



Роль генов *ESR1* эстрогеновых и *PRG* прогестероновых рецепторов в развитии доброкачественной дисплазии молочных желез у женщин репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия

А.А. Персидская, Р.Г. Гусейнова, И.М. Ордиянц

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить роль изменений полиморфизма генов *ESR1* эстрогеновых и *PRG* прогестероновых рецепторов в развитии доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ) у женщин репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия (ГЭ).

Дизайн: проспективное когортное контролируемое исследование.

Материалы и методы. Обследованы 105 женщин в возрасте 18–49 лет, разделенные на три группы: I группа — 36 пациенток с диагнозом ДДМЖ, II группа — 27 женщин с ГЭ без атипии, III группа — 42 пациентки с ДДМЖ при ГЭ без атипии. Пациентки с заболеваниями молочных желез поделены на подгруппы с диффузными и узловыми формами ДДМЖ. Проведено исследование полиморфизмов гена *ESR1* эстрогеновых и гена *PRG* прогестероновых рецепторов, соотношения их изоформ в сыворотке крови. Анализ полиморфизмов генов *ESR1* и *PRG* произведен методом полимеразной цепной реакции флуоресцентной детекции генотипирования с помощью TaqMap зондов.

Результаты. По полиморфизму PvuII C/T гена *ESR1* выявлены значимые различия между женщинами с диффузными и узловыми формами ДДМЖ по аллели CC ($p = 0,014$), но не между группами исследования. Анализ частоты аллелей XbaI A/G гена *ESR1* показал, что значимые различия были между I и III группами по аллели GG ($p = 0,015$), а между подгруппами с диффузными и узловыми формами ДДМЖ они не обнаружены. Частота полиморфизма аллелей Val660Leu и +331G/A гена *PRG* статистически значимо не различалась в группах исследования, также не обнаружены значимые различия при диффузных и узловых формах ДДМЖ.

Заключение. Сочетанное развитие гиперпластических процессов в эндометрии и молочных железах определяется специфичностью в системе полиморфизма генов эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. Ассоциация различных комбинаций генов предрасположенности свидетельствует о наличии специфического для каждого клинико-патогенетического варианта ДДМЖ (диффузных или локализованных форм) сочетания генотипов.

Ключевые слова: доброкачественная дисплазия молочных желез, гиперплазия эндометрия, эстрогеновые рецепторы, прогестероновые рецепторы, полиморфизм генов *ESR1*, *PRG*.

Вклад авторов: Ордиянц И.М. — разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Персидская А.А. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Гусейнова Р.Г. — обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Персидская А.А., Гусейнова Р.Г., Ордиянц И.М. Роль генов *ESR1* эстрогеновых и *PRG* прогестероновых рецепторов в развитии доброкачественной дисплазии молочных желез у женщин репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия. Доктор.Ру. 2021; 20(6): 68–72. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-68-72



Estrogen (*ESR1*) and Progesterone (*PRG*) Receptor Genes in Benign Mammary Dysplasia in Women of Reproductive Age with Endometrial Hyperplasia

A.A. Persidskaya, R.G. Guseinova, I.M. Ordians

Peoples' Friendship University of Russia (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education);
6 Miklouho-Maclay St., Moscow, Russian Federation 117198

ABSTRACT

Study Objective: To identify the role of estrogen (*ESR1*) and progesterone (*PRG*) receptor genes in benign mammary dysplasia (BMD) in women of reproductive age with endometrial hyperplasia (EH).

Персидская Анастасия Александровна (**автор для переписки**) — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. <https://orcid.org/0000-0002-0774-2715>. E-mail: yaturzinaanastya@mail.ru

Гусейнова Ройя Гочали кызы — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. <https://orcid.org/0000-0003-4164-8295>. E-mail: Royka.isayeva@mail.ru

Ордиянц Ирина Михайловна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 9229-0029. <https://orcid.org/0000-0001-5882-9995>. E-mail: ordiantc@mail.ru

Study Design: prospective controlled cohort study.

Materials and Methods. We examined 105 women aged 18 to 49 years old who were divided into three groups: group I — 36 BMD patients; group II — 27 women with EH without atypia; and group III — 42 BMD patients with EH without atypia. Patients with mammary disorders were divided into subgroups of diffuse and nodal BMD. We studied polymorphism of estrogen (*ESR1*) and progesterone (*PRG*) receptor genes and the ratio of their isoforms in blood serum. *ESR1* and *PRG* gene polymorphism was analysed using polymerase chain reaction with fluorescent genotyping detection with TaqMan probes.

Study Results. In PvuII C/T polymorphism of *ESR1* gene there were significant differences between women with diffuse and nodal BMD in CC allele ($p = 0.014$), but not between study groups. Analysis of the rate of XbaI A/G alleles of *ESR1* gene revealed significant differences between group I and group III in GG allele ($p = 0.015$), while there were no differences between women with diffuse and nodal BMD. The rate of polymorphism in Val660Leu and +331G/A alleles of *PRG* gene was not statistically significant in study groups; also, there were no statistically significant differences in diffuse and nodal BMD.

Conclusion. Combined hyperplastic processes in endometrium and mammary glands depend on the specificity in the polymorphism system of estrogen and progesterone receptor genes. Associations between various combinations of susceptibility genes demonstrate the presence of specificity for each clinical and pathogenic variant of BMD (diffuse or local forms).

Keywords: benign mammary dysplasia; endometrium hyperplasia; estrogen receptors; progesterone receptors; *ESR1*, *PRG* gene polymorphism.

Contributions: Ordiyants, I.M. — study concept and design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Persidskaya, A.A. — clinical material collection, data processing, text of the article; Guseinova, R.G. — thematic publications review.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Persidskaya A.A., Guseinova R.G., Ordiyants I.M. Estrogen (*ESR1*) and Progesterone (*PRG*) Receptor Genes in Benign Mammary Dysplasia in Women of Reproductive Age with Endometrial Hyperplasia. Doctor.Ru. 2021; 20(6): 68–72. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-68-72

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная дисплазия молочных желез (ДДМЖ) — одно из самых распространенных заболеваний у женщин репродуктивного возраста, встречается в 30–70% случаев [1–4], а на фоне гинекологических заболеваний этот показатель возрастает до 76–97,8% [1, 5–8]. Пик заболеваемости приходится на возраст 30–45 лет [9, 10]. Диффузные формы ДДМЖ диагностируются у 25% женщин до 30 лет, а узловатая мастопатия наблюдается преимущественно у пациенток в возрасте 30–50 лет [6, 11].

Чаще всего ДДМЖ сочетается с генитальным эндометриозом, миомой матки, хроническим сальпингоофоритом, гиперплазией эндометрия (ГЭ) и другими гинекологическими заболеваниями [1]. У женщин репродуктивного возраста ГЭ занимает лидирующие позиции среди гинекологических заболеваний, ее частота составляет 30–50% [12, 13]. До 40% женщин молодого возраста с ГЭ подвергаются хирургическому лечению, что зачастую приводит к потере репродуктивной функции [14]. Значимость проблемы гиперпластических процессов эндометрия прежде всего связана с их высокой распространенностью в женской популяции, а также склонностью к рецидивированию и злокачественной трансформации.

По-прежнему 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].

К настоящему времени известно, что эстрогены связываются с ядерными рецепторами двух типов — α и β (ER α и ER β). Рецепторы эстрогена функционируют по классическому механизму лиганд-зависимой транскрипции с последующей регуляцией экспрессии генов. Ген эстрогенового рецептора α (*ESR1*) локализован на длинном плече 6 хромосомы (локус q24–27). Нарушения в гене рецептора *ESR1* приводят к нарушениям чувствительности рецепторов к гормонам и даже к ее утрате.

Более всего изучен полиморфизм, состоящий из замены нуклеотида тимина на цитозин (T397C) PvuII в первом интроне гена и замены аденина на гуанин (A351G) XbaI в интронной области гена. По данным литературы, полимор-

физм интронной области гена *ESR1* (PvuII) связан с риском появления ДДМЖ [15]. Подтверждена также важная роль эстрогенов в регуляции пролиферации клеток эндометрия, ангиогенезе и воспалении.

Эффекты прогестерона в значительной степени зависят от функционального состояния α - и β -рецепторов [7]. Известно, что β -тип рецептора обеспечивает стимулирующее пролиферативное влияние прогестерона на клетку, а α -тип подавляет результат действия гормона [17]. Наличие полиморфизма гена *PRG* может быть причиной возникновения неполноценных форм PR с нарушением лиганд- и гормон-связывающих зон, что подтверждается нарушением действия прогестерона в тканях. Дефицит прогестерона делает возможной избыточную пролиферацию не только эпителиальных клеток, но и соединительнотканного компонента молочной железы. При этом экспрессия гена рецепторов прогестерона регулируется уровнем эстрогенов [18].

Распространенность гиперпластических процессов в молочных железах и эндометрии, отсутствие маркеров диагностики и прогнозирования развития патологического процесса определило выбор темы данного исследования.

Цель исследования: оценить роль изменений полиморфизма генов *ESR1* и *PRG* в развитии ДДМЖ у женщин репродуктивного возраста с ГЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 105 женщин в возрасте 18–49 лет, которые наблюдались и лечились в ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы» в 2018–2019 гг. Критерием включения и стратификации пациенток по группам являлось наличие доброкачественных заболеваний молочных желез, диагностированных с помощью УЗИ и маммографии, и структурных изменений эндометрия, по данным морфологического исследования.

Сформированы три группы: I группа — 36 пациенток с диагнозом ДДМЖ, II группа — 27 женщин с ГЭ без атипии, III группа — 42 больные с ДДМЖ при ГЭ без атипии. Пациентки с заболеванием молочных желез были разделены на подгруппы с диффузными и узловыми формами

ДДМЖ: у 58 женщин наблюдались диффузные формы ДДМЖ, а у 20 — узловые. Диффузные формы ДДМЖ встречались у 27 пациенток в I группе и у 31 женщины в III группе, а узловые формы — у 9 женщин в I группе и у 11 пациенток в III группе.

Проведено исследование полиморфизмов гена *ESR1* эстрогеновых и гена *PRG* прогестероновых рецепторов, соотношения их изоформ в сыворотке крови. С помощью фенольно-хлороформной экстракции производилось определение геномной ДНК. Анализ полиморфизмов генов *ESR1* и *PRG* осуществляли методом ПЦР флуоресцентной детекции генотипирования с помощью TaqMan зондов.

При помощи непараметрического критерия Краскелла — Уоллиса группы оценивали по количественной шкале. Для определения достоверности непараметрических количественных данных использован критерий Манна — Уитни. Анализ различий количественных показателей в связанных выборках производился на основе непараметрического критерия Вилкоксона. За критерий статистической значимости принята величина $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование полиморфизма гена *ESR1*

Частота аллелей PvuII C/T гена *ESR1* показана в таблице 1. Из представленных данных видно, что в I и III группах аллель CC встречалась у каждой четвертой женщины. Аллель TC обнаруживалась у каждой второй пациентки с ГЭ, аллель TT определялась в среднем у каждой третьей пациентки во всех группах. По полиморфизму PvuII C/T гена *ESR1* не выявлены значимые различия между группами.

При анализе частоты аллелей PvuII C/T гена *ESR1* у женщин с диффузными и узловыми формами ДДМЖ, приведенной в таблице 2, аллель CC определялась почти у каждой второй женщины с узловыми формами, а аллель TC — примерно у каждой второй пациентки с диффузными формами и у каждой четвертой с узловыми. Аллель TT тоже наблюдалась у каждой четвертой участницы с узловыми формами. Обнаружены значимые различия между подгруппами с разными формами ДДМЖ по распространенности аллели CC ($p = 0,014$).

Частота аллелей XbaI A/G гена *ESR1* отображена в таблице 3. Аллель AA имела в среднем у каждой второй пациентки во всех группах. Аллель AG была во II группе у каждой третьей женщины. Аллель GG встречалась в I группе примерно у каждой третьей пациентки. Выявлены значимые различия между I и III группами по частоте аллели GG ($p = 0,015$).

Анализ частоты аллелей XbaI A/G гена *ESR1* у женщин с диффузными и узловыми формами ДДМЖ показал, что аллель AA наблюдалась у каждой второй пациентки с диффузными и узловыми формами ДДМЖ, аллель AG — примерно у каждой третьей (табл. 4). Аллель GG определялась у каждой четвертой участницы с узловыми формами

Таблица 1 / Table 1

Частота аллелей PvuII C/T гена *ESR1* в группах исследования, n (%)
Rate of PvuII C/T alleles of *ESR1* gene in study groups, n (%)

Группы / Groups	CC	TC	TT
I (n = 36)	9 (25,0)	13 (36,1)	14 (38,9)
II (n = 27)	3 (11,1)	14 (51,9)	10 (37,0)
III (n = 42)	12 (28,6)	17 (40,4)	13 (31,0)

Таблица 2 / Table 2

Частота аллелей PvuII C/T гена *ESR1* у женщин с диффузными и узловыми формами доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ), n (%)
Rate of PvuII C/T alleles of *ESR1* gene in women with diffuse and nodal benign mammary dysplasia (BND), n (%)

Формы ДДМЖ / Forms of BND	CC	TC	TT
Диффузная / Diffuse (n = 58)	11 (19,0)	25 (43,1)	22 (37,9)
Узловая / Nodal (n = 20)	10 (50,0)*	5 (25,0)	5 (25,0)

* Отличие от женщин с диффузной формой доброкачественной дисплазии молочных желез статистически значимо ($p = 0,014$).

* Statistically significant difference vs. women with diffuse benign mammary dysplasia ($p = 0,014$).

Таблица 3 / Table 3

Частота аллелей XbaI A/G гена *ESR1* в группах исследования, n (%)
Rate of XbaI A/G alleles of *ESR1* gene in study groups, n (%)

Группы / Groups	AA	AG	GG
I (n = 36)	18 (50,0)	8 (22,2)	10 (27,8)*
II (n = 27)	14 (51,9)	9 (33,3)	4 (14,8)
III (n = 42)	21 (50,0)	18 (42,9)	3 (7,1)

* Отличие от III группы статистически значимо ($p = 0,015$).

* Statistically significant differences vs. group III ($p = 0,015$).

Таблица 4 / Table 4

Частота аллелей XbaI A/G гена *ESR1* у женщин с диффузными и узловыми формами доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ), n (%)
Rate of XbaI A/G alleles of *ESR1* gene in women with diffuse and nodal benign mammary dysplasia (BND), n (%)

Формы ДДМЖ / Forms of BND	AA	AG	GG
Диффузная / Diffuse (n = 58)	30 (51,7)	20 (34,5)	8 (13,8)
Узловая / Nodal (n = 20)	9 (45,0)	6 (30,0)	5 (25,0)

ДДМЖ. Значимые различия между подгруппами с диффузными и узловыми формами ДДМЖ по распространенности полиморфизма XbaI A/G не найдены.

Исследование частоты полиморфизмов гена *PRG*

При сравнении частоты аллелей Val660Leu гена *PRG* обнаружилось, что аллель GG довольно редко встречалась во всех группах (табл. 5). Аллель GT была почти у каждой третьей женщины во II и III группах. Аллель TT наблюдалась у большинства участниц исследования. По распространенности

Таблица 5 / Table 5

Частота аллелей Val660Leu гена PRG в группах исследования, n (%)
Rate of Val660Leu alleles of PRG gene in study groups, n (%)

Группы / Groups	GG	GT	TT
I (n = 36)	2 (5,5)	5 (13,9)	29 (80,6)
II (n = 27)	1 (3,7)	8 (29,6)	18 (66,7)
III (n = 42)	1 (2,4)	12 (28,6)	29 (69,0)

полиморфизма Val660Leu гена PRG не выявлены значимые различия между группами.

Частота аллелей Val660Leu гена PRG у женщин с диффузными и узловыми формами ДДМЖ представлена в таблице 6. Аллель GG у них наблюдалась редко. Аллель GT обнаруживалась у каждой четвертой женщины с диффузными формами ДДМЖ. Аллель TT найдена у большинства пациенток обеих подгрупп. Значимые различия между пациентками с диффузными и узловыми формами ДДМЖ по частоте полиморфизма Val660Leu отсутствовали.

Сравнительный анализ частоты аллелей +331G/A гена PRG (табл. 7) выявил, что аллель GG есть почти у каждой участницы исследования. Аллель GA обнаруживалась не очень часто, данные по аллели AA не найдены. Значимых различий между группами по распространенности полиморфизма +331G/A гена PRG не было.

В таблице 8 представлена распространенность аллелей +331G/A гена PRG у женщин с диффузными и узловыми формами ДДМЖ. Аллель GG имела у большинства участниц обеих подгрупп. Аллель GA обнаружена у каждой пятой женщины с диффузными и у каждой десятой с узловыми формами ДДМЖ. Аллель AA не удалось определить ни в одном случае. Не обнаружены значимые различия между подгруппами по частоте полиморфизма +331G/A.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из полученных нами данных следует вывод, что полиморфизм гена ESR1 эстрогеновых рецепторов связан с гиперпластическими процессами в молочных железах и матке. Статистически значимая разница прослеживается по частоте аллели CC (PvuII) гена ESR1 между женщинами с диффузными и узловыми формами доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ), а также по распространенности аллели GG (XbaI) гена ESR1 между пациентками с ДДМЖ и ДДМЖ при гиперплазии эндометрия без атипии.

Сочетанное развитие гиперпластических процессов в эндометрии и молочных железах определяется специфич-

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Рожкова Н.И. Доброкачественные заболевания молочной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 272 с. [Kaprin A.D., Rozhkova N.I. Benign mastopathies. M.: GEOTAR-Media; 2018. 272 p. (in Russian)]
- Керчелаева С.Б., Сметник А.А., Беспалов В.Г. Мастопатия и профилактика рака молочной железы как междисциплинарная проблема. Рус. мед. журн. 2016; 15: 1018–25. [Kerchelaeva S.B., Smetnik A.A., Bepalov V.G. Mastopathy and breast cancer prevention as interdisciplinary problem. Rus. Med. J. 2016; 15: 1018–25. (in Russian)]
- Радзинский В.Е., Фукс А.М. Гинекология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 1104 с. [Radzinsky V.E., Fuks A.M. Gynaecology. M.: GEOTAR-Media; 2019. 1104 p. (in Russian)]

Таблица 6 / Table 6

Частота аллелей Val660Leu гена PRG у женщин с диффузными и узловыми формами доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ), n (%)
Rate of Val660Leu alleles of PRG gene in women with diffuse and nodal benign mammary dysplasia (BND), n (%)

Формы ДДМЖ / Forms of BND	GG	GT	TT
Диффузная / Diffuse (n = 58)	2 (3,5)	14 (24,1)	42 (72,4)
Узловая / Nodal (n = 20)	1 (5,0)	3 (15,0)	16 (80,0)

Таблица 7 / Table 7

Частота аллелей +331G/A гена PRG в группах исследования, n (%)
Rate of +331G/A alleles of PRG gene in study groups, n (%)

Группы / Groups	GG	GA	AA
I (n = 36)	30 (83,3)	6 (16,7)	–
II (n = 27)	23 (85,2)	4 (14,8)	–
III (n = 42)	35 (83,3)	7 (16,7)	–


Таблица 8 / Table 8

Частота аллелей +331G/A гена PRG у женщин с диффузными и узловыми формами доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ), n (%)
Rate of +331G/A alleles of PRG gene in women with diffuse and nodal benign mammary dysplasia (BND), n (%)

Формы ДДМЖ / Forms of BND	GG	GA	AA
Диффузная / Diffuse (n = 58)	47 (81,0)	11 (19,0)	–
Узловая / Nodal (n = 20)	18 (90,0)	2 (10,0)	–

ностью в системе полиморфизма генов эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. Ассоциация различных комбинаций генов предрасположенности свидетельствует о наличии специфического для каждого клинико-патогенетического варианта ДДМЖ (диффузных или локализованных форм) сочетания генотипов.

- Покуль Л.В., Чугунова Н.А. Оксидативный стресс в генезе доброкачественных дисплазий молочных желез и возможности его коррекции. Доктор.Ру. 2016; 3(120): 18–24. [Pokul L.V., Chugunova N.A. Oxidative stress as one of the causes of benign mammary dysplasias and potentials for its management. Doctor.Ru. 2016; 3(120): 18–24. (in Russian)]
- Высоцкая И.В., Летягин В.П., Черенков В.Г. и др. Клинические рекомендации Российского общества онкомаммологов по профилактике рака молочной железы, дифференциальной диагностике, лечению предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы. 2016; 12(3): 45–52. [Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., Cherenkov V.G. et al. Clinical guidelines of the Russian Society of Oncomammologists for the prevention of breast cancer, differential

- diagnosis, treatment of precancerous and benign breast diseases. *Tumors of Female Reproductive System*. 2016; 12(3): 43–52. (in Russian)]
6. Овсянникова Т.В. Доброкачественные заболевания молочных желез — антипролиферативная терапия. *Рус. мед. журн. Мать и дитя*. 2018; 1(1): 67–70. [Ovsyannikova T.V. Benign breast diseases — antiproliferative therapy. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2018; 1(1): 67–70. (in Russian)]
 7. Радзинский В.Е. Медицина молочной железы и гинекологические болезни. М.: Редакция журнала *StatusPraesens*; 2017. 352 с. [Radzinsky V.E. *Mammary medicine and gynaecological disorders*. М.: *StatusPraesens*; 2017. 352 p. (in Russian)]
 8. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н. и др. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 1008 с. [Savelieva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N. et al. *Gynaecology. National guide*. М.: GEOTAR-Media; 2019. 1008 p. (in Russian)]
 9. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В. и др. Доброкачественная дисплазия молочной железы. Клинические рекомендации. М.; 2018. 49 с. [Adamyan L.V., Andreeva E.N., Artyuk N.V. et al. *Benign mammary dysplasia. Clinical recommendations*. М.: 2018. 49 p. (in Russian)]
 10. Хамошина М.Б., Паренкова И.А. Не игнорировать мастопатию — не допускать рака. Новый вектор тактики при мастопатии: активная профилактика: информационное письмо. М.: Редакция журнала *StatusPraesens*; 2015. 24 с. [Khamoshina M.B., Parenkova I.A. Not ignoring mastopathy means preventing cancer. A new vector in mastopathy management — active prevention: a letter of information. М.: *StatusPraesens*; 2015. 24 p. (in Russian)]
 11. Беспалов В.Г., Травина М.Л. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2015; 11(4): 58–70. [Bespalov V.G., Travina M.L. *Fibrocystic disease and breast cancer risk (a review of literature)*. *Tumors of Female Reproductive System*. 2015; 11(4): 58–70. (in Russian)]. DOI: 10.17 650 / 1994-4098-2015-11-4-58-70
 12. Григоренко А.Н., Гордийчук А.Б. Гиперплазия эндометрия: вопросов больше, чем ответов. *Репродуктивная эндокринология*. 2017; 3(35): 31–43. [Grygorenko A.N., Gordiychuk A.B. *Endometrial hyperplasia: there are more questions than answers*. *Reproductive Endocrinology*. 2017; 3(35): 31–43. (in Russian)]
 13. Серов В.Н. Гормонально-метаболические изменения при пролиферативных процессах и предраке женских половых органов. *Доктор.Ру*. 2018; 2(146): 11–14. [Serov V.N. *Hormonal and metabolic changes in proliferative processes and precancerous lesions of the female reproductive organs*. *Doctor.Ru*. 2018; 2(146): 11–14. (in Russian)].
 14. Вовк И.Б., Горбань Н.Е., Борисюк О.Ю. Гиперплазия эндометрия (клиническая лекция). *Здоровье женщины*. 2016; 5(111): 10–17. [Vovk I.B., Gorban N.E., Borysiuk O.Yu. *Endometrial hyperplasia (clinical lecture)*. *Health of Woman*. 2016; 5(111): 10–17. (in Russian)]. DOI: 10.15574/HW.2016.111.10
 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): 121–31. DOI: 10.1007/s10552-014-0491-2
 16. Zhang Y., Zhao D., Gong C. et al. Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: asystematic review and meta-analysis. *World J. Surg. Oncol*. 2015; 13: 208. DOI: 10.1186/s12957-015-0619-1
 17. Каприн А.Д., Рожкова Н.И. *Мастопатия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 320 с. [Kaprin A.D., Rozhkova N.I. *Mastopathy*. М.: GEOTAR-Media; 2019. 320 p. (in Russian)]
 18. Diep C.H., Ahrendt H., Lange C.A. Progesterone induces progesterone receptor gene (PGR) expression via rapid activation of protein kinase pathways required for cooperative estrogen receptor alpha (ER) and progesterone receptor (PR) genomic action at ER/PR target genes. *Steroids*. 2016; 114: 48–58. DOI: 10.1016/j.steroids.2016.09.004 

Поступила / Received: 04.02.2021

Принята к публикации / Accepted: 23.04.2021