

УДК 618.14-006.5

DOI 10.34014/2227-1848-2021-4-59-72

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ

И.М. Ордиянц, Д.Г. Арютин, А.А. Персидская,  
Р.Г. Гусейнова, Д.С. Новгинов

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

*Пролиферативные изменения в молочных железах очень часто возникают на фоне гинекологических заболеваний. Решающее значение в возникновении заболеваний молочных желез и эндометрия имеет не абсолютная концентрация гормонов в крови, а состояние рецепторов к половым стероидам в ткани. Остается открытым вопрос об изменении структуры и свойств эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов, связанных с наличием полиморфизмов кодирующих их генов (ESR1 и PRG). Новым направлением научного поиска стало изучение роли микроРНК в патогенезе доброкачественных заболеваний молочных желез при гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте. Известно, что микроРНК участвуют во многих клеточных процессах, действуя на специфические гены-мишени.*

*Цель исследования. Определить прогностическую значимость эпигенетических маркеров в патогенезе доброкачественной дисплазии молочных желез при гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте.*

*Материалы и методы. Было обследовано 69 женщин в возрасте 18–49 лет, из них 27 – с гиперплазией эндометрия (ГЭ) без атипии и 42 – с доброкачественной дисплазией молочных желез (ДДМЖ) при гиперплазии эндометрия без атипии. Исследовали уровни экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, соотношение их изоформ в сыворотке крови. Произвели выделение miR-125b, -155, -222, -429 методом ПЦР в режиме real time.*

*Результаты. В основе патогенеза развития ДДМЖ при ГЭ в репродуктивном возрасте лежит преобладание аллеля CC полиморфизма RvuII C/T и аллеля GG полиморфизма XbaI A/G гена ESR1 эстрогенового рецептора, что приводит к снижению чувствительности ER. Эпигенетические изменения на уровне микроРНК свидетельствуют о снижении адаптивных свойств клеток, увеличении их пролиферативной активности, индукции ангиогенеза. Высокая экспрессия miR-155, miR-222 и miR-429 является фактором плохого прогноза для больных раком молочной железы. При изучении взаимосвязи miR-155, -222 и -429 с полиморфизмом гена ESR1 эстрогенового рецептора, самые высокие показатели RvuII C/T (TT, TC и CC) и XbaI A/G (AA, AG и GG) выявлены у женщин с ДДМЖ при ГЭ в репродуктивном возрасте.*

*Выводы. На основании полученных результатов молекулярно-генетических исследований дано научное обоснование возможности прогнозирования возникновения и развития пролиферативных заболеваний молочных желез при гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте.*

**Ключевые слова:** доброкачественная дисплазия молочных желез, гиперплазия эндометрия, эстрогеновые рецепторы, прогестероновые рецепторы, микроРНК.

**Введение.** Единство эволюционного развития молочных желез и формирования способности к полноценному внутриутробному вынашиванию потомства, несомненно, определяется связью между молочными железами и женскими половыми органами [1]. Результаты многочисленных исследований доказывают, что пролиферативные изменения в молочных железах очень часто возникают на фоне гинекологических заболеваний [2]. Если

в популяции доброкачественная дисплазия молочных желез (ДДМЖ) встречается у 30–70 % женщин, то на фоне гинекологических заболеваний показатель возрастает до 76–97,8 %. Эти факты указывают не только на взаимообусловленность гиперпластических процессов эндометрия и молочных желез, приводящих к преждевременной утрате репродуктивной функции, увеличению числа оперативных вмешательств, но и на необходи-

мость пристального внимания к данному контингенту в связи с повышенным риском малигнизации.

У женщин репродуктивного возраста гиперплазия эндометрия (ГЭ) занимает лидирующие позиции в структуре гинекологических заболеваний, составляя 30–50 % [3]. Частота и сроки онкотрансформации ГЭ достаточно вариабельны: от 25 до 50 %, по данным одних авторов, и до 80 % – по данным других [4]. Такой разброс связан с различиями в возрасте больных, особенностями строения эндометриальных желез и выраженностью патологического процесса в эндометрии. Результаты профилактических обследований указывают на наличие доброкачественных заболеваний у 60 % женщин до 40 лет, а в возрастной группе 41–50 лет отмечается увеличение числа нераковых заболеваний молочных желез до 85,7 % [5, 6].

По данным The Cochrane Collaboration, рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре злокачественных новообразований среди женского населения, а рак эндометрия (РЭ) является вторым по распространенности онкологическим заболеванием среди женщин до 65 лет и характеризуется большей заболеваемостью в развитых, нежели в развивающихся, странах [7].

Интересен и дискуссионен вопрос о вкладе рецидивов в ежегодно регистрируемую заболеваемость, что формирует проблему внутри проблемы. Если сам факт частоты рецидивирования сомнений не вызывает, то единого мнения относительно причин возникновения рецидивов доброкачественных заболеваний молочных желез до сих пор нет.

Тенденция к неуклонному росту гиперпластических процессов органов репродуктивной системы, как и низкая эффективность методов диагностики этих нозологий на ранних стадиях развития, актуализируют необходимость расширения представлений об эпидемиологии и этиологии пролиферативных процессов в матке и молочных железах с учетом молекулярно-биологических открытий последнего десятилетия.

Патогенетические механизмы развития пролиферативных заболеваний органов репродуктивной системы не однозначны: еще с

90-х гг. прошлого века ведущую роль в развитии гиперпластических процессов отводят повышенной концентрации эстрогенов – абсолютной [4, 8, 9] или относительной гиперэстрогении [1, 10], нарушению баланса гидроксиметаболитов эстрогенов [11, 12], но в то же время у пациенток с нормальным, двухфазным менструальным циклом и гормональным профилем в пределах референсных значений выявляют гиперпластические заболевания матки и молочных желез. Разнообразие результатов, вероятно, объясняется тем, что решающее значение в возникновении заболеваний молочных желез и эндометрия имеет не абсолютная концентрация гормонов в крови, а состояние рецепторов к половым стероидам в ткани [13, 14].

Исследования последних лет связывают развитие пролиферативных заболеваний матки и молочных желез с нарушением процессов апоптоза, точнее, с изменением его генетической регуляции на уровне интегринов – клеточных молекул, играющих ключевую роль в адгезии, инвазии и метастазировании эндометриоидных клеток и формировании миоматозных узлов. До настоящего времени остается неясным, почему при прочих равных условиях у одних женщин с гиперпластическими процессами эндометрия развиваются заболевания молочных желез, а у других – нет.

Несмотря на имеющиеся сведения о генетической детерминированности гиперпластических процессов женского репродуктивного тракта, их малочисленность и противоречивость в отношении участия генов в генезе этих заболеваний не позволяют сформировать комплексного представления об этой проблеме. Между тем есть основание полагать, что выявление генетических предикторов ДДМЖ и ГЭ позволит использовать их в качестве прогностических тестов не только на ранних стадиях развития заболеваний, но и на доклиническом этапе.

Остается открытым вопрос об изменении структуры и свойств эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов, связанных с наличием полиморфизмов кодирующих их генов (*ESR1* и *PRG*) [15, 16]. Опубликованы единичные исследования, подтверждающие взаимосвязь аллельного полиморфизма *ESR1*

с развитием гормонозависимых опухолей эндометрия и молочной железы, а также с эпигенетическими нарушениями [17].

Новым направлением научного поиска стало изучение роли микроРНК в патогенезе ДДМЖ при ГЭ в репродуктивном возрасте. Известно, что микроРНК участвуют во многих клеточных процессах, действуя на специфические гены-мишени [6]. С одной стороны, они служат онкогенами и способствуют процессу опухолевого генеза [18–20], с другой – функционируют в качестве опухолевых супрессоров и подавляют прогрессирование рака [21].

Таким образом, в настоящее время назрела необходимость углубления и расширения спектра исследований, посвященных поиску информативных молекулярно-генетических предикторов формирования ДДМЖ при гиперплазии, создания адекватных комплексных подходов прогнозирования их развития и рецидивирования.

**Цель исследования.** Определить прогностическую значимость эпигенетических маркеров в патогенезе доброкачественной дисплазии молочных желез при гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте.

**Материалы и методы.** Нами обследовано 69 женщин в возрасте 18–49 лет. Критериями включения и стратификации пациенток по группам являлись результаты УЗИ молочных желез, маммография и морфологическая диагностика ГЭ; критериями исключения – наличие острых воспалительных заболеваний органов малого таза, беременности, декомпенсированных тяжелых соматических болезней, злокачественных образований в анамнезе, отказ от участия в исследовании. Были сформированы две группы: I – 27 женщин с гиперплазией эндометрия без атипии, II – 42 пациентки с доброкачественной дисплазией молочных желез при гиперплазии эндометрия без атипии.

Всем пациенткам проводилось молекулярно-генетическое исследование. Изучался полиморфизм гена *ESR1* эстрогеновых рецепторов и гена *PRG* прогестероновых рецепторов, а также соотношение их изоформ в сыворотке крови. Анализ полиморфизмов генов *ESR1* и *PRG* проведен методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентной детекцией с помощью TagMap-зондов.

Методом ПЦР в режиме real time произведено выделение miR-125b, -155, -222, -429. В качестве референсного гена использовали малую РНК U6. Анализ полученных данных пороговых циклов ПЦР проводили 2(- $\Delta\Delta C_t$ )-методом.

При помощи непараметрического критерия Краскелла – Уоллиса группы оценивали по количественной шкале. Для определения достоверности различий непараметрических количественных данных был использован критерий Манна – Уитни. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Все обследуемые женщины находились в возрасте от 18 до 49 лет (в среднем  $41,7 \pm 6,3$  года). У пациенток с ГЭ средний возраст составлял  $42,6 \pm 5,1$  года, что обусловлено преобладанием их в возрастной группе от 41 до 45 лет. Возраст женщин с ДДМЖ при ГЭ колебался от 39 до 43 лет и составлял в среднем  $40,8 \pm 7,1$  года, что не противоречило литературным данным о частоте встречаемости ГЭ в различные возрастные периоды [9]. Все обследованные пациентки были сопоставимы по социальному статусу, росту, весовым показателям, возрасту начала половой жизни, методам контрацепции, на-следственным заболеваниям. Средний возраст менархе у женщин с ГЭ составлял  $10,9 \pm 0,8$  года, в то время как с ДДМЖ при ГЭ –  $14,4 \pm 1,2$  года ( $p = 0,001$ ). В обследованных группах не обнаружены статистически значимые различия по количеству родов, но выявлены по количеству инструментальных ( $p = 0,037$ ) и самопроизвольных абортов ( $p = 0,046$ ). Что касается сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, то болезни сердечно-сосудистой системы (ССС) встречались у каждой третьей пациентки с ДДМЖ при ГЭ (28,6 %), что достоверно отличалось от другой группы ( $p = 0,010$ ). Анемией страдала каждая шестая пациентка с ДДМЖ при ГЭ (16,7 %), тогда как в другой группе она не обнаружилась ( $p = 0,025$ ). Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) были у каждой седьмой женщины с ГЭ (14,8 %), а в группе с ДДМЖ при ГЭ – у каждой второй (40,5 %) ( $p = 0,024$ ), что согласуется с данными литературы [13].

Сравнительная оценка гинекологических заболеваний показала следующие результаты. Миома матки наблюдалась у каждой второй

пациентки с ГЭ (44,4 %) и у каждой четвертой с ДДМЖ при ГЭ (21,4 %). Эндометриоз матки встречался у всех женщин в группе ГЭ (100 %) и у каждой второй с ДДМЖ при ГЭ (64,3 %). У каждой второй пациентки с ГЭ (40,7 %) определялась миома матки в сочетании с эндометриозом, а в группе с ДДМЖ при ГЭ – у каждой восьмой (11,9 %). Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) диагностировались у каждой второй женщины с ГЭ (40,7 %) и у одной пациентки с ДДМЖ и ГЭ (2,4 %). Доброкачественные заболевания шейки матки установили у 74,1 % женщины с

ГЭ и 66,7% пациенток с ДДМЖ при ГЭ. Выявлены статистически значимые различия между группами по частоте встречаемости миомы матки ( $p=0,043$ ), эндометриоза матки ( $p=0,0004$ ), их сочетания ( $p=0,006$ ) и ВЗОМТ ( $p=0,0001$ ).

Анализ показал, что выявленные экстрагенитальные (заболевания ССС, щитовидной железы, анемия) и гинекологические (ВЗОМТ, аденомиоз, миома матки и сочетание миомы матки с аденомиозом) заболевания являются факторами риска развития ДДМЖ при ГЭ (табл. 1).

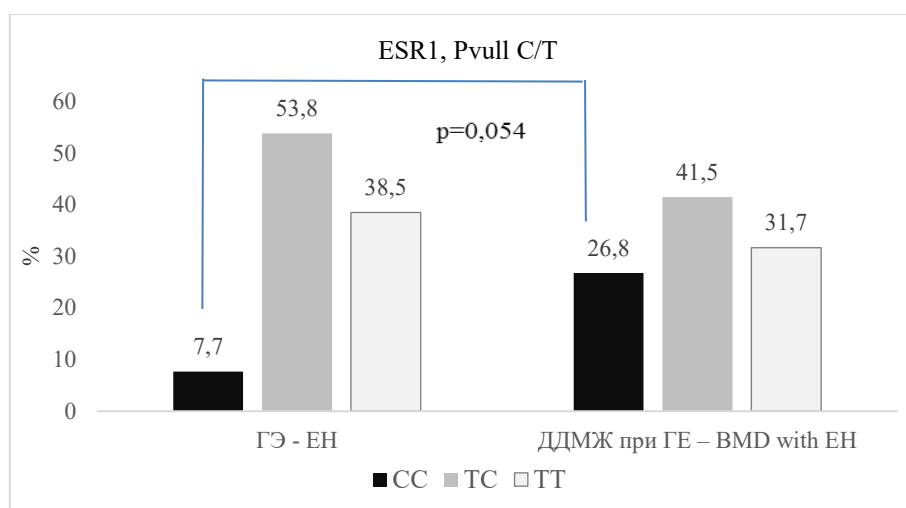
Таблица 1  
Table 1

**Факторы риска развития ДДМЖ у женщин с ГЭ**  
**Risk factors for benign mammary dysplasia developing in women with endometrial hyperplasia**

Фактор риска Risk factor	ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI	p
ВЗОМТ PID	7,73	3,27–18,28	0,0001
Аденомиоз Adenomyosis	3,34	1,51–7,27	0,0018
Миома матки Uterine fibroid	1,87	1,25–6,22	0,0287
Миома матки в сочетании с аденомиозом Uterine fibroid combined with adenomyosis	8,34	2,76–25,16	0,0269
Заболевания сердечно-сосудистой системы Cardiovascular diseases	2,82	0,76–10,50	0,0022
Анемия Anemia	2,82	0,76–10,50	0,0023
Заболевания щитовидной железы Thyroid disorders	3,68	1,01–13,36	0,0038

С целью выявления эпигенетических маркеров прогнозирования ДДМЖ при ГЭ была изучена частота встречаемости полиморфизмов гена *ESR1*, наличие которых может приводить к нарушению чувствительности эстрогеновых рецепторов (ERα) или к ее полной потере. Сравнительный анализ частоты поли-

морфизма PvuII C/T гена *ESR1* показал, что частота встречаемости аллелей CC у женщин с ГЭ составила 7,7 %, а в группе с ДДМЖ при ГЭ – 26,8 % ( $p=0,054$ ) (рис. 1). По частоте встречаемости аллелей TT и TC в сравниваемых группах статистически значимых различий не выявлено.

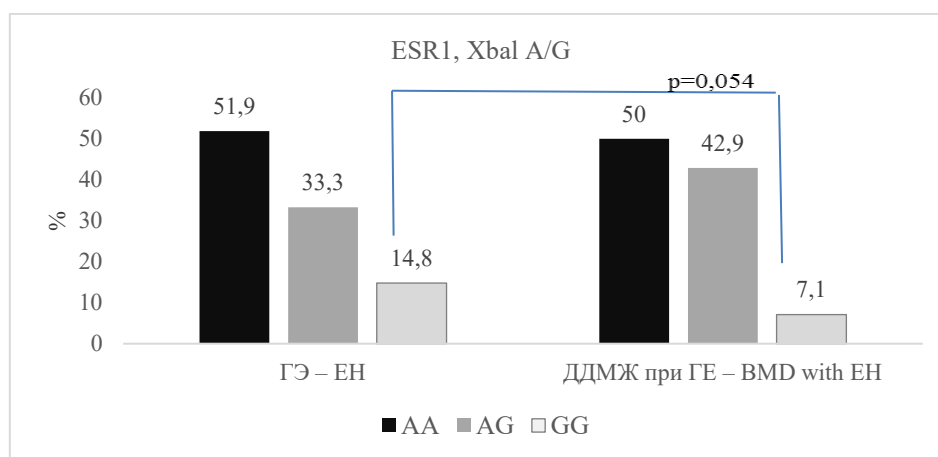


**Рис. 1.** Частота встречаемости полиморфизма PvuII C/T гена *ESR1* в сравниваемых группах

**Fig. 1.** Frequency of PvuII C/T polymorphism in *ESR1* gene in the compared groups

Сравнительный анализ частоты полиморфизма XbaI A/G гена *ESR1*, представляющего собой однонуклеотидную замену аденина на гуанин (A351G) в интронной области гена, демонстрирует, что частота встречаемости аллелей

GG у женщин с ГЭ составила 14,8 %, а в группе с ДДМЖ при ГЭ – 7,1 % ( $p=0,054$ ) (рис. 2). По частоте встречаемости аллелей AA и AG в сравниваемых группах статистически значимых различий не выявлено.



**Рис. 2.** Частота встречаемости полиморфизма XbaI A/G гена *ESR1* в сравниваемых группах

**Fig. 2.** Frequency of XbaI A/G polymorphism in *ESR1* gene in the compared groups

Таким образом, в отношении полиморфизма PvuII C/T гена *ESR1* эстрогенового рецептора в сравниваемых группах были выявлены статистически значимые различия по частоте встречаемости аллелей CC, а в отношении полиморфизма XbaI A/G гена *ESR1* – аллелей GG. В исследовании определялись полиморфизмы Val660Leu и + 331 G/A гена *PRG*,

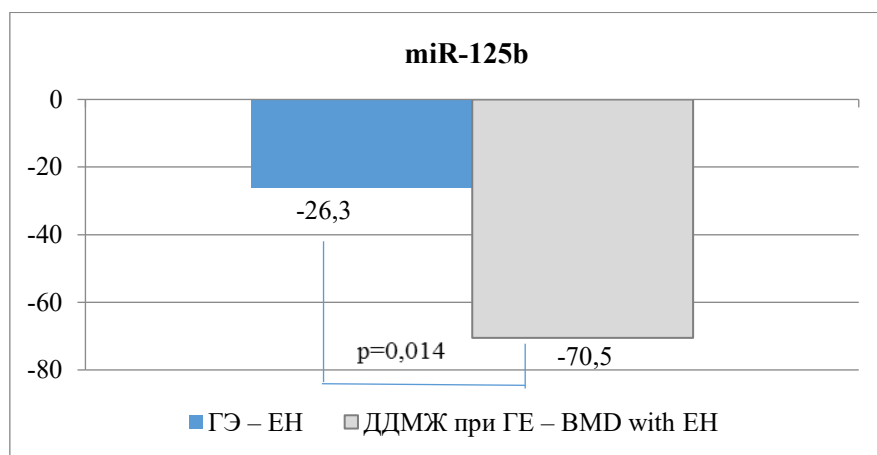
но статистически значимых различий по частоте встречаемости аллелей полиморфизмов между группами выявлено не было.

Согласно данным литературы [6, 22–24], в настоящее время микроРНК регулируют от 30 до 60 % генов человека, включая гены эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. Каждая из них способна контролировать мно-

жество (до нескольких сотен) генов, при этом один конкретный ген может являться мишенью для нескольких микроРНК. В частности, miR-125b является потенциальным супрессором опухоли. Снижение уровня экспрессии miR-125b приводит к антиапоптотическому эффекту, усилению пролиферативного потенциала, метастазирования и инвазивности через изменения экспрессии генов в опухолевых клетках. При изучении экспрессии miR-125b в плазме крови у обследуемых женщин установ-

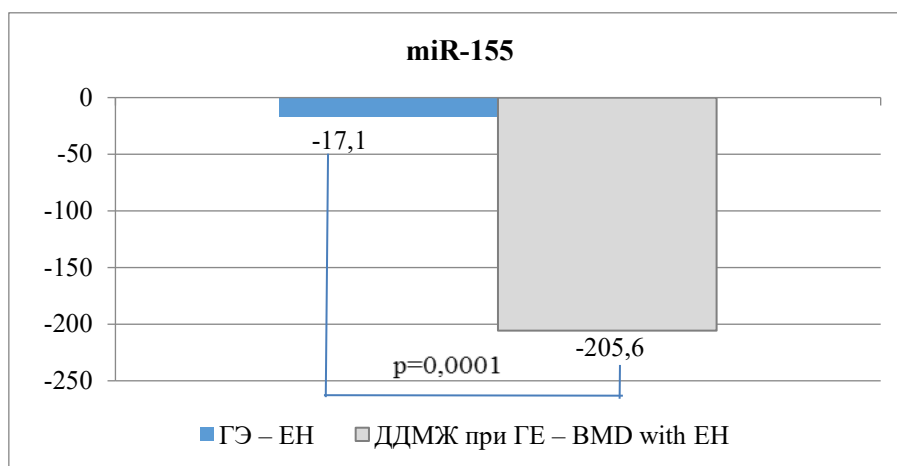
лено, что у пациенток с ГЭ ее уровень составил  $-26,3 \pm 30,8$ , а в группе с ДДМЖ при ГЭ –  $-70,5 \pm 165,8$  ( $p=0,014$ ) (рис. 3). Таким образом, miR-125b является значимым классификатором при дифференциации злокачественных и доброкачественных опухолей молочной железы.

Оценка уровня циркулирующих в крови miR-155 позволяет дискриминировать больных с метастазирующими опухолями от здоровых.



**Рис. 3.** Результаты сравнительной оценки экспрессии miR-125b в плазме крови женщин

**Fig. 3.** Results of comparative evaluation of miR-125b expression in blood plasma in women



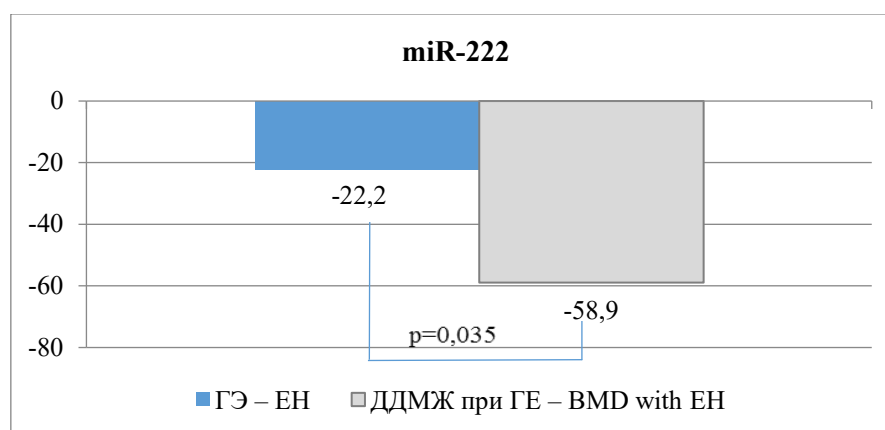
**Рис. 4.** Результаты сравнительной оценки экспрессии miR-155 в плазме крови женщин

**Fig. 4.** Results of comparative evaluation of miR-155 expression in blood plasma in women

Анализ данных (рис. 4) свидетельствует, что экспрессия miR-155 в плазме крови у пациенток с ГЭ составила  $-17,1 \pm 22,9$ , а в группе с ДДМЖ при ГЭ –  $-205,6 \pm 498,9$  ( $p=0,0001$ ). Таким образом, высокий уровень экспрессии

miR-155 является фактором плохого прогноза для больных РМЖ.

К онкогенным относится miR-222, индуцирующий ангиогенез и пролиферацию раковых клеток [22, 25].



**Рис. 5.** Результаты сравнительной оценки экспрессии miR-222 в плазме крови женщин

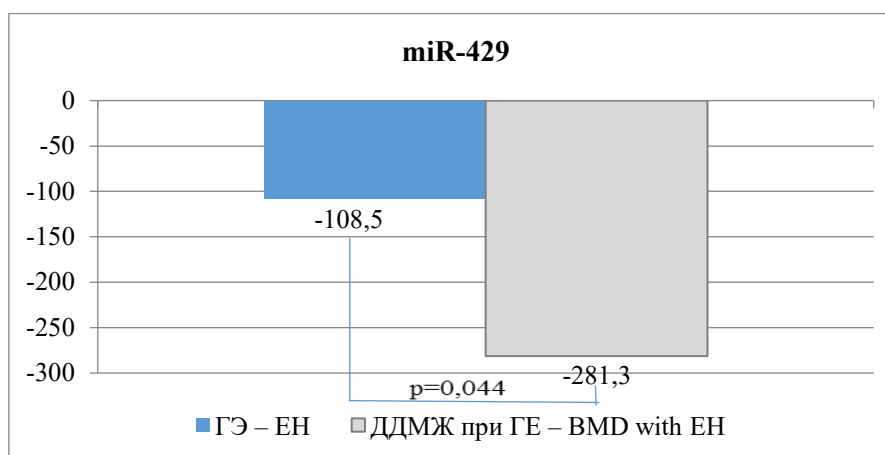
**Fig. 5.** Results of comparative evaluation of miR-222 expression in blood plasma in women

Показано, что повышенная экспрессия клетками опухоли miR-222 приводит к подавлению регуляции механизмов супрессии опухоли [18]. Представленные на рис. 5 данные экспрессии miR-222 в плазме крови у обследуемых женщин свидетельствуют, что экспрессия miR-222 в плазме крови у пациенток с ГЭ составила  $-22,2 \pm 29,2$ , а в группе с ДДМЖ при ГЭ –  $-58,9 \pm 119,9$  ( $p=0,035$ ).

Согласно литературным данным [18], уровень опухолюсупрессирующей miR-429 при раке молочной железы снижен. Из представленных на рис. 6 данных следует, что экспрессия miR-429 в плазме крови у пациенток с ГЭ составила  $-108,5 \pm 84,8$ , а в группе с

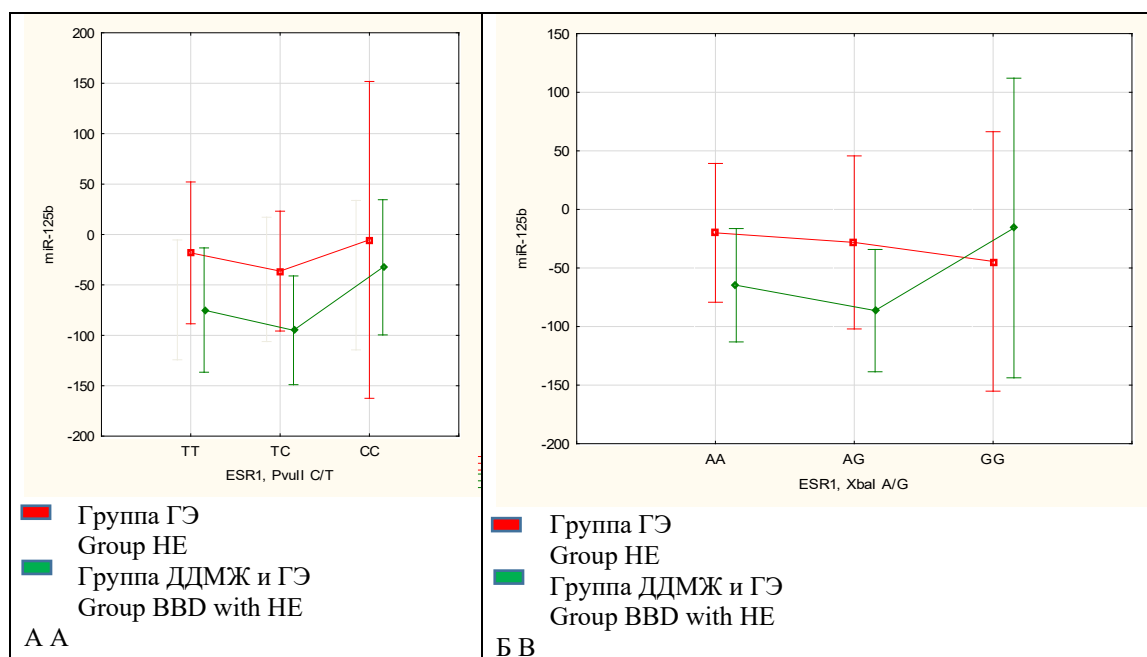
ДДМЖ при ГЭ –  $-281,3 \pm 931,3$  ( $p=0,044$ ).

Нами изучена взаимосвязь miR с полиморфизмом PvuII C/T и XbaI A/G гена *ESR1* эстрогеновых рецепторов, Val660Leu и +333G/A прогестероновых рецепторов. При изучении взаимосвязи miR-125b с полиморфизмом PvuII C/T гена *ESR1* эстрогенового рецептора самые высокие показатели ТТ (-80,7), ТС (-95,0) и СС (-36,5) выявлены у женщин с ДДМЖ при ГЭ (рис. 7А). При изучении взаимосвязи miR-125b с полиморфизмом XbaI A/G гена *ESR1* показатели АА (-69,9) и АГ (-91,1) были самыми высокими у женщин с ДДМЖ при ГЭ, в то время как GG (-51,4) – при ГЭ (рис. 7Б).



**Рис. 6.** Результаты сравнительной оценки экспрессии miR-429 в плазме крови женщин

**Fig. 6.** Results of comparative evaluation of miR-429 expression in blood plasma in women

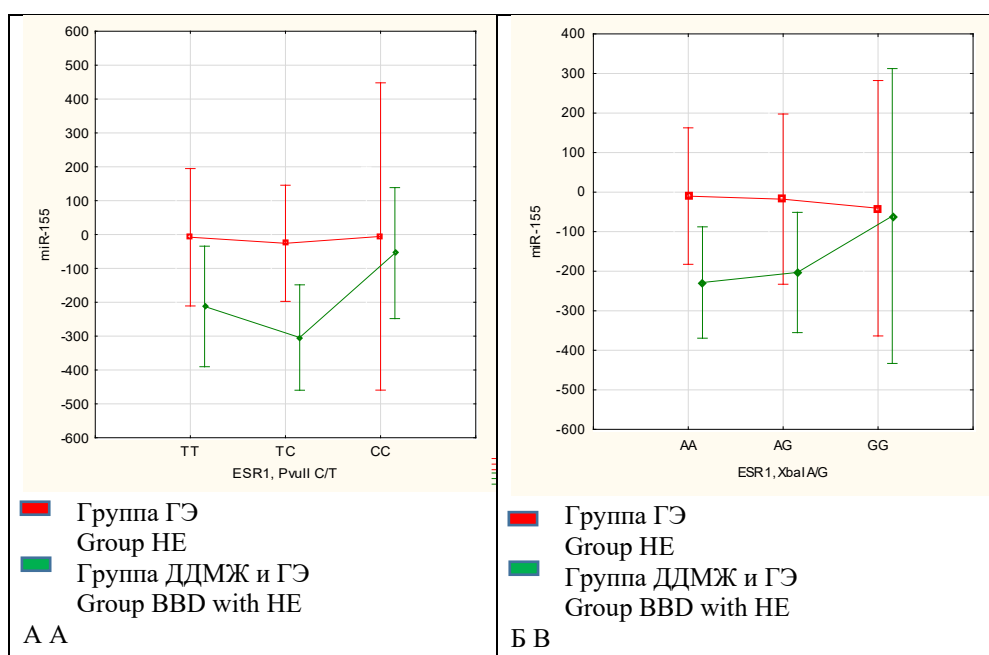


**Рис. 7.** Взаимосвязь miR-125b с полиморфизмами PvuII C/T и XbaI A/G гена *ESR1* эстрогенового рецептора

**Fig. 7.** Correlation of miR-125b and PvuII C/T and XbaI A/G polymorphisms in *ESR1* gene estrogen receptor

При изучении взаимосвязи miR-155 с полиморфизмом PvuII C/T гена *ESR1* эстрогенового рецептора установлено, что самыми высокими показатели TT (-242,7), TC (-319,3) и CC (-57,1) были у женщин с ДДМЖ при ГЭ (рис. 8А). Аналогичная ситуация наблюдалась

и при изучении взаимосвязи miR-155 и полиморфизма XbaI A/G. Показатели AA, AG и GG у женщин с ДДМЖ при ГЭ составили: -270,5; -233,5; -60,4, при изолированной форме ГЭ: -10,0; -17,8; -49,6 соответственно (рис. 8Б).



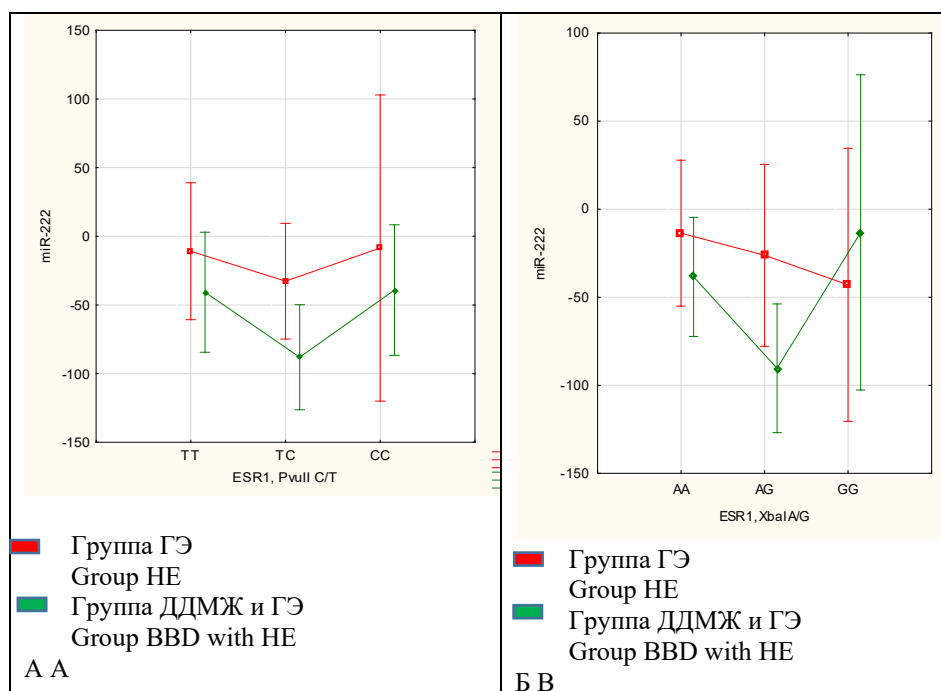
**Рис. 8.** Взаимосвязь miR-155 с полиморфизмами PvuII C/T и XbaI A/G гена *ESR1* эстрогенового рецептора

**Fig. 8.** Correlation of miR-155 with PvuII C/T and XbaI A/G polymorphisms in *ESR1* gene estrogen receptor



При изучении взаимосвязи miR-222 с полиморфизмом PvuII C/T гена *ESR1* эстрогенового рецептора установлено, что самыми высокими были показатели TT, TC и CC у женщин с ДДМЖ при ГЭ: -43,5; -88,0; -44,1 соответственно, тогда как при изолированной

форме ГЭ они составляли -10,9; -34,6 и -8,5 соответственно (рис. 9А). Что касается полиморфизма XbaI A/G, то показатели AA (-40,8) и AG (-95,1) были самыми высокими у женщин с ДДМЖ при ГЭ, в то время как GG (-54,5) – при изолированной ГЭ (рис. 9Б).



**Рис. 9.** Взаимосвязь miR-122 с полиморфизмами PvuII C/T и XbaI A/G гена *ESR1* эстрогенового рецептора

**Fig. 9.** Correlation of miR-122 and PvuII C/T and XbaI A/G polymorphisms in *ESR1* gene estrogen receptor

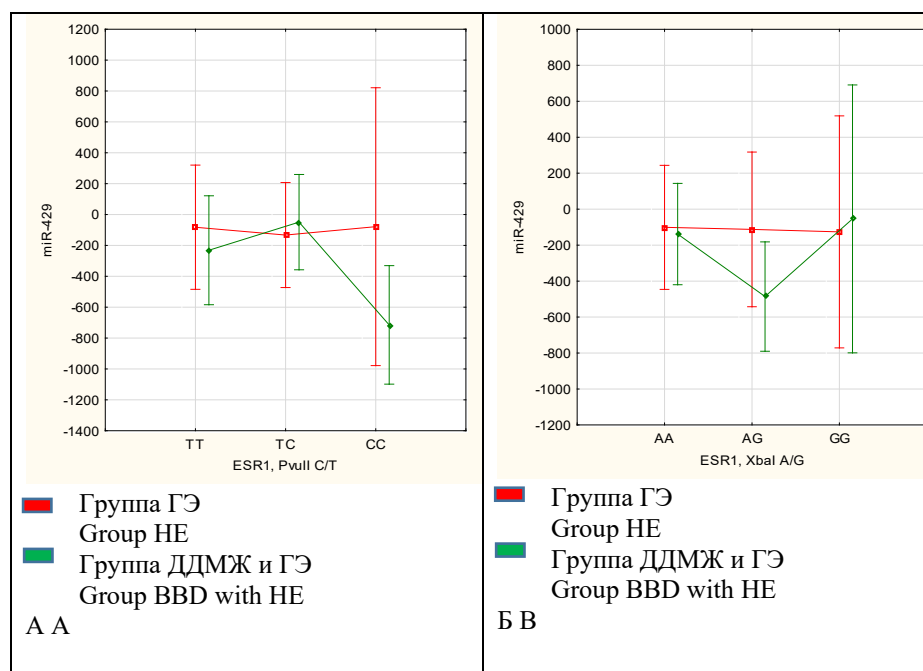
При анализе взаимосвязи miR-429 с полиморфизмом PvuII C/T гена *ESR1* эстрогенового рецептора выявлено, что TT (-317,9) был самым высоким у женщин при сочетании ДДМЖ с ГЭ, в то время как TC (-222,06) – при изолированной форме ГЭ (рис. 10А). Показатель CC был самым высоким у женщин с ДДМЖ при ГЭ и отсутствовал при изолированной форме ГЭ.

Взаимосвязь miR-429 с полиморфизмом XbaI A/G гена *ESR1* эстрогенового рецептора показана на рис. 10Б. Из представленных данных следует, что наиболее выраженные изменения AA, AG, GG выявлены у женщин при сочетании ДДМЖ и ГЭ.

**Заключение.** Выявленные экстрагенитальные (заболевания ССС, щитовидной железы,

анемия) и гинекологические (ВЗОМТ, аденомиоз, миома матки и сочетание миомы матки с аденомиозом) заболевания являются клинически значимыми факторами риска развития ДДМЖ при ГЭ в репродуктивном возрасте.

В результате исследования получены новые данные о значении эпигенетических факторов в генезе различных форм ДДМЖ у женщин репродуктивного возраста с ГЭ. Впервые определена роль изменений полиморфизма генов *ESR1* и *PRG* рецепторов в развитии ДДМЖ у женщин репродуктивного возраста с ГЭ. В основе патогенеза развития ДДМЖ при ГЭ лежит преобладание аллеля CC полиморфизма PvuII C/T гена *ESR1* эстрогенового рецептора, что приводит к снижению чувствительности ERα.



**Рис. 10.** Взаимосвязь miR-429 с полиморфизмами PvuII C/T и XbaI A/G гена *ESR1* эстрогенового рецептора

**Fig. 10.** Correlation of miR-429 and PvuII C/T and XbaI A/G polymorphisms in *ESR1* gene estrogen receptor

Эпигенетические изменения на уровне микроРНК при ДДМЖ у женщин с ГЭ свидетельствуют о нарушении равновесия «апоптоз – пролиферация», особенно в молочной железе. Высокая экспрессия miR-155, miR-222 и miR-429 свидетельствует о снижении адаптивных свойств клеток, увеличении их пролиферативной активности, индукции ангиогенеза. Высокая экспрессия miR-155, miR-222 и miR-429 является фактором плохого прогноза для больных раком молочной железы.

При изучении взаимосвязи miR-155, -222 и -429 с полиморфизмом гена *ESR1* самые высокие показатели PvuII C/T (TT, TC и CC) и XbaI A/G (AA, AG и GG) выявлены у женщин с ДДМЖ при ГЭ в репродуктивном возрасте.

На основании полученных молекулярно-генетических исследований дано научное обоснование возможности прогнозирования возникновения и развития пролиферативных заболеваний молочных желез при гиперпластических процессах в эндометрии.

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

### Литература

1. Радзинский В.Е. Медицина молочной железы и гинекологические болезни. Москва; 2017. 352.
2. Каприн А.Д., Рожкова Н.И. Доброкачественные заболевания молочной железы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 272.
3. Григоренко А.Н., Гордийчук А.Б. Гиперплазия эндометрия: вопросов больше, чем ответов. Репродуктивная эндокринология. 2017; 3 (35): 31–43.
4. 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.
5. Ордянец 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: 112–121.
6. Ордянец И.М., Куулар А.А., Ямурзина А.А., Гусейнова Р.Г., Новгинов Д.С. Генетические и эпигенетические механизмы развития гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020; 8 (3): 128–131.

7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Москва; 2019. 250.
8. Ордиянц И.М., Куулар А.А., Ямурзина А.А., Новгinov Д.С. Прогнозирование риска озлокачествления гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте. Фундаментальная и клиническая медицина. 2020; 5 (1): 57–63.
9. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А., Бабурин Д.В. Клинико-патогенетические особенности гиперпластических процессов эндометрия у женщин перименопаузального возраста. РМЖ. 2018; 1 (1): 67–71.
10. Каприн А.Д., Рожкова Н.И. Мастопатия. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 320.
11. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion no. 631. Endometrial intraepithelial neoplasia. Obstetrics & Gynecology. 2015; 125 (5): 1272–1278.
12. Owings R.A., Quick C.M. Endometrial intraepithelial neoplasia. Arch. Pathol. Lab. Med. 2014; 138 (4): 484–491.
13. Шакирова Е.А., Зотова О.А. Состояние метаболических процессов у женщин репродуктивного возраста с ожирением и гиперпластическими процессами эндометрия. Фундаментальная и клиническая медицина. 2017; 1 (1): 76–82.
14. Yang C.H. An estrogen-induced endometrial hyperplasia mouse model recapitulating human disease progression and genetic aberrations. Cancer Med. 2015; 4 (7): 1039–1050.
15. Nyante S.J., Gammon M.D., Kaufman J.S. Genetic variation in estrogen and progesterone pathway genes and breast cancer risk: an exploration of tumor subtype-specific effects. Cancer Causes Control. 2015; 26 (1): 121–131.
16. Zhang Y., Zhao D., Gong C., Zhang F., He J., Zhang W., Zhao Y., Sun J. Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: asystematic review and meta- analysis. World J. Surg. Oncol. 2015; 13 (208).
17. Малек А.М., Берштейн Л.М. МикроРНК: половые гормоны, гормональный канцерогенез, гормоночувствительность опухолевой ткани. Успехи молекулярной онкологии. 2015; 1 (4): 4–12.
18. Лыков А.П., Кабаков А.В., Райтер Т.В., Бондаренко Н.А., Повецchenko О.В., Казаков О.В., Повецchenko А.Ф., Струнkin Д.Н., Колмыков С.К., Чанышев М.Д., Гуляева Л.Ф., Коненков В.И. Уровни микроРНК в тканях молочной железы при экспериментальной модели рака молочной железы. Успехи современного естествознания. 2015; 2: 81–83.
19. Kurozumi S., Yamaguchi Y., Kurosumi M., Ohira M., Matsumoto H., Horiguchi J. Recent trends in microRNA research into breast cancer with particular focus on the associations between microRNAs and intrinsic subtypes. J. Hum. Genet. 2017; 62 (1): 15–24.
20. Takahashi R., Miyazaki H., Ochiya T. The Roles of MicroRNAs in Breast Cancer. Cancers. 2015; 7 (2): 598–616.
21. Гутковская Е.А. Оценка нарушений в экспрессии микроРНК при раке молочной железы с различным рецепторным статусом. Экологический вестник. 2017; 1 (39): 59–65.
22. Киселев Ф.Л. МикроРНК и рак 2014 г. Молекулярная биология. 2014; 48 (2): 232–242.
23. Ibrahim S.A., Hassan H., Gotte M. MicroRNA regulation of proteoglycan function in cancer. FEBS J. 2014; 281 (22): 5009–5022.
24. Kavitha N., Vijayarathna S., Jothy S.L., Oon C.E., Chen Y., Kanwar J.R., Sasidharan S. MicroRNAs: biogenesis, roles for carcinogenesis and as potential biomarkers for cancer diagnosis and prognosis. Asian Pac. J. Cancer Prev. 2014; 15 (18): 7489–7497.
25. Eissa S., Matboli M., Sharawy A., El-Sharkawi F. Prognostic and biological significance of microRNA-221 in breast cancer. Gene. 2015; 574: 163–167.

Поступила в редакцию 01.08.2021; принята 18.10.2021.

#### Авторский коллектив

**Ордиянц 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: <https://orcid.org/0000-0001-5882-9995>.

**Арютин Дмитрий Геннадьевич** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: aryutin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0258-8445>.

**Персидская 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>.

**Гусейнова Ройя Гочали кызы** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: royka.isayeva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4164-8295>.

**Новгин Д.С. Дмитриевич** – ассистент кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: novginov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7184-8469>.

#### Образец цитирования

Ордианц И.М., Арютин Д.Г., Персидская А.А., Гусейнова Р.Г., Новгин Д.С. Патогенетические механизмы развития доброкачественных заболеваний молочных желез при гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 4: 59–72. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-59-72.

## PATHOGENETIC MECHANISMS OF BENIGN BREAST DISEASE DEVELOPMENT IN WOMEN OF FERTILE AGE WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

I.M. Ordians, D.G. Aryutin, A.A. Persidskaya, R.G. Guseynova, D.S. Novginov

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

*Proliferative changes in the mammary glands very often associate with gynecological diseases. It is the state of receptors for sex steroids in the tissue but not the absolute concentration of hormones in the blood that influences the development of breast and endometrial diseases. It is still unclear how the structure and properties of estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors, associated with ESR1 and PRG gene polymorphisms, change. Thus, a new line of scientific research was the examination of microRNA role in the pathogenesis of benign breast diseases in women of fertile age with endometrial hyperplasia. It is known, that microRNAs are involved in many cellular processes, as they influence target genes.*

*The aim of the study was to determine the prognostic significance of epigenetic markers in benign mammary dysplasia pathogenesis in women of fertile age with endometrial hyperplasia.*

*Materials and Methods. The authors examined 69 women aged 18–49, 27 women with endometrial hyperplasia (EH) without atypia and 42 women with benign mammary dysplasia (BMD) with endometrial hyperplasia without atypia. We studied the expression levels of estrogen and progesterone receptors, and their isoform ratio in the blood serum. We also isolated miR-125b, miR-155, miR-222, and miR-429 by real-time PCR.*

*Results. The prevalence of CC allele of the PvuII C/T polymorphism and GG allele of the XbaI A/G polymorphism in ESR1 gene estrogen receptor causes the BMD in women of fertile age with EH, leading to a decrease in ER sensitivity. Epigenetic changes at the microRNA level indicate a decrease in cell adaptiveness, an increase in their proliferative activity, and an induction of angiogenesis. High expression of miR-155, miR-222, and miR-429 indicates poor prognosis for breast cancer patients. The study of correlation of miR-155, miR-222, and miR-429 with the ESR1 estrogen receptor gene polymorphism showed, that the highest PvuII C/T (TT, TC, and CC) and XbaI A/G (AA, AG, and GG) scores were found in women of fertile age with BMD associated with EH.*

*Conclusion. The results of the molecular genetic studies demonstrate the possibility to predict the occurrence and development of breast proliferative diseases in women of fertile age with endometrial hyperplasia.*

**Key words:** benign mammary dysplasia, endometrial hyperplasia, estrogen receptors, progesterone receptors, microRNA.

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

#### References

1. Radzinskiy V.E. *Meditsina molochnoy zhelezy i ginekologicheskie bolezni* [Breast medicine and gynecological diseases]. Moscow; 2017. 352 (in Russian).

2. Kaprin A.D., Rozhkova N.I. *Dobrokachestvennyye zabolevaniya molochnoy zhelezy* [Benign breast diseases]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 272 (in Russian).
3. Grigorenko A.N., Gordiychuk A.B. Giperplaziya endometriya: voprosov bol'she, chem otvetov [Endometrial hyperplasia: More questions than answers]. *Reproduktivnaya endokrinologiya*. 2017; 3 (35): 31–43 (in Russian).
4. 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.
5. Ordiyants 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]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2020; 3: 112–121 (in Russian).
6. Ordiyants I.M., Kuular A.A., Yamurzina A.A., Guseynova R.G., Novginov D.S. Geneticheskie i epigeneticheskie mekhanizmy razvitiya giperplazii endometriya u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta [Genetic and epigenetic mechanisms of endometrial hyperplasia in women of fertile age]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2020; 8 (3): 128–131 (in Russian).
7. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)]. Moscow; 2019. 250 (in Russian).
8. Ordiyants I.M., Kuular A.A., Yamurzina A.A., Novginov D.S. Prognozirovanie riska ozlokachestvleniya giperplazii endometriya v reproduktivnom vozraste [Predicting the risk of malignization of endometrial hyperplasia in reproductive age]. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2020; 5 (1): 57–63 (in Russian).
9. 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 at perimenopausal age]. *RMZh*. 2018; 1 (1): 67–71 (in Russian).
10. Kaprin A.D., Rozhkova N.I. *Mastopatiya* [Mastopathy]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 320 (in Russian).
11. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion no. 631. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Obstetrics & Gynecology*. 2015; 125 (5): 1272–1278.
12. Owings R.A., Quick C.M. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2014; 138 (4): 484–491.
13. Shakirova E.A., Zotova O.A. Sostoyanie metabolicheskikh protsessov u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta s ozhireniem i giperplasticheskimi protsessami endometriya [Metabolic processes in women of reproductive age with obesity and endometrial hyperplastic processes]. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2017; 1 (1): 76–82 (in Russian).
14. Yang C.H. An estrogen-induced endometrial hyperplasia mouse model recapitulating human disease progression and genetic aberrations. *Cancer Med.* 2015; 4 (7): 1039–1050.
15. Nyante S.J., Gammon M.D., Kaufman J.S. Genetic variation in estrogen and progesterone pathway genes and breast cancer risk: an exploration of tumor subtype-specific effects. *Cancer Causes Control*. 2015; 26 (1): 121–131.
16. Zhang Y., Zhao D., Gong C., Zhang F., He J., Zhang W., Zhao Y., Sun J. Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: asystematic review and meta-analysis. *World J. Surg. Oncol.* 2015; 13 (208).
17. Malek A.M., Bershteyn L.M. MikroRNK: polovye gormony, gormonal'nyy kantserogenez, gormonochuvstvitel'nost' opukholevoy tkani [MicroRNA: sex hormones, hormonal carcinogenesis, and hormone sensitivity of tumor tissue]. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii*. 2015; 1 (4): 4–12 (in Russian).
18. Lykov A.P., Kabakov A.V., Rayter T.V., Bondarenko N.A., Poveshchenko O.V., Kazakov O.V., Poveshchenko A.F., Strunkin D.N., Kolmykov S.K., Chanyshv M.D., Gulyaeva L.F., Konenkov V.I. Urovni mikroRNK v tkanyakh molochnoy zhelezy pri eksperimental'noy modeli raka molochnoy zhelezy [MicroRNA levels in breast tissues in an experimental model of breast cancer]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2015; 2: 81–83 (in Russian).
19. Kurozumi S., Yamaguchi Y., Kurosumi M., Ohira M., Matsumoto H., Horiguchi J. Recent trends in microRNA research into breast cancer with particular focus on the associations between microRNAs and intrinsic subtypes. *J. Hum. Genet.* 2017; 62 (1): 15–24.

20. Takahashi R., Miyazaki H., Ochiya T. The Roles of MicroRNAs in Breast Cancer. *Cancers*. 2015; 7 (2): 598–616.
21. Gutkovskaya E.A. Otsenka narusheniy v ekspressii mikroRNK pri rake molochnoy zhelezy s razlichnym retseptornym statusom [Evaluation of anomalies in miRNA expression in breast cancer with different receptor status]. *Ekologicheskiy vestnik*. 2017; 1 (39): 59–65 (in Russian).
22. Kiselev F.L. MikroRNK i rak 2014 g [MicroRNA and cancer in 2014]. *Molekulyarnaya biologiya*. 2014; 48 (2): 232–242 (in Russian).
23. Ibrahim S.A., Hassan H., Gotte M. MicroRNA regulation of proteoglycan function in cancer. *FEBS J*. 2014; 281 (22): 5009–5022.
24. Kavitha N., Vijayarathna S., Jothy S.L., Oon C.E., Chen Y., Kanwar J.R., Sasidharan S. MicroRNAs: biogenesis, roles for carcinogenesis and as potential biomarkers for cancer diagnosis and prognosis. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2014; 15 (18): 7489–7497.
25. Eissa S., Matboli M., Sharawy A., El-Sharkawi F. Prognostic and biological significance of microRNA-221 in breast cancer. *Gene*. 2015; 574: 163–167.

*Received 01 August, 2021; accepted October 18, 2021.*

#### Information about the authors

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

**Aryutin Dmitriy Gennad'evich**, Candidate of Sciences (Medicine), Teaching Assistant, Chair of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia – RUDN university. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6; e-mail: aryutin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0258-8445>.

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

**Guseynova Royya Gochali kyzy**, Postgraduate Student, Chair of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia – RUDN university. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6; e-mail: royka.isayeva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4164-8295>.

**Novginov Dmitriy Sergeevich**, Teaching Assistant, Chair of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia – RUDN university. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6; e-mail: novginov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7184-8469>.

#### For citation

Ordians I.M., Aryutin D.G., Persidskaya A.A., Guseynova R.G., Novginov D.S. Patogeneticheskie mekhanizmy razvitiya dobrokachestvennykh zabolovaniy molochnykh zhelez pri giperplazii endometriya v reproduktivnom vozraste [Pathogenetic mechanisms of benign breast disease development in women of fertile age with endometrial hyperplasia]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2021; 4: 59–72. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-59-72 (in Russian).