



МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ РОСТА ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ

© Ю.С. Анциферова, Д.Н. Воронин, Н.Ю. Сотникова, А.И. Малышкина

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Для цитирования: Анциферова Ю.С., Воронин Д.Н., Сотникова Н.Ю., и др. Молекулярные механизмы регуляции роста лейомиомы матки // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 4. – С. 7–13. doi: 10.17816/JOWD6647-13

Поступила в редакцию: 10.05.2017

Принята к печати: 23.06.2017

■ **Актуальность.** Для уточнения молекулярных механизмов, регулирующих рост и пролиферацию клеток лейомиомы матки, особый интерес представляет изучение особенностей функционирования изоформ PR-A и PR-B рецептора прогестерона, а также киназ PI3K/Akt и MAPK, через которые в клетки проводятся сигналы от половых стероидных гормонов и факторов роста. **Цель работы:** оценить характер экспрессии изоформ мРНК PR-A и PR-B рецептора прогестерона в миоматозных узлах различного размера и с различным уровнем интенсивности клеточной пролиферации, а также установить взаимосвязь между особенностями синтеза PR-A и PR-B и активацией PI3K/Akt- и MAPK-сигналинга в ткани опухоли. **Материалы и методы.** Было проведено определение экспрессии мРНК PR-A, PR-B, Akt, PTEN, ERK и Ki67 в миометрии и миоматозных узлах 29 пациенток с лейомиомой матки методом RT-PCR. **Результаты.** Установлено, что в целом в миоматозных узлах была повышена экспрессия мРНК PR-A, PTEN и ERK по сравнению с миометрием. Отличительной особенностью ткани миоматозных узлов малых размеров и лейомиом с низкой пролиферативной активностью являлись максимально высокие показатели синтеза PR-A-изоформы рецептора прогестерона. В миоматозных узлах больших размеров и в пролиферирующих Ki67⁺-лейомиомах была значительно усилена экспрессия мРНК ERK. **Заключение.** В механизмах, регулирующих рост лейомиомы матки, важную роль играет активация PR-A-изоформы рецептора прогестерона и MAPK/ERK-сигнального пути при угнетении активности PI3K/Akt-сигналинга за счет высокого уровня синтеза PTEN.

■ **Ключевые слова:** лейомиома матки; рост; пролиферация; изоформы PR-A и PR-B рецептора прогестерона; PTEN; киназы PI3K/Akt; MAPK/ERK.

MOLECULAR MECHANISMS OF REGULATION OF UTERINE LEIOMYOMA GROWTH

© Yu.S. Antsiferova, V.N. Voronin, N.Yu. Sotnikova, A.I. Malysheva

Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named V.N. Gorodkov

For citation: Antsiferova YuS, Voronin VN, Sotnikova NYu, et al. Molecular mechanisms of regulation of uterine leiomyoma growth. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(4):7-13. doi: 10.17816/JOWD6647-13

Received: 10.05.2017

Accepted: 23.06.2017

■ **Background:** to elucidate the molecular mechanisms, regulating growth and proliferation of leiomyoma cells, the estimation of the activity of PR-A and PR-B isoforms of progesterone receptor and PI3K/Akt and MAPK kinases, participating in signal transduction from sex steroids and growth factors, has the special interest. **Aim of the work:** to investigate the character of the expression of mRNAs of PR-A and PR-B isoforms of progesterone receptor in leiomyomas of different size and different intensity of cellular proliferation, and to elucidate the relationship between the PR-A and PR-B synthesis and activation of PI3K/Akt and MAPK signaling pathways in tumour tissue. **Materials and Methods.** The examination of the PR-A, PR-B, Akt, PTEN, ERK and Ki67 mRNAs expression in normal myometrium and leiomyoma tissues of 29 women with uterine leiomyoma was performed using RP-PCR. **Results.** It was found that in general the leiomyoma tissue was characterized by the high level of PR-A, PTEN and ERK mRNAs expression comparing to the miometrium. Distinctive

characteristic of the small leiomyomas and leiomyomas with low proliferative activity was the highest synthesis of PR-A isoform of progesterone receptor. In large leiomyomas and in proliferating Ki67⁺ leiomyomas the significant increase of ERK mRNA expression was seen. **Conclusion.** Activation of the PR-A isoform of progesterone receptor and MAPK/ERK signaling pathway associated with the inhibition of PI3K/Akt signaling due to high synthesis of PTEN plays the important role in mechanisms, regulating leiomyoma growth.

■ **Keywords:** uterine leiomyoma, growth; proliferation; PR-A and PR-B isoforms of progesterone receptor; PTEN; PI3K/Akt and MAPK/ERK kinases.

Введение

Лейомиома матки относится к наиболее распространенным гинекологическим заболеваниям, частота ее встречаемости среди пациенток репродуктивного возраста, по данным разных авторов, составляет от 40 до 80 % [1, 2]. Лейомиома развивается предположительно в результате трансформации клеток миометрия и состоит из гладкомышечных клеток и большого количества внеклеточного матрикса [3]. Существует гипотеза, что эта опухоль является моноклональной по происхождению и развивается из одной гладкомышечной клетки миометрия в результате соматических мутаций [3]. Рост уже сформировавшегося миоматозного узла, по мнению большинства авторов, обусловлен воздействием половых стероидных гормонов и факторов роста [3, 4]. Ранее считалось, что основным митогенным фактором, участвующим в росте миомы матки, выступают эстрогены [4]. Однако в последние годы была показана важная роль прогестерона и его рецепторов в развитии и росте лейомиомы матки. Так, было установлено, что более высокая митотическая активность в лейомиоме матки наблюдается в секреторную фазу цикла, когда повышается продукция прогестерона [5]. Как известно, действие прогестерона опосредовано его специфическим рецептором, принадлежащим к суперсемейству ядерных рецепторов гормонов. Рецептор прогестерона имеет две основные изоформы — PR-A и PR-B [4]. Полученные к настоящему времени данные не позволяют сделать однозначного вывода о характере экспрессии рецепторов прогестерона в лейомиоме матки, однако рядом авторов было показано, что экспрессия PR-A и PR-B повышена в ткани лейомиомы по сравнению с миометрием [6]. Предполагают, что митогенное действие в миоме половых стероидных гормонов осуществляется опосредованно через активацию различных факторов роста, цитокинов и хемокинов [3], что в конечном счете и приводит к усилению клеточной пролиферации и продукции компонентов внеклеточного

матрикса в ткани опухоли [7]. Как известно, двумя основными сигнальными путями, через которые в клетку проводятся активирующие сигналы от половых стероидных гормонов и факторов роста, являются киназы PI3K/Akt-mTOR и MAPK/ERK [8]. PI3K/Akt-mTOR-сигнальный путь, центральными компонентами которого служат фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), киназы Akt и mTOR, вовлекается в регуляцию апоптоза, усиление клеточного роста и пролиферации [9]. Проведение сигнала через MAPK (митоген-активированной протеинкиназы) с участием ERK (киназы, регулируемой внеклеточным сигналом) способствует выживанию клеток, усилению их пролиферации [9]. Эти сигнальные пути в настоящее время интенсивно изучаются как возможные мишени для создания новых противоопухолевых молекул и селективных ингибиторов, специфически выключающих различные этапы проведения в клетку стимулирующего сигнала [8]. В работах последних лет появились данные, свидетельствующие о вовлечении PI3K/Akt- и MAPK-сигналинга в регуляцию действия эстрогенов, прогестерона и некоторых факторов роста в ткани миомы [4, 10], но особенности их активации в миоматозных узлах при различных клинических вариантах опухоли до конца не установлены. Нет данных о характере продукции в ткани миомы факторов, регулирующих проведение сигнала в клетке. В частности, мало изучены особенности синтеза в миоматозных узлах такого ключевого ингибитора активности PI3K/Akt-сигналинга, как PTEN (фосфатазы и тензин гомолога).

Целью нашего исследования было оценить характер экспрессии мРНК PR-A- и PR-B-изоформ рецептора прогестерона в миоматозных узлах различного размера и с различным уровнем интенсивности клеточной пролиферации, а также установить взаимосвязь между особенностями синтеза PR-A и PR-B и активацией PI3K/Akt- и MAPK-сигналинга в ткани опухоли для уточнения молекулярных механизмов, регулирующих рост лейомиомы матки.

Материалы и методы

Исследования проводились на базе гинекологической клиники ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России. В исследование было включено 29 женщин в возрасте 27–46 лет с лейомиомой матки, которым было проведено оперативное лечение лейомиомы лапароскопическим доступом. В качестве материала для исследований использовались образцы ткани неизмененного миометрия и миоматозных узлов, полученных в ходе операции. Исследования были одобрены локальным этическим комитетом ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России и проводились с информированного согласия пациенток. Из ткани миометрия и миоматозных узлов выделяли тотальную РНК стандартным феноловым методом. Затем РНК переводили в кДНК и в полученных образцах с использованием серии 10-кратных разведений стандартов изучаемых генов определяли количество копий пар нуклеотидов бета-2-микроглобулина («ген домашнего хозяйства»), рецепторов прогестерона А (PR-A) и В (PR-B), PTEN, Akt, ERK и маркера пролиферации Ki67 методом RT-PCR в режиме реального времени. Для количественной оценки уровня экспрессии изучаемых генов проводили нормализацию уровня экспрессии каждого специфического гена относительно уровня экспрессии бета-

2-микроглобулина. Полученные результаты представлены как нормализованное значение копий пар нуклеотидов/1 мкл × 100 для всех изученных генов. При статистической обработке данных рассчитывали нормальности распределения в выборках с использованием критерия Колмогорова – Смирнова и Лиллифорса. Достоверность различий в группах оценивали по непараметрическому критерию Манна – Уитни.

Результаты

Нами было установлено, что в целом в ткани миоматозных узлов была достоверно повышена экспрессия мРНК PR-A, PTEN и ERK по сравнению с показателями неизмененного миометрия ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,05$ соответственно) (табл. 1). При дифференцированном анализе данных в зависимости от размера опухоли было выявлено, что в миоматозных узлах малых размеров (менее 6 см) отмечалось значительное усиление синтеза PR-A-изоформы рецептора прогестерона и PTEN по сравнению с миометрием ($p < 0,05$, $p < 0,01$ соответственно). Отличительной особенностью узлов больших размеров (более 6 см) явились максимально высокие значения экспрессии мРНК ERK, которые превышали аналогичные показатели как в неизмененном миометрии, так и в лейомиоме матки малых размеров ($p < 0,05$ в обоих

Таблица 1

Характеристика экспрессии мРНК генов рецепторов прогестерона и компонентов PI3K/Akt и MAPK-зависимых сигнальных путей в миоматозных узлах различных размеров

Table 1

Characteristic of the mRNAs expression of progesterone receptors genes and components of PI3K/Akt and MAPK pathways in leiomyomas of different sizes

Показатель, нормализованное количество копий пар нуклеотидов × 100	Миометрий (n = 11)	Лейомиома матки (общая группа) (n = 29)	Лейомиома матки малых размеров (n = 11)	Лейомиома матки больших размеров (n = 18)
PR-A	39,37 (31,86–68,55)	115,38 ^x (37,00–234,73)	173,30 ^x (51,38–383,23)	115,38 (42,42–162,88)
PR-B	0,76 (0,67–1,47)	1,52 (0,10–3,21)	2,39 (1,17–2,72)	0,98 (0,14–2,60)
PTEN	19,51 (16,54–26,97)	47,89 ^{xx} (26,70–105,21)	47,89 ^{xx} (27,42–113,16)	54,21 ^x (23,54–102,59)
Akt	2,54 (1,56–3,05)	1,84 (0,99–9,97)	1,23 (0,44–7,81)	2,60 (0,90–7,69)
ERK	0,006 (0,001–0,01)	0,19 ^x (0,007–4,56)	0,0002 (0,00–2,36)	0,89 ^{xy} (0,01–5,41)

Примечание: данные представлены в виде медиан, в скобках указаны соответственно нижняя и верхняя границы 95 % доверительного интервала для медиан; ^x различия по сравнению с миометрием статистически достоверны ($x - p < 0,05$, $xx - p < 0,01$); ^y различия по сравнению миомой матки малых размеров статистически достоверны ($y - p < 0,05$)

Таблица 2

Характеристика экспрессии мРНК генов рецепторов прогестерона и компонентов PI3K/Akt и MAPK-зависимых сигнальных путей в миоматозных узлах с различной интенсивностью пролиферативных процессов

Table 2

Characteristic of the mRNAs expression of progesterone receptors genes and components of PI3K/Akt and MAPK pathways in leiomyomas with different proliferative activity

Показатель, нормализованное количество копий пар нуклеотидов × 100	Миометрий (n = 11)	Ki67 ⁺ -лейомиома матки (n = 15)	Ki67 ⁻ -лейомиома матки (n = 14)
PR-A	39,37 (31,86–68,55)	74,40 (39,71–229,62)	159,01 ^x (48,60–227,89)
PR-B	0,76 (0,67–1,47)	0,13 (0,06–1,14)	1,81 ^{xy} (0,81–2,97)
PTEN	19,51 (16,54–26,97)	53,50 ^x (25,41–98,07)	42,77 ^x (26,05–105,21)
Akt	2,54 (1,56–3,05)	3,36 (1,23–9,98)	3,63 (0,91–7,56)
ERK	0,006 (0,001–0,01)	0,26 ^x (0,000–11,24)	0,16 ^x (0,01–4,56)

Примечание: данные представлены в виде медиан, в скобках указаны соответственно нижняя и верхняя границы 95 % доверительного интервала для медиан; ^x различия по сравнению с миометрием статистически достоверны ($x - p < 0,05$); ^y различия по сравнению Ki67⁺-миомой матки статистически достоверны ($y - p < 0,05$)

случаях) (см. табл. 1). Кроме того, в узлах больших размеров также была усилена экспрессия мРНК PTEN по сравнению с показателями миометрия ($p < 0,05$).

В миоматозных узлах с высоким уровнем пролиферативной активности, оцениваемой по наличию экспрессии в ткани опухоли маркера пролиферации Ki67, мы выявили повышенный уровень экспрессии мРНК PTEN и ERK по сравнению с миометрием ($p < 0,05$ в обоих случаях) (табл. 2). Следует отметить, что для Ki67⁺-миоматозных узлов были характерны минимальные значения экспрессии мРНК PR-A и PR-B. В лейомиомах матки с низким уровнем пролиферации (Ki67-негативных) отмечался повышенный по сравнению с миометрием уровень экспрессии мРНК PR-A и PR-B, PTEN и ERK ($p < 0,05$ во всех случаях). При этом экспрессия мРНК PR-B в этой подгруппе была достоверно повышена по сравнению с таковой в Ki67⁺-миоматозных узлах ($p < 0,05$) (см. табл. 2).

Обсуждение

Таким образом, в целом для миоматозных узлов был характерен высокий уровень экспрессии мРНК PR-A-изоформы рецептора прогестерона. В максимальной степени усиление синтеза PR-A отмечалось нами в миоматозных узлах малых размеров и в Ki67-негативных лейомиомах. Достоверные изменения экспрессии

PR-B-изоформы рецептора прогестерона были выявлены лишь в Ki67-негативных лейомиомах, где было отмечено значительное усиление синтеза PR-B. Известно, что именно PR-B-изоформа рецептора прогестерона действует как активатор генов, ассоциированных с прогестероном, тогда как PR-A функционирует как ингибитор PR-B [11]. Точные механизмы, определяющие различную активность двух изоформ PR, полностью не установлены. Предполагают, что PR-A и PR-B имеют различную конформацию в клетке, что определяет их функциональные различия [11]. Так, PR-A-изоформа не способна эффективно рекрутировать коактиваторы рецепторов прогестерона SRC-1 и GRIP1 [12]. Нами было установлено, что максимально высокий уровень экспрессии PR-A-изоформы отмечался в миоматозных узлах малых размеров и в Ki67-негативных лейомиомах, т. е. при тех клинических вариантах лейомиомы, когда уровень пролиферативной активности опухолевых клеток минимален. Это хорошо согласуется с приведенными выше данными литературы о неспособности PR-A-рецепторов к активации прогестерон-ассоциированных генов, что может определять менее агрессивный тип роста лейомиомы матки в тех случаях, когда синтез PR-A-изоформы в опухоли значительно повышен. Следует отметить, что в узлах больших размеров и в пролиферирующих лейомиомах

усиления синтеза PR-A-изоформы нами не отмечалось. В то же время активации PR-B-рецепторов в миоматозных узлах данного типа мы также не выявили. По-видимому, активный рост клеток лейомиомы матки в большей степени определяется сниженной активностью PR-A-изоформы рецептора прогестерона, а не активацией PR-B-рецепторов. Это предположение подтверждается полученными нами результатами о высоком уровне экспрессии мРНК PR-B в Ki67-негативных миоматозных узлах с низким уровнем пролиферации опухолевых клеток.

Для уточнения механизмов действия прогестерона на клетки лейомиомы мы оценили характер активации в ткани опухоли двух основных сигнальных путей, PI3K/Akt и MAPK/ERK, через которые в клетку проводится сигнал от стероидных гормонов и факторов роста [8]. По нашим данным, в целом в миоматозных узлах был повышен синтез ERK, тогда как изменений активности компонентов PI3K/Akt-сигнального пути мы не отметили ни в одном из изученных типов лейомиомы.

Известно, что PI3K активируется при связывании различных рецепторов тирозинкиназ со своими лигандами, что приводит к фосфорилированию липидов плазматической мембраны, активации mTOR-киназы, протеинов из семейства Bcl-2, гликогеновой киназы синтазы 3 (GSK3) и запуску процессов, контролирующих пролиферацию и выживание клеток [13]. Активация PI3K/Akt-сигнального пути часто ассоциирована с развитием опухолевого роста и резистентностью к противоопухолевой терапии [14]. Важным негативным регулятором активности этого пути является PTEN, фосфатаза двойной специфичности, которая удаляет фосфаты с белковых и липидных субстратов и ингибирует киназный сигнальный каскад по PI3K/Akt-пути, подавляя активность клеточной пролиферации и индуцируя апоптоз [14]. Соматические мутации PTEN, сопровождающиеся снижением его активности, были идентифицированы практически во всех типах человеческих опухолей, особенно опухолях мозга, простаты и эндометрия [15]. По нашим данным, отличительной характеристикой ткани миоматозных узлов является высокий уровень синтеза PTEN, который был отмечен нами при всех изученных типах опухоли. Усиление активности PTEN в ткани лейомиомы матки свидетельствует о высоком уровне проапоптотической активности в миоматозных узлах, что,

по-видимому, определяет доброкачественный характер роста опухоли. Прямым следствием активации PTEN может быть ингибирование проведения внутриклеточного активирующего сигнала в опухолевых клетках лейомиомы матки по PI3K/Akt-пути.

По-видимому, основную роль в регуляции активности клеток лейомиомы матки играет MAPK/ERK-сигнальный путь. MAPK представляют собой серин/треонин-специфические киназы, которые регулируют многие функции клеток, включая пролиферацию, жизнеспособность и апоптоз. К MAP-киназам относятся различные подсемейства киназ, такие как ERK (внеклеточные регулируемые сигналом киназы), JNK (c-Jun N-терминальные киназы) и p38 MAPK [14]. Показано, что в ходе проведения сигнала по MAPK-пути происходит фосфорилирование MEK-протеинов, которые фосфорилируют и активируют ERK [14]. ERK, в свою очередь, активирует различные протеины из семейства AP-1 транскрипционных факторов, такие как c-fos и c-Jun, что ведет к изменению транскрипции различных генов-мишеней в ядре клетки [16]. Показано, что MAPK/ERK-путь участвует и в патофизиологии лейомиомы матки. В литературе есть данные о повышении экспрессии в ткани миомы матки различных сигнальных молекул, вовлекающихся в этот путь, в том числе и ERK, причем этот уровень синтеза этого протеина в ткани опухоли был существенно повышен по сравнению с миометрием [10]. Полученные нами результаты в целом согласуются с имеющимися литературными данными. Но при дифференцированном анализе результатов в зависимости от клинических особенностей лейомиомы мы установили, что характер синтеза ERK в ткани лейомиомы зависел от размера опухоли и уровня экспрессии в ней маркера пролиферации Ki67. Экспрессия мРНК ERK была максимальной в узлах больших размеров и в пролиферирующих Ki67⁺-узлах. Полученные нами результаты позволяют предположить, что усиление роста и пролиферации клеток лейомиомы обусловлено активацией преимущественно MAPK/ERK-сигнального пути.

Таким образом, в механизмах, регулирующих рост лейомиомы матки, важную роль играет PR-A-изоформа рецептора прогестерона, активация MAPK/ERK-сигнального пути и угнетение проведения внутриклеточных сигналов по PI3K/Akt-пути за счет высокого уровня синтеза PTEN.

Выводы

1. В целом для ткани лейомиомы матки характерен высокий уровень синтеза PR-A-изоформы рецептора прогестерона, фактора PTEN, ингибирующего активацию сигнального пути PI3K/Akt, а также повышение экспрессии мРНК ERK, участвующей в активации клеток по MAPK/ERK-пути.
2. В ткани миоматозных узлов малых размеров и в лейомиомах матки с низкой пролиферативной активностью отмечается максимально высокий уровень синтеза PR-A-изоформы рецептора прогестерона, что может определять менее агрессивный характер роста опухоли.
3. Отличительной характеристикой миоматозных узлов больших размеров и пролиферирующих Ki67⁺-лейомиом является значительное повышение экспрессии мРНК ERK, что свидетельствует о важной роли MAPK/ERK-сигнального пути в индукции роста и пролиферации клеток миоматозных узлов.

Дополнительная информация

Информация о конфликте интересов.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с рукописью.

Информация о финансировании. Финансирование исследований осуществлялось Российским фондом фундаментальных исследований в рамках гранта № 15-04-05042.

Информация о вкладе каждого автора.

Ю.С. Анциферова — статистическая обработка данных, анализ данных, написание текста статьи; Д.Н. Воронин — сбор и обработка материала, проведение ПЦР-исследований; Н.Ю. Сотникова — концепция и дизайн исследования, интерпретация данных; А.И. Малышкина — анализ клинических данных, формирование клинических групп наблюдения, интерпретация данных.

Литература

1. Ciarmela P, Islam MS, Reis FM, et al. Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications. *Hum Reprod Update*. 2011;17(6):772-90. doi: 10.1093/humupd/dmr031.
2. Ishikawa H, Ishi K, Serna VA, Kakazu R, et al. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. *Endocrinology*. 2010;151(6):2433-42. doi: 10.1210/en.2009-1225.
3. Chegini N. Proinflammatory and Profibrotic Mediators: Principal effectors of leiomyoma development as a fibrotic disorder. *Semin Reprod Med*. 2010;28(3):180-203. doi: 10.1055/s-0030-1251476.
4. Kim JJ, Sefton EC. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;358(2):223-31. doi: 10.1016/j.mce.2011.05.044.
5. Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I, Iwai T, et al. Immunohistochemical analysis of oestrogen receptors, progesterone receptors and Ki-67 in leiomyoma and myometrium during the menstrual cycle and pregnancy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1991;419(4):309-315.
6. Tsigkou A, Reis FM, Lee MH, Jiang B, et al. Increased progesterone receptor expression in uterine leiomyoma: correlation with age, number of leiomyomas, and clinical symptoms. *Fertil Steril*. 2015;104(1):170-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.04.024.
7. Islam MS, Protic O, Stortoni P, Grechi G, et al. Complex networks of multiple factors in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Fertil Steril*. 2013;100(1):178-193. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.007.
8. Makker A, Goel MM, Das V, Agarwal A. PI3K-Akt-mTOR and MAPK signaling pathways in polycystic ovarian syndrome, uterine leiomyomas and endometriosis: an update. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(3):175-181. doi: 10.3109/09513590.2011.583955.
9. Stivala F, Mazzarino MC, Donia V, Fagone P, et al. Roles of the Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR pathways in controlling growth and sensitivity to therapy-implications for cancer and aging. *AGING*. 2011;3(3):192-222. doi:10.18632/aging.100296.
10. Nierth-Simpson EN, Martin MM, Chiang TC, Melnik LI, et al. Human uterine smooth muscle and leiomyoma cells differ in their rapid 17beta-estradiol signaling: implications for proliferation. *Endocrinology*. 2009;150(5):2436-345. doi: 10.1210/en.2008-0224.
11. Kim JJ, Sefton EC, Bulun SE. Progesterone receptor action in leiomyoma and endometrial cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2009;87:53-85. doi: 10.1016/S1877-1173(09)87002-6.
12. Giangrande PH, Kimbrel EA, Edwards DP, McDonnell DP. The opposing transcriptional activities of the two isoforms of the human progesterone receptor are due to differential cofactor binding. *Mol Cell Biol*. 2000;20(9):3102-3115. doi: 10.1128/MCB.20.9.3102-3115.2000.
13. Borahay MA, Al-Hendy A, Kilic GS, Boehning D. Signaling pathways in leiomyoma: understanding pathobiology and implications for therapy. *Mol Med*. 2015;21:242-56. doi: 10.2119/molmed.2014.00053.
14. Bononi A, Agnoletto C, De Marchi E, Marchi S. Protein kinases and phosphatases in the control of cell fate. *Enzyme Res*. 2011;2011:329098. doi: 10.4061/2011/329098.

15. Keniry M, Parsons R. The role of PTEN signaling perturbations in cancer and in targeted therapy. *Oncogene*. 2008;27(41):5477-85. doi: 10.1038/onc.2008.248.
16. Monje P, Hernández-Losa J, Lyons RJ, et al. Regulation of the transcriptional activity of c-Fos by ERK. A novel role for the prolyl isomerase PIN1. *J Biol Chem*. 2005;280(42):35081-4. doi: 10.1074/jbc.C500353200.

■ **Адреса авторов для переписки** (*Information about the authors*)

Юлия Станиславовна Анциферова — д-р биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия.
E-mail: niimid.immune@mail.ru.

Дмитрий Николаевич Воронин — канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия.

Наталья Юрьевна Сотникова — д-р биол. наук, профессор, зав. лабораторией клинической иммунологии ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия.

Анна Ивановна Малышкина — д-р мед. наук, доцент, директор ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия.

Yulia S. Antsiferova — BD, senior scientific worker of the laboratory of clinical immunology of the “Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named V.N. Gorodkov” of the Health Ministry of Russian Federation, Ivanovo, Russia.
E-mail: niimid.immune@mail.ru.

Dmitry N. Voronin — PhD, scientific worker of the laboratory of clinical immunology of the “Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named V.N. Gorodkov” of the Health Ministry of Russian Federation, Ivanovo, Russia.

Natalya Yu. Sotnikova — MD, professor, head of the laboratory of clinical immunology of the “Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named V.N. Gorodkov” of the Health Ministry of Russian Federation, Ivanovo, Russia.

Anna I. Malyschkina — MD, associate professor, the director of the “Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named V.N. Gorodkov” of the Health Ministry of Russian Federation, Ivanovo, Russia.