

УДК 618.14-006.5

DOI 10.34014/2227-1848-2020-3-112-120

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЧАСТОТЕ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ *ESR1* И *PRG* ПРИ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

И.М. Ордянец, А.А. Куулар, А.А. Ямурзина, Т.А. Базиева

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия

Актуальность проблемы пролиферативных процессов связана с высокой частотой распространения и высоким риском их трансформации в злокачественный процесс. В настоящее время до конца не изучен патогенез гиперплазии эндометрия (ГЭ). Причиной формирования гиперпластического процесса в гормонально-зависимых тканях может быть дисбаланс эстрогенов и прогестерона, а также эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. В настоящее время отсутствуют маркеры, которые могли бы служить объективными предикторами развития ГЭ в направлении трансформации в рак или, наоборот, спонтанной ее регрессии.

Цель исследования. Определить частоту встречаемости полиморфизмов генов *ESR1* и *PRG* у пациенток репродуктивного возраста с различными вариантами гиперплазии эндометрия.

Материалы и методы. Все обследованные женщины (143 чел.) были поделены на три группы: I группу составили 53 пациентки с железистой и железисто-кистозной ГЭ без атипии; II группу – 34 пациентки с атипической гиперплазией эндометрия; III группа стала контрольной. Молекулярно-генетическое исследование локусов проведено методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК. Статистический анализ полученных данных выполнен в программах SAS JMP 11 и Statistica 10.

Результаты. Мутантный аллель CC полиморфизма *RvuII* гена *ESR1* обнаружен у каждой четвертой женщины с железистой гиперплазией эндометрия и у каждой третьей пациентки с атипической гиперплазией эндометрия. Частота встречаемости генотипа GG полиморфизма *XbaI* гена *ESR1* в сравнении с группой контроля не имела статистически значимых различий. Мутантный аллель TT полиморфизма *Val660Leu* гена *PRG* при железистой гиперплазии эндометрия встречался в 1,8 раза чаще, чем в группе контроля. Гомозиготный генотип AA полиморфизма *331G/A* гена *PRG* у женщин с гиперплазией эндометрия выявлен не был.

Выводы. При гиперплазии эндометрия преобладание мутантного аллеля CC полиморфизма *RvuII* C/T гена *ESR1* приводит к снижению чувствительности ERα, а преобладание мутантного аллеля TT полиморфизма *Val660Leu* гена *PRG* – к нарушению чувствительности и снижению скорости биосинтеза прогестероновых рецепторов. Предметом исследований по-прежнему остается концепция этиологии и патогенеза ГЭ у женщин репродуктивного возраста, что требует дальнейшего научного поиска.

**Ключевые слова:** эстрогеновые рецепторы, прогестероновые рецепторы, железистая гиперплазия эндометрия, атипическая гиперплазия эндометрия.

**Введение.** С пролиферативными процессами связывают высокую частоту распространения заболеваний эндометрия и высокий риск трансформации в злокачественный процесс. По данным различных источников, гиперплазия эндометрия (ГЭ) встречается у женщин репродуктивного возраста в 5–55 % случаев [1–3]. Железистая гиперплазия эндометрия диагностируется у 6,1 % женщин в возрасте до 45 лет, атипическая – у 6,6 %. По данным литературы, ГЭ с атипией является предшественником рака эндометрия (РЭ), состав-

ляющего 80 % всех злокачественных заболеваний эндометрия [4, 5]. В 25 % случаев РЭ развивается на фоне доброкачественных изменений эндометрия.

В 30–35 % случаев ГЭ сочетается с миомой матки, в 15–25 % – с аденомиозом [6]. Пик заболеваемости ГЭ приходится на поздний репродуктивный возраст, поэтому актуальность исследования заболевания в репродуктивном возрасте не вызывает сомнений [7]. До 40 % женщин репродуктивного возраста подвергаются хирургическому лечению,

что непосредственно сказывается на их репродуктивной функции [8].

До сих пор патогенез ГЭ до конца не раскрыт, мнения разных авторов на этот счет разделяются. Доказательным является увеличение содержания эстрогенов, в частности эстрадиола, для запуска процессов пролиферации в ткани эндометрия [5]. Некоторые авторы описывают развитие гиперпластических процессов эндометрия как при нормальном двухфазном менструальном цикле, так и при отсутствии каких-либо гормональных нарушений. Последние исследования демонстрируют, что ГЭ без атипии является результатом относительной или абсолютной гиперэстрогении, а ГЭ с атипией представляет собой прогрессирующее моноклональное мутационное повреждение в эпителиальных клетках с независимым от системного гормонального влияния локальным ростом [3]. Также до конца не изучены маркеры прогнозирования развития ГЭ, отсутствуют сведения об эпигенетической регуляции данного процесса [9].

Рецепторы к эстрогенам (ER) и прогестерону (PR) являются внутриклеточными рецепторами стероидных гормонов. Они присутствуют в тканях-мишенях (молочной железы и матки), где принимают участие в механизмах гормональной индукции синтеза матричной РНК, белков, высвобождении цитокинов и факторов роста. Исследование ER и PR используют в диагностике и в прогнозе развития патологических состояний, в частности гиперплазии эндометрия, злокачественных заболеваний тела матки и бесплодия.

Присутствующие внутри клеток ER являются членами ядерных транскрипционных факторов, проявляющих как лигандзависимую, так и лиганднезависимую транскрипционную активность. ER связываются с G-белковыми рецепторами и активируются гормонами эстрогена, особенно 17 $\beta$ -эстрадиолом (E2) [10, 11]. Действия E2 опосредуются в основном двумя подтипами ER, т.е. рецепторами эстрогена - $\alpha$  (ER $\alpha$ ) и - $\beta$  (ER $\beta$ ), которые кодируются соответственно генами *ESR1* и *ESR2*.

При активации рецептора, который транслируется в ядро и связывается с дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК), происходит модуляция транскрипции клеточных генов. Раз-

ные гены, расположенные на разных хромосомах, кодируют рецепторы эстрогена. Например, хромосома 6 указывает на присутствие ER $\alpha$ , в то время как хромосома 14 – на ER $\beta$ . Есть опубликованные экспериментальные исследования, подтверждающие связь развития гормонозависимых опухолей (молочной железы и эндометрия) с особенностями аллельного полиморфизма генов эстрогеновых рецепторов (*ESR1*) и эпигенетическими нарушениями [12, 13].

Известно, что при полиморфизме *PvuII* идет замена нуклеотида тимина на цитозин (T397C) в первом интроне гена, а при полиморфизме *XbaI* – замена аденина на гуанин (A351G) в интронной области гена. Изменения в гене *ESR1* приводят к нарушениям и полной утрате чувствительности рецепторов к гормонам. С полиморфизмом *PvuII* гена *ESR1* повышается риск развития доброкачественной дисплазии молочных желез, миомы матки, эндометриоза и пролапса гениталий [14].

Основным фактором, регулирующим уровень PR в клетках и тканях, является 17 $\beta$ -эстрадиол, связанный с ER, при этом эстрогены контролируют экспрессию PR во всех тканях, их уровень зависит от циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Выделяют две формы рецептора прогестерона: А и В. В определенных условиях форма А может ингибировать активность формы В. Синтез двух форм PR обеспечивается инициацией транскрипции гена *PRG*, которая контролируется двумя промоторами [8]. Ген рецептора прогестерона *PRG* расположен на хромосоме 11q22. Наличие этого полиморфизма приводит к возникновению неполноценных форм PR с нарушением лиганд- и гормонсвязывающих зон, что подтверждается нарушением действия прогестерона в тканях.

Известно, что к замене аминокислот Val660Leu, расположенных в шарнирном участке между лигандсвязывающими доменами рецептора прогестерона и ДНК, приводит полиморфный локус rs1042838 (замена G/T) в 4-м экзоне гена *PRG*. Он играет ключевую роль в димеризации рецепторов, взаимодействии с корепрессорами и связывании лиганд [15].

Нуклеотидный полиморфизм +331G/A, участвующий в увеличении транскрипции

изоформы PR-B, был идентифицирован в промоторной области [16]. Генетические изменения приводят к изменениям функции PR, что обуславливает восприимчивость к раку эндометрия [17, 18].

Причиной формирования гиперпластического процесса в гормонально зависимых тканях может быть нарушение баланса эстрогенов и прогестерона, а также соотношения ERa и PR [14, 19]. На данный момент маркеры развития ГЭ в направлении спонтанной регрессии или, наоборот, прогрессирования в рак не обнаружены [4, 19, 20].

**Цель исследования.** Определить частоту встречаемости полиморфизма генов *ESR1* и *PRG* у пациенток репродуктивного возраста с различными вариантами гиперплазии эндометрия.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 143 пациентки в возрасте от 18 до 49 лет с подтвержденным гистологически диагнозом ГЭ. Критериями исключения явились острые воспалительные заболевания органов малого таза, беременность, злокачественные образования в анамнезе, отказ от участия в исследовании. Пациентки были распределены по группам: I группу составили 53 пациентки с железистой ГЭ без атипии (ЖГЭ), II группу – 34 пациентки с атипической ГЭ (АГЭ), контрольную группу – 56 женщин с аномальными маточными кровотечениями, у которых исключены аденомиоз, миома матки, гиперплазия и рак эндометрия.

Всем пациенткам проводилось молекулярно-генетическое исследование. Для этого было произведено взятие венозной крови из локтевой вены в пробирки с 0,5 М раствора ЭДТА (pH=8,0). С помощью фенольно-хлороформной экстракции в два этапа осуществлялось определение геномной ДНК. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводилась амплификация полиморфных локусов ДНК. Последовательность олигонуклеотидов для гена *ESR1* (*ERa*) представлена как F-CTCAAACACAGGGCTTAAAC,

R-GGTGTTGCCTATTATATTACCCTT;

для гена *PRG* – F-GCC

TCTAAAATGAAAGGC AGAAAGC,

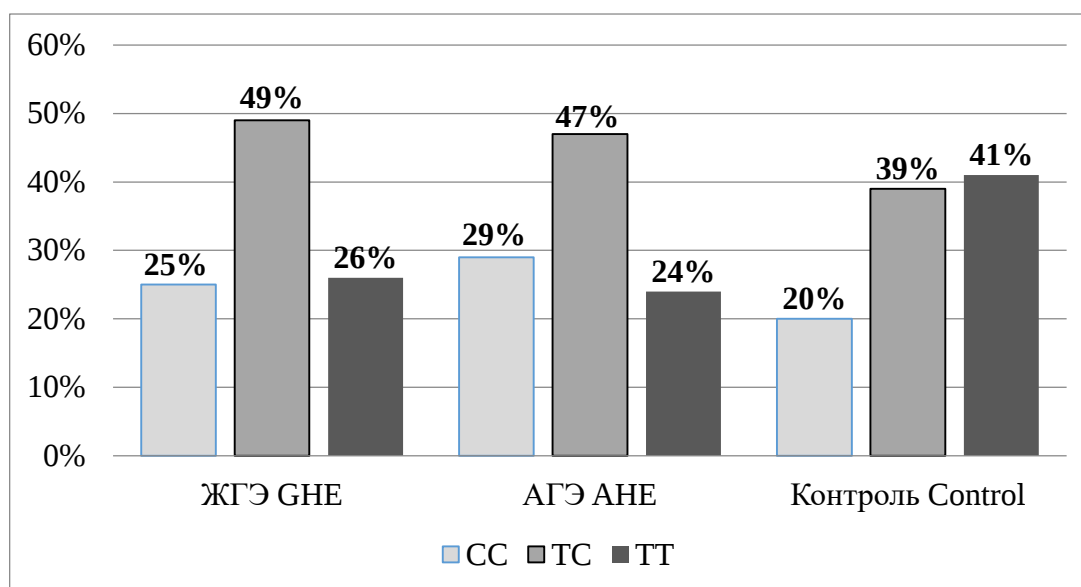
R-GTATTTTCTTGCTAAATGTCTG.

ПЦР осуществлялась на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad) real-time при помощи реактивов ФГУП «ГосНИИ генетика».

Статистический анализ полученных данных выполнялся в программах SAS JMP 11 и Statistica 10. Оценка показателей всех групп проводилась при помощи непараметрического критерия Краскела–Уоллиса по количественной шкале. Для количественных показателей использовались среднее значение и стандартное отклонение в формате  $M \pm S$ . Анализ различий в связанных выборках проводился на основе непараметрического критерия Вилкоксона. В качестве критерия достоверности использовалась величина  $p < 0,05$ . Для определения достоверности непараметрических количественных данных применялся критерий Манна–Уитни. Статистическая значимость для номинальных показателей оценивалась при помощи критерия  $\chi^2$ .

**Результаты и обсуждение.** Обследуемые женщины находились в возрасте от 18 до 49 лет. Средний возраст пациенток контрольной группы составлял  $34,9 \pm 4,5$  года. Средний возраст пациенток с ЖГЭ –  $36,0 \pm 6,3$  года ( $p=0,418$ ), среди них 50,9 % женщин находились в возрастной группе 40–44 лет. Средний возраст пациенток с АГЭ –  $39,9 \pm 5,7$  года ( $p=0,069$ ), из них 47 % женщин имели возраст 35–39 лет, что подтверждает литературные данные о частоте встречаемости ГЭ в различные возрастные периоды [2, 5].

Было установлено, что частота встречаемости гомозиготного мутантного аллеля CC полиморфизма *PvuII* C/T гена *ESR1* в группе с АГЭ в 1,5 раза выше, чем в группе контроля ( $p=0,288$ ) (рис. 1). Гетерозиготный генотип TC был выявлен у каждой второй женщины с ГЭ, однако статистически значимых различий с группой контроля не выявлено ( $p=0,469$ ).

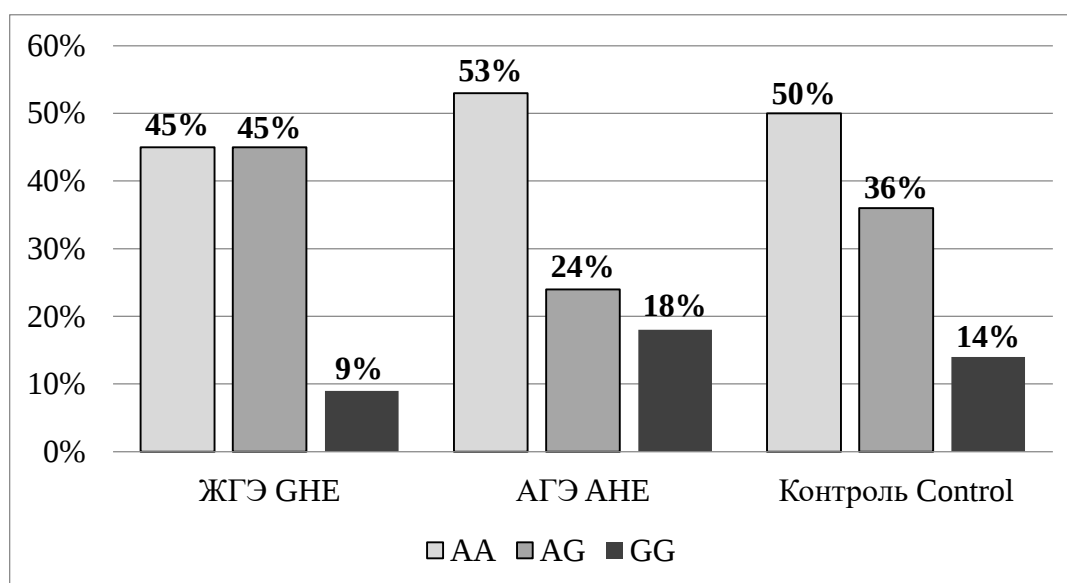


**Рис. 1.** Анализ частоты встречаемости аллелей полиморфизма *PvuII C/T* гена *ESR1* у женщин репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия

**Fig. 1.** Prevalence of *PvuII C/T ESR1* polymorphism in women of reproductive age with endometrial hyperplasia

Полиморфизм *XbaI* гена *ESR1* представляет собой однонуклеотидную замену аденина на гуанин (A351G) в интронной области гена *ESR1*. При изучении частоты встречаемости полиморфизма *XbaI* статистически значимых различий с группой контроля по мутант-

ному аллелю GG выявлено не было ( $p=0,07$ ). Гетерозиготный генотип AG наиболее часто встречался при ЖГЭ, наименее – при АГЭ, статистически значимых различий с группой контроля не получено ( $p=0,226$ ) (рис. 2).

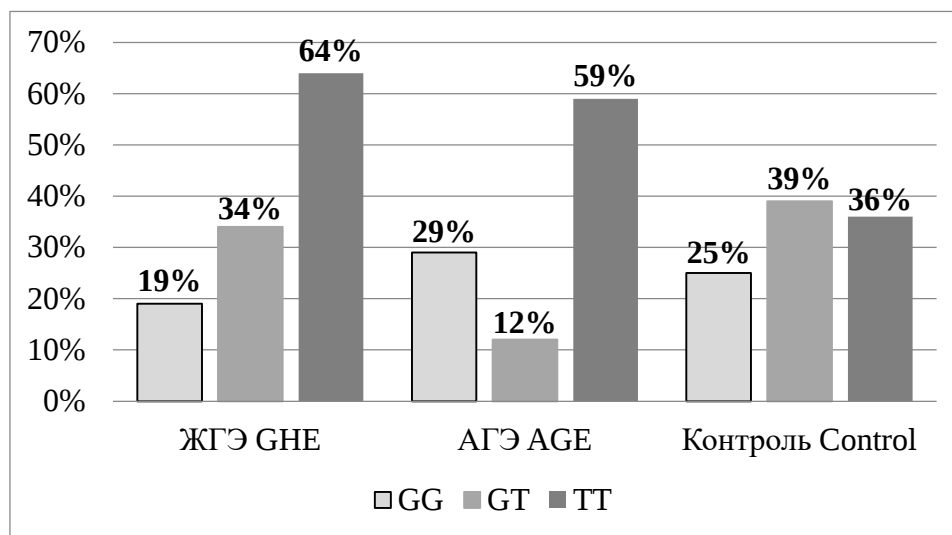


**Рис. 2.** Анализ частоты встречаемости аллелей полиморфизма *XbaI A/G* гена *ESR1* у женщин репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия

**Fig. 2.** Prevalence of *XbaI A/G ESR1* polymorphism in women of reproductive age with endometrial hyperplasia

Среди женщин с ГЭ обнаружена высокая частота встречаемости гетерозиготных (ТС) и гомозиготных (СС) вариантов полиморфизма *PvuII* C/T гена *ESR1* по сравнению с группой

контроля. У каждой пятой женщины с АГЭ встречался мутантный аллель (GG) полиморфизма *XbaI* A/G гена *ESR1*.

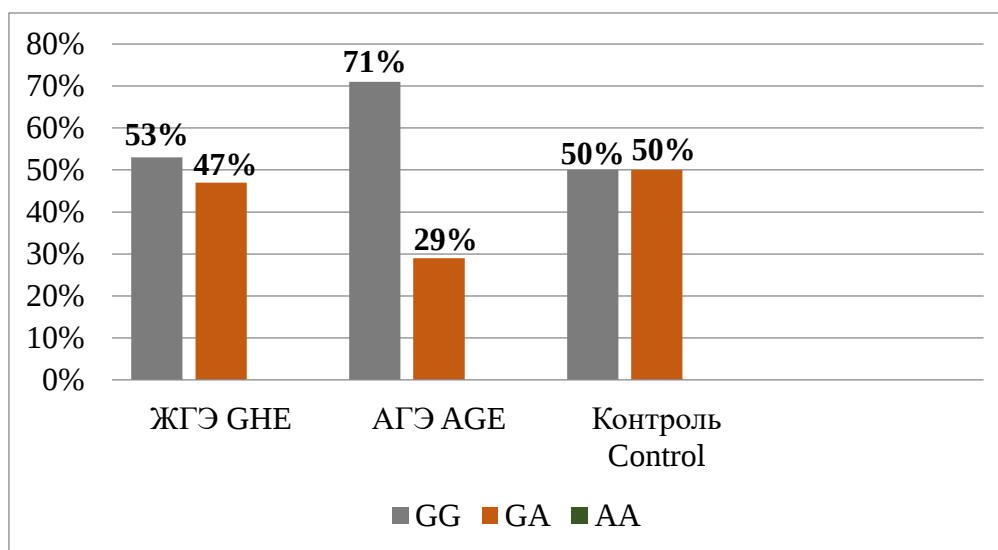


**Рис. 3.** Анализ частоты встречаемости аллелей полиморфизма *Val660Leu* гена *PRG* у женщин репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия

**Fig. 3.** Prevalence of *Val660Leu* PRG polymorphism in women of reproductive age with endometrial hyperplasia

Мутантный генотип ТТ полиморфизма *Val660Leu* гена *PRG* в 1,8 раза чаще наблюдался у женщин с ГЭ, чем в контрольной группе (рис. 3). Наиболее высокая частота встречаемости аллеля ТТ отмечалась в группе

женщин с ЖГЭ – 64,2 % ( $p=0,003$ ). При этом гетерозиготный вариант GT встречался у каждой третьей женщины с ЖГЭ ( $p=0,564$ ) и у лишь у каждой десятой пациентки с АГЭ ( $p=0,005$ ).



**Рис. 4.** Анализ частоты встречаемости аллелей полиморфизма +331G/A гена *PRG* у женщин репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия

**Fig. 4.** Prevalence of +331G/A PRG polymorphism in women of reproductive age with endometrial hyperplasia

Гомозиготный мутантный аллель АА полиморфизма +331G/A гена *PRG* у обследованных пациенток не выявлен, гетерозиготный тип GA данного полиморфизма обнаружен у каждой второй женщины ( $p=0,768$ ) (рис. 4). Полученные данные совпадают с данными литературы [17, 18].

**Заключение.** Мутантный аллель CC полиморфизма *PvuII* гена *ESR1* обнаружен у каждой четвертой женщины с железистой гиперплазией эндометрия и у каждой третьей пациентки с атипической гиперплазией эндометрия. Статистически значимых различий по мутантному генотипу GG полиморфизма *XbaI* гена *ESR1* с группой контроля не выявлено. Частота встречаемости мутантного аллеля TT полиморфизма *Val660Leu* гена *PRG* при железистой гиперплазии эндометрия в 1,8 раза превышала аналогичный показатель в группе контроля. Гомозиготный генотип АА поли-

морфизма +331G/A гена *PRG* у женщин с гиперплазией эндометрия не выявлен.

Таким образом, триггером риска озлокачествления гиперплазии эндометрия может быть наличие полиморфизмов *PvuII* C/T и *XbaI* A/G гена *ESR1*. Под действием PTEN, HIF-1 и пируваткиназы M2 идет влияние на экспрессию гена *ESR1* (*PvuII*), опосредованно регулирующего экспрессию гена *PRG* (*Val660Leu*). Увеличение экспрессии мутантных вариантов полиморфизмов *PvuII* (CC), *XbaI* (GG) гена *ESR1* и мутантного генотипа TT полиморфизма *Val660Leu* гена *PRG* приводит к развитию гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте. Однако предметом исследований по-прежнему остается этиология развития гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста, что требует дальнейшего научного поиска.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Григоренко А.Н., Гордийчук А.Б. Гиперплазия эндометрия: вопросов больше, чем ответов. Репродуктивная эндокринология. 2017; 3 (35): 31–43.
2. Табакман Ю.Ю., Солопова А.Г., Биштави А.Х., Идрисова Л.Э. Гиперплазия эндометрия: спорные вопросы патогенеза и терапии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 3: 5–10.
3. Gallos I.D., Alazzam M., Clark T.J., Faraj R., Rosenthal A., Smith P.P., Gupta J.K. Management of endometrial hyperplasia. Green-top Guideline № 67. RCOG/BSGE Joint Guideline. 2016; 31.
4. Табакман Ю.Ю., Солопова А.Г., Биштави А.Х., Идрисова Л.Э. Предрак эндометрия: определения понятия, тактика. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 10 (2): 32–36.
5. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А., Бабурин Д.В. Клинико-патогенетические особенности гиперпластических процессов эндометрия у женщин перименопаузального возраста. Русский медицинский журнал. 2018; 1 (1): 67–71.
6. Simpson A.N., Feigenberg T., Clarke B.A., Gien L.T., Ismiil N., Laframboise S., Massey C., Ferguson S.E. Fertility sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low-grade endometrial cancer using oral progestin. Gynecologic Oncology. 2014; 133 (2): 229–233.
7. Татарчук Т.Ф., Калугина Л.В., Тутченко Т.Н. Гиперпластические процессы эндометрия: что нового? Репродуктивная эндокринология. 2015; 5 (25): 7–13.
8. Горных О.А., Табакман Ю.Ю., Биштави А.Х., Гоголадзе Х.Т., Чабров А.М., Костин А.Ю. О тактике ведения больных с атипической гиперплазией эндометрия. Проблемы репродукции. 2014; 1: 20–23.
9. Wise M.R., Jordan V. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. American Journal Obstetrics and Gynecology. 2016; 214 (6): 689.
10. Saha T., Makar S., Swetha R., Gutti G., Singh S.K. Estrogen signaling: An emanating therapeutic target for breast cancer treatment. European Journal of Medicinal Chemistry. 2019; 177: 116–143.
11. Machado F.J., Silva R.D., Melo R., G. Correia J.D. Less Exploited GPCRs in Precision Medicine: Targets for Molecular Imaging and Theranostics. Molecules. 2018; 24 (1): 49.
12. Boggess J.F., Kilgore J.E. Uterine cancer. Abeloff's Clinical Oncology. 2014; 5: 1575–1591.
13. Javed Z., Ullah M., Ashfaq H.A., Shah A.H., Shahzad M., Bilal M., Sumrin A., Bashir H., Siddiqi M.H., Sadia H. Role of MicroRNA in Endometrial Carcinoma. Advancements in life sciences. 2016; 4 (1): 8–13.
14. Nyante S.J. Genetic variation in estrogen and progesterone pathway genes and breast cancer risk: an exploration of tumor subtype-specific effects. Cancer Causes Control. 2015; 26: 121–131.

15. Ordi J., Bergeron C., Hardisson D., McCluggage W.G., Hollema H., Felix A., Soslow R.A., Oliva E., Tavassoli F.A., Alvarado-Cabrero I., Wells M., Nogales F.F. Reproducibility of current classifications of endometrial endometrioid glandular proliferations: further evidence supporting a simplified classification. *Histopathology*. 2014; 64: 284–292.
16. Yang C.H., Almomen A., Wee Y.S., Jarboe E., Peterson C.M., Janát-Amsbury M.M. An estrogen-induced endometrial hyperplasia mouse model recapitulating human disease progression and genetic aberrations. *Cancer Medicine*. 2015; 4 (7): 1039–1050.
17. Patel B. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Human Reproduction Update*. 2015; 21 (2): 155–173.
18. Xing-ling Q. No association between the progesterone receptor gene polymorphism (+331G/A) and the risk of breast cancer: an updated meta-analysis. *BMC Medical Genetics*. 2017; 18: 123.
19. Zhang Y., Zhao D., Gong C., Zhang F., He J., Zhang W., Zhao Y., Sun J. Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*. 2015; 13: 208.
20. Бабурин Д.В., Унанян А.Л. Тактика ведения пациенток с атипической гиперплазией эндометрия. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2016; 3 (4): 188–191.

Поступила в редакцию 22.07.2020; принята 01.09.2020.

#### Авторский коллектив

**Ордианц Ирина Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: ordiyantc@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5882-9995>.

**Куулар Анда Алексеевна** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: aida.kuular@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1747-626X>.

**Ямурзина Анастасия Александровна** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: yamurzinanastya@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0774-2715>.

**Базиева Таиса Абурашидовна** – ординатор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: amira\_94\_94@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8140-7261>.

#### Образец цитирования

Ордианц И.М., Куулар А.А., Ямурзина А.А., Базиева Т.А. Современные представления о частоте встречаемости полиморфизма генов *ESR1* и *PRG* при гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2020; 3: 112–120. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-112-120.

### MODERN OUTLOOKS ON PREVALENCE OF *ESR1* AND *PRG* POLYMORPHISM IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

I.M. Ordiyants, A.A. Kuular, A.A. Yamurzina, T.A. Bazieva

Peoples' Friendship University of Russia – RUDN University, Moscow, Russia

*Prevalence of proliferative processes is very high nowadays. Moreover, such processes easily transform into malignant ones. However, pathogenesis of endometrial hyperplasia (EH) is not fully understood. Imbalance of estrogen and progesterone, as well as estrogen and progesterone receptors is the reason for hyperplastic process onset in hormone-dependent tissues. Currently, there are no markers that could serve as objective predictors for EH development. It is unclear, whether EH transforms into cancer or spontaneously improves.*

The purpose of the study is to determine prevalence of ESR1 and PRG polymorphism in women of reproductive age with endometrial hyperplasia.

**Materials and Methods.** Trial subjects (n=143) were divided into three groups: Group 1 consisted of 53 patients with glandular and glandular-cystic EH without atypia; Group 2 contained 34 patients with atypical EH; Group 3 was the control group. Polymerase chain reaction of DNA synthesis was used to conduct molecular and genetic loci study. Statistical analysis of the data obtained was performed with SAS JMP 11 and Statistica 10.

**Results.** Mutant CC-allele of PvuII ESR1 polymorphism was found in every fourth woman with glandular endometrial hyperplasia and in every third patient with atypical endometrial hyperplasia. Prevalence of GG genotype of XbaI ESR1 polymorphism did not have any statistically significant differences in comparison with the control group. Mutant TT-allele of Val660Leu PRG polymorphism in glandular endometrial hyperplasia was 1.8 times more common in experimental groups than in the control one. Homozygous AA-genotype of 331G/A PRG polymorphism was not identified in women with endometrial hyperplasia.

**Conclusion.** In endometrial hyperplasia, prevalence of mutant CC-allele of PvuII C/T ESR1 polymorphism leads to a decrease in ER $\alpha$  sensitivity, whereas prevalence of mutant TT-allele of Val660Leu PRG polymorphism leads to impaired sensitivity and a decrease in the biosynthesis rate of progesterone receptors. EH etiology and pathogenesis in women of reproductive age still remains the subject for future scientific research.

**Keywords:** estrogen receptors, progesterone receptors, glandular endometrial hyperplasia, atypical endometrial hyperplasia.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Grigorenko A.N., Gordiychuk A.B. Giperplaziya endometriya: voprosy bol'she, chem otvetov [Endometrial hyperplasia: More questions than answers]. *Reproduktivnaya endokrinologiya*. 2017; 3 (35): 31–43 (in Russian).
2. Tabakman Yu.Yu., Solopova A.G., Bishtavi A.Kh., Idrisova L.E. Giperplaziya endometriya: spornye voprosy patogeneza i terapii [Endometrial hyperplasia: Controversial issues of pathogenesis and therapy]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2016; 3: 5–10 (in Russian).
3. Gallos I.D., Alazzam M., Clark T.J., Faraj R., Rosenthal A., Smith P.P., Gupta J.K. Management of endometrial hyperplasia. Green-top Guideline № 67. *RCOG/BSGE Joint Guideline*. 2016; 31.
4. Tabakman Yu.Yu., Solopova A.G., Bishtavi A.Kh., Idrisova L.E. Predrak endometriya: opredeleniya ponyatiya, taktika [Endometrial precancer: Definition and management]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2016; 10 (2): 32–36 (in Russian).
5. Unanyan A.L., Sidorova I.S., Kogan E.A., Baburin D.V. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti giperplasticheskikh protsessov endometriya u zhenshchin perimenopauzal'nogo vozrasta [Clinical and pathogenetic characteristics of endometrial hyperplastic processes in women of perimenopausal age]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 1 (1): 67–71 (in Russian).
6. Simpson A.N., Feigenberg T., Clarke B.A., Gien L.T., Ismiil N., Laframboise S., Massey C., Ferguson S.E. Fertility sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low-grade endometrial cancer using oral progestin. *Gynecologic Oncology*. 2014; 133 (2): 229–233.
7. Tatarchuk T.F., Kalugina L.V., Tutchenko T.N. Giperplasticheskie protsessy endometriya: chto novogo [Endometrial hyperplastic processes: Any news]? *Reproduktivnaya endokrinologiya*. 2015; 5 (25): 7–13 (in Russian).
8. Gornyx O.A., Tabakman Yu.Yu., Bishtavi A.Kh., Gogoladze Kh.T., Chabrov A.M., Kostin A.Yu. O taktike vedeniya bol'nykh s atipicheskoy giperplaziey endometriya [Management of patients with atypical endometrial hyperplasia]. *Problemy reproduksii*. 2014; 1: 20–23 (in Russian).
9. Wise M.R., Jordan V. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *American Journal Obstetrics and Gynecology*. 2016; 214 (6): 689.
10. Saha T., Makar S., Swetha R., Gutti G., Singh S.K. Estrogen signaling: An emanating therapeutic target for breast cancer treatment. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019; 177: 116–143.
11. Machado F.J., Silva R.D., Melo R., G. Correia J.D. Less Exploited GPCRs in Precision Medicine: Targets for Molecular Imaging and Theranostics. *Molecules*. 2018; 24 (1): 49.
12. Boggess J.F., Kilgore J.E. Uterine cancer. *Abeloff's Clinical Oncology*. 2014; 5: 1575–1591.
13. Javed Z., Ullah M., Ashfaq H.A., Shah A.H., Shahzad M., Bilal M., Sumrin A., Bashir H., Siddiqi M.H., Sadia H. Role of MicroRNA in Endometrial Carcinoma. *Advancements in life sciences*. 2016; 4 (1): 8–13.

14. Nyante S.J. Genetic variation in estrogen and progesterone pathway genes and breast cancer risk: an exploration of tumor subtype-specific effects. *Cancer Causes Control*. 2015; 26: 121–131.
15. Ordi J., Bergeron C., Hardisson D., McCluggage W.G., Hollema H., Felix A., Soslow R.A., Oliva E., Tavassoli F.A., Alvarado-Cabrero I., Wells M., Nogales F.F. Reproducibility of current classifications of endometrial endometrioid glandular proliferations: further evidence supporting a simplified classification. *Histopathology*. 2014; 64: 284–292.
16. Yang C.H., Almomen A., Wee Y.S., Jarboe E., Peterson C.M., Janát-Amsbury M.M. An estrogen-induced endometrial hyperplasia mouse model recapitulating human disease progression and genetic aberrations. *Cancer Medicine*. 2015; 4 (7): 1039–1050.
17. Patel B. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Human Reproduction Update*. 2015; 21 (2): 155–173.
18. Xing-ling Q. No association between the progesterone receptor gene polymorphism (+331G/A) and the risk of breast cancer: an updated meta-analysis. *BMC Medical Genetics*. 2017; 18: 123.
19. Zhang Y., Zhao D., Gong C., Zhang F., He J., Zhang W., Zhao Y., Sun J. Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*. 2015; 13: 208.
20. Baburin D.V., Unanyan A.L. Taktika vedeniya patsientok s atipicheskoy giperplaziey endometriya [Management of patients with atypical endometrial hyperplasia]. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva*. 2016; 3 (4): 188–191 (in Russian).

Received 22 July 2020; accepted 01 September 2020.

#### Information about the authors

**Ordians Iryna Mikhaylovna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia – RUDN university. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay Street, 6; e-mail: ordiantc@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5882-9995>.

**Kuular Aida Alekseevna**, Postgraduate Student, Chair of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia – RUDN University. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay Street, 6; e-mail: aida.kuular@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1747-626X>.

**Yamurzina Anastasiya Aleksandrovna**, Postgraduate Student, Chair of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia – RUDN University. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay Street, 6; e-mail: yamurzinanastya@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0774-2715>.

**Bazieva Taisa Aburashidovna**, Resident Physician, Peoples' Friendship University of Russia. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay Street, 6; e-mail: amira\_94\_94@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8140-7261>.

#### For citation

Ordians I.M., Kuular A.A., Yamurzina A.A., Bazieva T.A. Sovremennye predstavleniya o chastote vstrechaemosti polimorfizma genov ESR1 i PRG pri giperplazii endometriya u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta [Modern outlooks on prevalence of ESR1 and PRG polymorphism in women of reproductive age with endometrial hyperplasia]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 3: 112–120. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-112-120 (in Russian).