

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 618.14-006.36-056.7

РОЛЬ PLA ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА GRPA В РАЗВИТИИ МИОМЫ МАТКИ, АДЕНОМИОЗА И ИХ СОЧЕТАНИЯ

Н.Ю. ГРИГОРЬЕВА, В.Е. РАДЗИНСКИЙ

Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии
Российский университет дружбы народов
Ул. Миклухо-Маклая, 8, Медицинский факультет, 117198 Москва, Россия

С.Л. СОКОЛОВА, А.В. ГОЛЕВА, А.В. ИТКЕС

Кафедра биологии и общей генетики
Российский университет дружбы народов
Ул. Миклухо-Маклая, 8, Медицинский факультет, 117198 Москва, Россия

Цель исследования: определение аллельного распределения гена GRPA у пациенток с миомой матки, аденомиозом и их сочетанием.

Материал исследования: 95 женщин, из них 32 с лейомиомой матки (I группа), 22 — с аденомиозом (II группа) и 41 с сочетанием аденомиоза и миомы матки (III группа).

Методы исследования: ПЦР.

Результаты исследования: все пациентки I и II группы являлись гомозиготами по аллелю PLA1. Наличие в генотипе аллеля PLA2 выявлено только у двух пациенток III группы. В группе обследованных больных частота генотипа A1A1 гена GRPA достоверно выше (97,9%), а наличие в генотипе аллеля PLA2 (2,1%) достоверно ниже средне-популяционных данных.

Заключение: миома матки, аденомиоз и их сочетание развиваются у женщин с генотипом A1A1 гена GRPA. Наличие в генотипе аллеля PLA2 примерно в 10 раз снижает риск развития миомы матки, аденомиоза и их сочетания.

Миома матки — наиболее распространенная доброкачественная опухоль женского репродуктивного тракта, составляющая 10—27% среди гинекологических больных [5]. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению этиопатогенеза данной патологии, поиску новых эффективных методов консервативного лечения, миома матки остается наиболее частой причиной гистерэктомии [30, 33]. Радикальные операции на матке, которые десятками тысяч ежегодно производятся еще у совсем юных женщин, не успевших реализовать своего детородную функцию, стали, по выражению профессора Г.И. Савицкого, «своеобразным рэккетом, который процветает благодаря нашему неумению вовремя остановить рост опухоли или произвести функциональную органосохраняющую операцию» [6].

В структуре гинекологической патологии эндометриоз занимает третье место после воспалительных процессов и миомы матки. Согласно данным последних лет, генитальный эндометриоз по праву может быть отнесен к болезням цивилизации, представляя серьезную угрозу для физической, психологической и социальной целостности женщины. По данным разных авторов, эндометриоз встречается, в среднем, у 11—50% женщин. Среди всех поражений эндометриозом на долю внутреннего эндометриоза тела матки приходится от 8,8 до 61,5%, а частота его сочетания с миомой колеблется от 33 до 85% [1, 4].

Все большее число исследований последних лет, посвященных изучению патогенеза так называемых «пролиферативных заболеваний», убедительно показывают, что в модуляции этих изменений важная роль принадлежит не только повышенной пролиферации клеток, но и нарушениям механизмов их запрограммированной гибели. Под апоптотической гибелью клеток понимают их самодеструкцию.

струкцию (самоубийство), которая запрограммирована в геноме и осуществляется при различных физиологических и патологических условиях. Одна из основных функций апоптоза в многоклеточном организме состоит в поддержании гомеостаза — сбалансированного уровня клеточных популяций в тех или иных тканях. Нарушение этой функции рассматривается как один из механизмов неограниченного роста (клеточного бессмертия), свойственного злокачественному перерождению клеток [17, 21, 35, 37]. Отсутствие вокруг очагов эндометриоза соединительнотканной капсулы, его способность к инфильтрирующему росту в окружающие ткани с деструкцией последних, способность к метастазированию и ускорению роста после нерадикального удаления сближает эндометриоз с опухолевым процессом. Анализ данных литературы, посвященных изучению апоптоза и его генетических регуляторов при эндометриозе, аденомиозе и миоме матки, показал, что дисбаланс между пролиферацией и апоптозом может служить одним из определяющих факторов развития указанных заболеваний [12, 13, 16, 22—26, 28].

Апоптоз — многоэтапный процесс, который реализуется в ходе последовательных внутриклеточных событий и находится под контролем множества внеклеточных воздействий [7, 11, 18—20, 31]. Среди внеклеточных факторов, регулирующих апоптоз, все большее внимание в последнее время уделяется сигналам, генерируемым при матрикс-клеточных взаимодействиях [9, 14, 32, 34]. Главными участниками такого рода взаимодействий являются интегрины — большое семейство поверхностных (т. е. локализованных в плазматической мембране) рецепторов, которые обладают общими особенностями молекулярной структуры и во многом сходными функциями [2]. Функция интегринов в запрограммированной клеточной гибели представляется как передача сигналов, влияющих на активность специфических генов или их продуктов (Bcl-2, Вах, р53 и др.), которые непосредственно реализуют гибель клетки. Предполагается, что рецептор, будучи связанным с соответствующим субстратом, передает сигнал, запрещающий апоптоз, при разрыве этой связи каким-то образом генерируется сигнал, разрешающий гибель клеток [9, 14, 15, 32].

Основываясь на современных знаниях, можно предполагать, что молекулы клеточной адгезии могут играть ключевую роль в прикреплении, последующей имплантации, инвазии и метастазировании эндометриальных клеток, а также росте и пролиферации узлов лейомиомы, тем более, что отмечен высокий процент сочетания различных форм гиперпластических процессов миометрия, в частности миомы матки и аденомиоза, у одной больной. Кроме того, наличие наследственной предрасположенности к заболеванию эндометриозом и миомой матки побуждает к поиску новых генетических факторов риска, которые в комплексе с другими клиническими и лабораторными критериями повысят возможности профилактики, ранней диагностики и лечения указанных заболеваний.

В этой связи для исследования нами был выбран ген GP IIIa (ITGB3), который контролирует синтез β_3 субъединицы интегриновых рецепторов. Ген локализован в длинном плече 17 хромосомы (17q21-q23), имеет 14 экзонов, разделенных интронами, и представлен двумя аллельными формами: PLA1 и PLA2. Newman et. al. (1989) показали, что диаллельные различия зависят от наличия лейцина (PLA1) или пролина (PLA2) в позиции 33 молекулы GPIIIA [29]. Возникновение аллеля PLA2 связано с транзицией тиминового нуклеотида на цитозиновый в позиции 196 третьего экзона гена GPIIIA. Наличие в генотипе аллеля PLA2 является генетическим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, ИБС, венозные и артериальные тромбозы [10, 27, 36], а также развития гестоза и формирования задержки развития плода [3, 8].

Цель: исследование аллельного распределения гена GPIIIA у больных с миомой матки, аденомиозом и их сочетанием.

Материалы и методы. Было обследовано 95 женщин, проходивших курс стационарного лечения в отделениях консервативной и оперативной гинекологии

ГКБ № 64 г. Москвы. Все пациентки были разделены на три группы в зависимости от основного диагноза: 32 женщины с миомой матки, 22 с внутренним эндометриозом и 41 с сочетанием аденомиоза и миомы матки.

Для достижения поставленной цели была разработана индивидуальная карта обследуемой с унифицированной анкетой-опросником. Всем пациенткам проведено общее клиническое обследование с изучением преморбидного фона, наследственности, перенесенных и сопутствующих соматических и гинекологических заболеваний, особенностей менструальной и репродуктивной функций. Состояние репродуктивной системы оценивали на основании анализа результатов комплексных диагностических мероприятий: детального клинического обследования, трансабдоминального и трансвагинального ультразвукового сканирования, расширенной кольпоскопии, гистероскопии. По показаниям производилось лечебно-диагностическое выскабливание слизистой оболочки тела и шейки матки с последующей гистеросальпингографией с использованием водорастворимого контрастного вещества. Материалы, полученные при лечебно-диагностических выскабливаниях эндометрия и оперативных вмешательствах, подвергали гистологическому исследованию с целью подтверждения диагноза. Всем пациенткам проводился общеклинический анализ крови, по показаниям — биохимический анализ крови, гемокоагулограмма, общий анализ мочи.

У всех пациенток проведено исследование аллельного распределения гена GPIIIA. Генетический анализ проводили с помощью ПЦР с последующей обработкой полученных фрагментов рестрикционной эндонуклеазой MspI.

Матрицу ДНК выделяли из периферической крови больных с использованием набора «Цитотизин» по методике производителя.

Для усиления специфичности ПЦР нами был использован специальный режим с внутренними праймерами — NESTED PCR. В работе были использованы две пары олигонуклеотидных праймеров, имеющих следующую структуру:

GPIII L (5') GGA CTT CTC TTT GGG CTC CTG;

GPIII R (5') CAC CTG CTT CAG GTC TCT CC.

Полная длина — 270; фрагменты — 212 и 212/164.

GPIII nL (5') — 1532 GCT GAA GGA TAA CTG TGC CC;

GPIII nR (5') — 1759 CTC CTC AGA CCT CCA CCT TG.

Полная длина — 227; фрагменты — 135/85 и 95/40/85.

Место данных пар праймеров в структуре гена GPIIIA показано на рис. 1.

При проведении первого этапа NESTED PCR в качестве внешних использовались праймеры GPIII L и GPIII nR. Этой паре праймеров соответствовал фрагмент 300 н. п. После обработки рестрикционной эндонуклеазой MspI аллелю PLA1 соответствовал фрагмент 220 н. п., аллелю PLA2 — 165 н. п. Для второго этапа NESTED PCR продукт, полученный после первого этапа, использовался как матрица для следующей реакции амплификации, где праймерами служили олигонуклеотиды, комплементарные внутренней области специфической ДНК-мишени — GPIII nL и GPIII R. При этом длина полноразмерного фрагмента сокращалась до 200 н. п. После обработки рестрикционной эндонуклеазой MspI аллелю PLA1 соответствовал фрагмент 140 н. п., аллелю PLA2 — 90 н. п. (рис. 2, 3).

Результаты исследования. Средний возраст больных в группе пациенток с миомой матки составил 43,9 лет, в группе с аденомиозом — 42,8 лет и с сочетанием аденомиоза и миомы матки — 45,5 лет. 30,5% всех обследуемых указали на наследственную отягощенность по данным заболеваниям, однако это число, по всей видимости, занижено, т. к. многие опрашиваемые женщины отмечали, что ближайшие родственницы страдали гинекологическими заболеваниями, по поводу которых были даже оперированы, но точный диагноз назвать затруднялись.

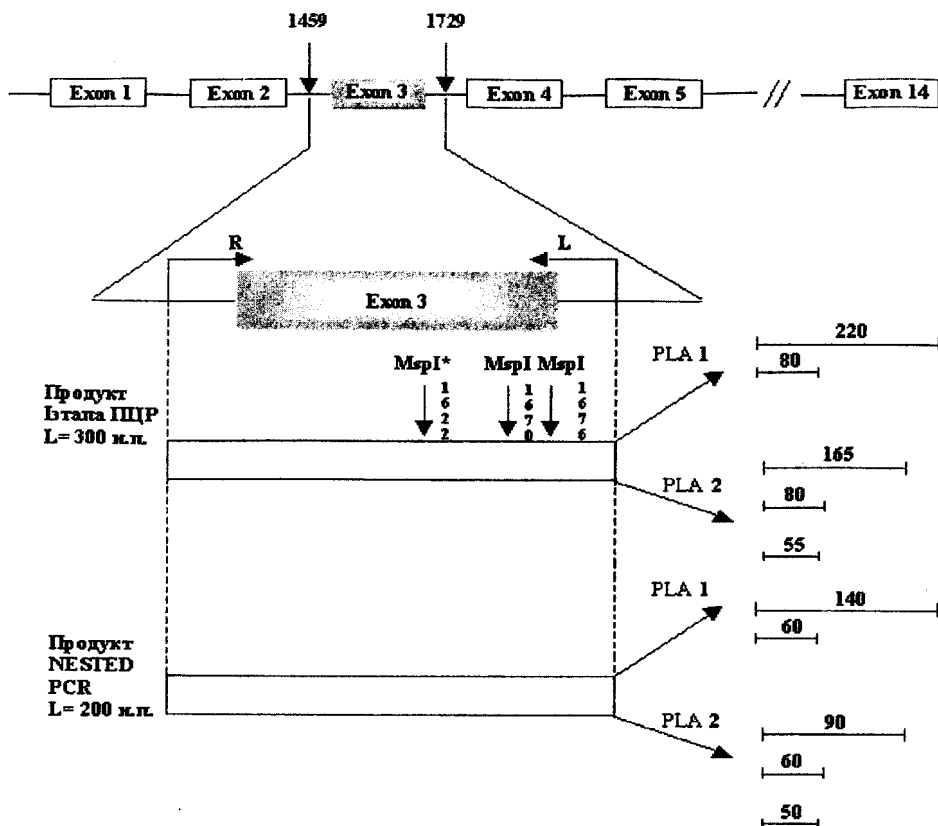


Рис. 1. Структура гена GPIIIA

* — сайт присутствует только в аллеле PLA 2

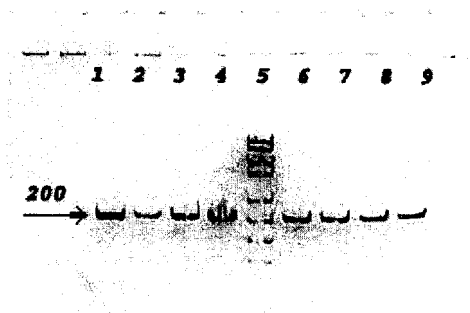


Рис. 2. Данный гель получен после II этапа NESTED PCR

Дорожки № 1—4 и 6—9 — полно-
размерные фрагменты гена GPIIIA
(200 н. п.).
Дорожка № 5 — маркер
(pUC18/MspI)

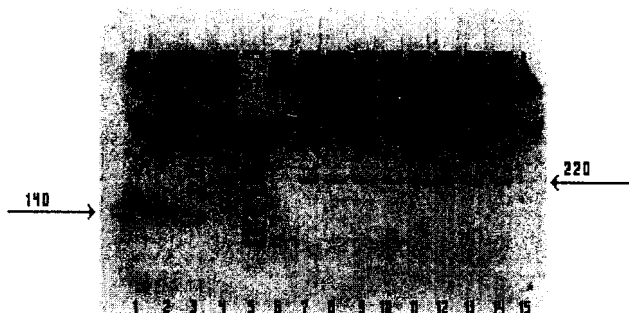


Рис. 3. Данный гель демонстрирует продукты расщепления рестрикционной эндонуклеазой MspI, полученные после I и II этапов NESTED PCR

Дорожки № 1—3 — продукты расщепления после
II этапа ПЦР — гомозиготы A1A1 (фрагмент
140 н. п.); дорожки № 4, 6—15 — продукты рас-
щепления после I этапа ПЦР — гомозиготы A1A1
(фрагмент 220 н. п.); дорожка № 5 — маркер
(pUC18/MspI)

В структуре сопутствующей экстрагенитальной патологии у больных трех групп отмечена высокая частота заболеваний эндокринной и сердечно-сосудистой систем — 50,5%.

Средний возраст менархе у пациенток I-й группы составил 13,1 лет, II-й — 12, III-й группы — 12,9 лет, причем у половины больных I-й и II-й групп менструации были обильные, а у 44% I-й группы — болезненные.

В I-й группе наиболее часто отмечено нарушение менструального цикла по типу альгоменореи — 31,2%, гиперменореи — 28,1%, меноррагии — 18,8%, во II-й — гиперменореи — 36,4%, полименореи — 31,8%, меноррагии — 22,7%, в III-й — по типу гиперменореи — 48,8%, полименореи — 34,1%, альгоменореи — 34,1%.

Число пробандов, имевших в анамнезе роды, составило в I-й группе 76,6%, во II-й — 81,8%, в III-й — 92,7%, среднее количество беременностей у одного пробанда составило в I-й группе 1,7, во II-й — 1,8 и в III-й — 1,5, соотношение родов и аборт в I-й группе — 1:2, во II-й и III-й — 1:2,4. Частота бесплодия была значительно увеличена в группе больных с внутренним эндометриозом, составляя 6 (27,3%) случаев против 1 (3,1%) в I-й группе и 2 (4,9%) в III-й группе.

Из перенесенных гинекологических заболеваний у пациенток всех групп отмечена общая высокая частота воспалительных заболеваний органов малого таза — 54,2%, заболеваний шейки матки — 64,2%, опухолей и опухолевидных образований придатков матки — 32,6%, включая 3 случая рака яичника в группе пациенток с миомой матки и один случай у пациентки с сочетанием миомы и аденомиоза. Наибольшая частота гиперпластических процессов тела матки отмечена в группе пациенток с аденомиозом, составляя 63,6%, при этом тенденция к рецидивирующему течению в равной степени наблюдается во всех группах (табл. 1).

Таблица 1

Вариант гиперпластического процесса эндометрия

Вариант гиперпластического процесса эндометрия	I группа	II группа	III группа
Железистая гиперплазия		2	3
Железисто-кистозная гиперплазия	1	6	7
Полипы эндометрия	7	4	7
Полипы эндометрия на фоне железистой гиперплазии			3
Полипы эндометрия и аденоматоз	1	1	
Аденоматоз			1
Аденоматоз на фоне железисто-кистозной гиперплазии	1	1	1
Рецидивирующая гиперплазия эндометрия	5 (45,5%)	7 (50%)	9 (40,9%)
Аденокарцинома	1		
В с е г о:	11 (34,4%)	14 (63,6%)	22 (53,7%)

Оперативное лечение проведено у 58 женщин (61%), при этом большую половину составили пациентки с сочетанной патологией — 32 случая (55,2%), и равное количество женщин с диагнозом миома и аденомиоз — 13 случаев (22,4%).

Интраоперационная характеристика миоматозных узлов, а также степени и характера распространения эндометриоидной ткани приведена в табл. 2.

По результатам общеклинического анализа крови анемия различной степени выраженности выявлена у 11 пациенток (34,4%) I группы со средним значением 109 г/л, у 7 пациенток (31,8%) во II группе со средним значением 88,2 г/л и у 15 пациенток (36,6%) в III группе, составляя в среднем 83,1 г/л.

Таблица 2

**Интраоперационная характеристика миоматозных узлов,
степени и характера распространения эндометриоидной ткани**

Показатель	Группа		
	I	II	III
Абс. Ч.	13	13	32
Размер узлов, см			
до 2	11		8
2—4	4		11
4—5	2		8
>5	5		4
Локализация узлов:			
— дно матки	2		8
— передняя стенка матки	10		22
— задняя стенка матки	4		13
— ребра матки	1		6
— перешеек	2		4
Расположение узлов:			
— субсерозное	8		22
— интерстициальное	8		24
— субмукозное	2		4
— интралигаментарно	1		3
Деформация полости матки	3		13
Нарушение питания в узле	2		1
Средние размеры матки, нед.	9,9	9,0	10,5
Степень распространения эндометриоидной ткани:			
— I—II ст.		4	17
— II—III ст.		7	12
— III—IV ст.		1	3
Характер распространения эндометриоидной ткани:			
— диффузная		6	27
— диффузно-узловая		7	5
Объем оперативного вмешательства:			
— надвлагалищная ампутация матки с иссечением ц/к	6	5	16
— экстирпация матки	2	8	14
— односторонняя аднекстэктомия	2	5	9
— пангистерэктомия	3		2
— консервативная миомэктомия	1		

Таким образом, проведенный клинический анализ свидетельствует о повышении частоты гиперпластических процессов гормонально-зависимых структур репродуктивной системы и опухолей у обследованного контингента больных, а также высокой частоте сопутствующей патологии эндокринной и сердечно-сосудистой систем, являющихся неблагоприятным фоном для развития и течения указанных заболеваний.

Результаты генетического исследования. По данным разных авторов, средне-популяционная частота встречаемости аллеля PLA2 гена GPIIIA составляет 14,5% [3] (табл. 3).

Среднепопуляционная частота генотипов гена GPIIIA и распределение аллелей гена GPIIIA у больных с миомой матки, аденомиозом и их сочетанием представлены в табл. 3.

Таблица 3

Среднепопуляционная частота встречаемости аллеля PLA2 гена GPIIIA

№ п/п	Группы пациентов	Число пациентов в группе	Число гомозигот A1A1 в группе	Число гетерозигот A1A2 в группе	Число гомозигот A2A2 в группе	Частота аллеля PLA1 в группе, %	Частота аллеля PLA2 в группе, %
I	Среднее значение для населения Москвы, %		73,1	24,8	2,1	85,5	14,5
II	Миома матки	32	100	0	0	100	0
III	Аденомиоз	22	100	0	0	100	0
	Сочетание аденомиоза и миомы матки	41	95,1	4,9	0	97,6	2,4
	Всего:	95	97,9	2,1	0	99	1

Как показывают приведенные в таблице данные, все пациентки с миомой матки и аденомиозом являются гомозиготами по аллелю PLA1, что достоверно отличается от среднепопуляционной частоты встречаемости данного генотипа (73,1%). В группе пациенток с сочетанной патологией частота генотипа A1A1 составила 95%, что также достоверно больше среднепопуляционных данных. Таким образом, среди пациенток трех исследуемых групп частота генотипа A1A1 гена GPIIIA составляет 97,9%, что значительно выше, чем в среднем по популяции.

Наличие в генотипе аллеля PLA2 выявлено только у двух пациенток III группы (4,9%), что достоверно ниже среднепопуляционной частоты встречаемости данного аллеля (14,5%). Среди общего числа обследованных больных этот показатель еще более отличался от среднепопуляционных данных, составляя 2,1% против 14,5%.

Выводы. 1. Миома матки, аденомиоз и их сочетание развиваются у женщин с генотипом A1A1 гена GPIIIA, в связи с чем можно говорить о высоком риске развития указанных гиперпластических процессов миометрия в популяции.

2. Наличие в генотипе аллеля PLA2 примерно в 10 раз снижает риск развития миомы матки, аденомиоза и их сочетания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Андреева Л.В. Клинико-генетические аспекты аденомиоза // Акуш. и гинекол., 1999, № 3, с. 38—43.
2. Берман А.Е., Козлова Н.И. Структурные и функциональные свойства интегринов и их роль в проведении внутриклеточных сигналов, злокачественном росте и апоптозе // Биологические мембраны, 1999, № 2, т. 16, с. 169—198.
3. Карпова Е.В. Корреляция различных форм позднего гестоза с генотипом по гену GPIIIA b-цепи интегрин / Автореф. дисс. к. м. н. — М., 2000. — 17 с.
4. Погасов А.Г. Эффективность хирургического лечения миомы матки в сочетании с аденомиозом / Автореф. дисс. к. м. н. — М., 1998. — 21 с.
5. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Вихляевой. Е.М. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 1998. — 768 с.

6. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии). — СПб.: Элби, 2000. — 236 с.: ил.
7. Уманский С.Р. Апоптоз: молекулярные и клеточные механизмы // Мол. Биология, 1996, т. 30, с. 487—502.
8. Хотаим Г.Я. Генетические аспекты задержки развития плода // Автореф. дисс. к. м. н. — М., 2001. — 19 с.
9. Bates RC., Lincz LF., Burns GF. Involvement of integrins in cell survival // Cancer Metastasis Rev, 1995, Sep., 14 (3): 191—203.
10. Beer J., Pederiva S., Pontiggia L. Genetics of platelet receptor single-nucleotide polymorphisms: clinical implications in thrombosis // Ann Med, 2000, Dec., 32 Suppl 1: 10-4.
11. Chiarugi V., Magnelli L., Cinelli M. Complex interplay among apoptosis factors: RB, p53, E2F, TGF-beta, cell cycle inhibitors and the bcl2 gene family // Pharmacol Res, 1997, Apr., 35(4): 257-61.
12. Dmowski WP., Ding J., Shen J., Rana N., Fernandez BB., Braun DP. Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis // Hum Reprod, 2001, Sep., 16(9): 1802-8.
13. Dmowski WP., Gebel H., Braun DP. Decreased apoptosis and sensitivity to macrophage mediated cytolysis of endometrial cells in endometriosis // Hum Reprod Update, 1998, Sep.—Oct.; 4(5): 696—701.
14. Frisch SM., Ruoslahti E. Integrins and anoikis // Curr Opin Cell Biol, 1997, Oct., 9(5): 701-6.
15. Frisch SM., Francis H. Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis // J. Cell Biol, 1994, Feb., 124(4): 619-26.
16. Gebel HM., Braun DP., Tambur A., Frame D., Rana N., Dmowski WP. Spontaneous apoptosis of endometrial tissue is impaired in women with endometriosis // Fertil Steril, 1998, Jun., 69(6): 1042-7.
17. Harrington EA., Fanidi A., Evan GI. Oncogenes and cell death // Curr Opin Genet Dev, 1994, Feb., 4(1): 120-9.
18. Liebermann DA., Hoffman B., Steinman RA. Molecular controls of growth arrest and apoptosis: p53-dependent and independent pathways // Oncogene, 1995, Jul. 6, 11(1): 199—210.
19. Lunardi-Iskandar Y., Bryant JL., Zeman RA., Lam VH., Samaniego F., Besnier JM., Hermans P., Thierry AR., Gill P., Gallo RC. Tumorigenesis and metastasis of neoplastic Kaposi's sarcoma cell line in immunodeficient mice blocked by a human pregnancy hormone // Nature, 1995, May 4, 375(6526): 64-8.
20. Lupulescu AP. Hormones, vitamins, and growth factors in cancer treatment and prevention. A critical appraisal // Cancer, 1996, Dec. 1, 78(11): 2264-80.
21. Manning FC., Patierno SR. Apoptosis: inhibitor or instigator of carcinogenesis? // Cancer Invest, 1996; 14(5): 455-65.
22. Maruo T., Matsuo H., Samoto T., Shimomura Y., Kurachi O., Gao Z., Wang Y., Spitz IM., Johansson E. Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis // Steroids, 2000, Oct.—Nov.; 65(10—11): 585-92.
23. Matsumoto Y., Iwasaka T., Yamasaki F., Sugimori H. Apoptosis and Ki-67 expression in adenomyotic lesions and in the corresponding eutopic endometrium // Obstet Gynecol, 1999, Jul., 94(1): 71-7.
24. Matsuo H., Kurachi O., Shimomura Y., Samoto T., Maruo T. Molecular bases for the actions of ovarian sex steroids in the regulation of proliferation and apoptosis of human uterine leiomyoma // Oncology, 1999, Oct., 57 Suppl 2: 49—58.
25. McLaren J., Prentice A., Charnock-Jones DS., Sharkey AM., Smith SK. Immunolocalization of the apoptosis regulating proteins Bcl-2 and Bax in human endometrium and isolated peritoneal fluid macrophages in endometriosis // Hum Reprod, 1997, Jan., 12(1): 146-52.
26. Meresman GF., Vighi S., Buquet RA., Contreras-Ortiz O., Tesone M., Rumi LS. Apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis // Fertil Steril, 2000, Oct., 74(4): 760-6.
27. Mikkelsen J., Perola M., Laippala P., Penttila A., Karhunen PJ. Glycoprotein IIIa PI(A1/A2) polymorphism and sudden cardiac death // J Am Coll Cardiol, 2000, Oct., 36(4): 1317-23.

28. Mizutani T., Sugihara A., Nakamuro K., Terada N. Suppression of cell proliferation and induction of apoptosis in uterine leiomyoma by gonadotropin-releasing hormone agonist (leuprolide acetate) // *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, Apr., 83(4): 1253-5.
29. Newman PJ., Derbes RS., Aster RH. The human platelet alloantigens, PLA1 and PLA2, are associated with a leucine33/proline33 amino acid polymorphism in membrane glycoprotein IIIa, and are distinguishable by DNA typing // *J Clin Invest*, 1989, May, 83(5): 1778-81.
30. Nowak RA. Novel therapeutic strategies for leiomyomas: targeting growth factors and their receptors // *Environ Health Perspect*, 2000, Oct., 108 Suppl 5: 849-53.
31. Pulkki KJ. Cytokines and cardiomyocyte death // *Ann Med*, 1997, Aug., 29(4): 339-43.
32. Ruoslahti E., Reed JC. Anchorage dependence, integrins, and apoptosis // *Cell*, 1994, May, 77(4): 477-8.
33. Sampath D., Zhu Y., Winneker RC., Zhang Z. Aberrant expression of Cyr61, a member of the CCN (CTGF/Cyr61/Cef10/NOVH) family, and dysregulation by 17 beta-estradiol and basic fibroblast growth factor in human uterine leiomyomas // *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, Apr., 86(4): 1707-15.
34. Sheppard D. Epithelial integrins // *Bioassays*, 1996, Aug.; 18(8): 655-60.
35. Schulte-Hermann R., Bursch W., Grasl-Kraupp B., Mullauer I., RuttKay-Nedecky B. Apoptosis and multistage carcinogenesis in rat liver // *Mutat Res*, 1995, Dec.; 333(1-2): 81-7.
36. Schwippert-Houtermans B., Strapatsakis S., Roesen P., Tschoepe D. Evaluation of an antibody-based genotype classification of the platelet fibrinogen receptor (GPIIb/IIIa) // *Cytometry*, 2001, Aug., 15; 46(4): 238-42.
37. Wang XW., Harris CC. TP53 tumour suppressor gene: clues to molecular carcinogenesis and cancer therapy // *Cancer Surv*, 1996; 28: 169-96.

THE GPIIIA PLA POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF LEIOMYOMA, ADENOMYOSIS AND THEIR COMBINATION

N.Y. GRIGORIEVA, V.E. RADZINSKY

Department of Obstetrics and Gynaecology with course of Perinatology
Russian University of Peoples' Friendship
Miklukho-Maklaya str., 8, Medical Faculty, 117198 Moscow, Russia

S.L. SOKOLOVA, A.V. GOLEVA, A.V. ITKES

Department of Biology and General Genetics
Russian University of Peoples' Friendship
Miklukho-Maklaya str., 8, Medical Faculty, 117198 Moscow, Russia

Objective: to evaluate the allele distribution of GPIIIA gene among patients with leiomyoma (I group), adenomyosis (II group), and their combination (III group).

Methods: PCR analysis.

Results: a great majority of the patients with leiomyoma, adenomyosis and their combination were found to be homozygous for PLA1 allele. PLA2 allele of the gene was revealed only for two heterozygous patients of III group.

Conclusion: leiomyoma, adenomyosis and their combination are associated with genotype A1A1 of GPIIIA gene. PLA2 allele of the gene reduces the risk of these diseases of about 10 times.