Ivaschenko Tatyana Eduardovna — Dr. Sci, Prof., Leading Researcher of the laboratory of prenatal diagnostics of congenial and hereditary diseases. Ott's Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3.

Dzhemlikhanova Lyailya Kharryasovna — MD, PhD, associate professor. St. Petersburg State University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. 199034, Russia, St. Petersburg, Universitetskaya nab., 7/9.

Baranov Vladislav Sergeevich — head of lab. for Prenatal Diagnosis, PhD, prof. D. O. Ott's Institute of Obstetrics and Gynecology. 199034 Saint-Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.

Tkachenko Antonina Nicolaevna — student (6-th cours). St. Petersburg State University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. 199034, Russia, St. Petersburg, Universitetskaya nab., 7/9.

Sultanov Iskender Yuryevich — assistant of laboratory of prenatal diagnostics of congenial and hereditary diseases. Ott's Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3.