

© Коллектив авторов, 2020

О.Б. АЛТУХОВА<sup>1</sup>, В.Е. РАДЗИНСКИЙ<sup>2</sup>, И.С. ПОЛЯКОВА<sup>1</sup>, М.И. ЧУРНОСОВ<sup>1</sup>

## ВОВЛЕЧЕННОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНОВ И ПРОГЕСТЕРОНА В РАЗВИТИЕ МИОМЫ МАТКИ

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

**Цель.** Изучить ассоциации полиморфных вариантов генов рецепторов прогестерона и эстрогена с развитием изолированной миомы матки (ММ).

**Материалы и методы.** Обследованы 977 женщин: 188 – с изолированной ММ и 789 – контрольная группа. Для исследования отобраны пять полиморфных локусов генов рецепторов эстрогена и прогестерона: PGR c.1415-11113G>T rs1042838, PGR c.\*38T>C rs484389, ESR1 c.\*1029T>C rs3798577, ESR1 c.453-397T>C rs2234693, ESR1 c.453-351A>G rs9340799. Исследование осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на термоциклере CFX-96 Real-Time System.

**Результаты.** Установлены ассоциации полиморфных локусов PGR c.1415-11113G>T rs1042838, ESR1 c.\*1029T>C rs3798577, ESR1 c.453-397T>C rs2234693, ESR1 c.453-351A>G rs9340799 с формированием ММ. Фактором риска развития изолированной ММ является аллель A rs9340799 ESR1 (OR=1,35, p=0,006). Генетическими факторами повышенного риска развития ММ является комбинация аллеля T rs3798577 ESR1, аллеля T rs2234693 ESR1 и аллеля A rs9340799 ESR1 (OR=1,60, p=0,003). Протективное значение для развития ММ имеет комбинация аллелей G rs1042838 PGR, C rs2234693 ESR1 и G rs9340799 ESR1 (OR=0,64, p=0,008).

**Заключение.** Полиморфные локусы генов PGR c.1415-11113G>T rs1042838, ESR1 c.\*1029T>C rs3798577, ESR1 c.453-397T>C rs2234693, ESR1 c.453-351A>G rs9340799 ассоциированы с развитием изолированной ММ.

**Ключевые слова:** миома матки, полиморфизм, гены рецепторов эстрогенов, гены рецепторов прогестерона.

**Вклад авторов.** Чурносков М.И., Алтухова О.Б., Радзинский В.Е.: концепция и дизайн исследования; Алтухова О.Б., Чурносков М.И.: сбор и обработка материала; Полякова И.С.: написание текста; Чурносков М.И., Алтухова О.Б.: редактирование.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Алтухова О.Б., Радзинский В.Е., Полякова И.С., Чурносков М.И. Вовлеченность полиморфизма генов рецепторов эстрогенов и прогестерона в развитие миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2020; 3: 127-132. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.3.127-132>

O.B. ALTUKHOVA<sup>1</sup>, V.E. RADZINSKY<sup>1</sup>, I.S. POLYAKOVA<sup>1</sup>, M.I. CHURNOSOV<sup>1</sup>

## INVOLVEMENT OF ESTROGEN AND PROGESTERONE RECEPTOR GENE POLYMORPHISMS IN THE DEVELOPMENT OF UTERINE FIBROIDS

<sup>1</sup>Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

**Objective.** To study the associations of polymorphic variants in the progesterone and estrogen receptor genes with the development of isolated uterine fibroids.

**Subjects and methods.** Examinations were made in 977 females: 188 women with isolated uterine fibroids in the study group and 789 women in the control one. Five polymorphic loci of the estrogen and progesterone receptor genes: PGR c.1415-11113G>T rs1042838, PGR c.\*38T>C rs484389, ESR1 c.\*1029T>C rs3798577, ESR1 c.453-397T>C rs2234693, and ESR1 c.453-351A>G rs9340799 were selected for the investigation. The latter was conducted using polymerase chain reaction on a CFX-96 Real-Time System thermal cyclers.

**Results.** There were associations of the polymorphic loci of PGR c.1415-11113G>T rs1042838, ESR1 c.\*1029T>C rs3798577, ESR1 c.453-397T>C rs2234693, and ESR1 c.453-351A>G rs9340799 with the formation of uterine fibroids. The risk factor for the development of isolated uterine fibroids is the A allele of ESR1 rs9340799 (OR = 1.35; p = 0.006). The higher genetic risk factors for uterine fibroids are a combination of the T allele of ESR1 rs3798577, the T allele of ESR1 rs2234693, and the A allele of ESR1 rs9340799 (OR = 1.60; p = 0.003). The combination of the G alleles of PGR rs1042838, the C allele of ESR1 rs2234693, and the G allele of ESR1 rs9340799 (OR = 0.64; p = 0.008) is of protecting value for developing uterine fibroids.

**Conclusion.** *The polymorphic loci of the genes PGR c.1415-11113G>T rs1042838, ESR1 c.\*1029T>C rs3798577, ESR1 c.453-397T>C rs2234693, and ESR1 c.453-351A>G rs9340799 are associated with the development of isolated uterine fibroids.*

**Keywords:** *uterine fibroids, polymorphism, estrogen receptor genes, progesterone receptor genes.*

**Author contributions.** Churnosov M.I., Altukhova O.B., Radzinsky V.E.: concept and design of the investigation; Altukhova O.B., Churnosov M.I.: material collection and processing; Polyakova I.S.: writing the text; Churnosov M.I., Altukhova O.B.: editing.

**Conflict of interests.** The authors declare that there are possible conflicts of interest.

**Financing.** The investigation has not been sponsored.

*For citation: Altukhova O.B., Radzinsky V.E., Polyakova I.S., Churnosov M.I. Involvement of estrogen and progesterone receptor gene polymorphisms in the development of uterine fibroids. Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and gynecology. 2020; 3: 127-132. (In Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.3.127-132>*

Миома матки (ММ) – это доброкачественная опухоль, возникающая в мышечном слое матки [1]. Занимает лидирующие позиции среди гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста [2–4]. До 70% оперативных вмешательств в гинекологических стационарах Российской Федерации приходится на ММ, в том числе на радикальные операции у молодых женщин, не успевших стать матерями [5]. Общие экономические затраты на лечение ММ составляют несколько млрд долларов в год [6].

ММ является эстроген-зависимой опухолью. Основными причинами ее развития являются повышенная продукция эстрогенов или повышенная чувствительность мышечного слоя матки к эстрогенам, недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла, частые ановуляторные циклы, повышенная продукция гонадотропных гормонов [7, 8]. Принято считать, что прогестерон также играет немаловажную роль в возникновении ММ: подавляя экспрессию рецепторов эстрогена, прогестерон может блокировать действие эстрогена [9, 10].

Ощутимый прогресс, достигнутый в области молекулярной генетики в последнее время, позволяет перейти к изучению генетически обусловленных изменений на уровне точечных мутаций, приводящих к формированию и развитию пролиферативных процессов в матке. В настоящее время накоплено много сведений, свидетельствующих о вовлеченности полиморфных вариантов генов-кандидатов в формирование ряда пролиферативных заболеваний органов репродуктивной системы [11–15].

Цель исследования – изучить ассоциации полиморфных вариантов генов рецепторов прогестерона и эстрогена с развитием изолированной ММ.

## Материалы и методы

В исследование включены 977 женщин: 188 – с изолированной миомой матки и 789 – контрольная группа. В исследуемую выборку включены русские женщины, родившиеся и проживающие на территории Центрального Черноземья России [13], не имевшие между собой родственных связей. Исследуемые выборки формировали на базе гинекологического отделения Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Всем пациенткам с ММ была проведена гистерэктомия с дальнейшим морфологическим подтвержде-

нием диагноза. Контрольную группу формировали на базе клинико-диагностического отделения Перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа из гинекологически здоровых женщин, проходивших диспансеризацию. Средний возраст женщин с ММ –  $43,22 \pm 8,35$  года и группы контроля –  $42,49 \pm 7,55$  года был сопоставим (по U-критерию Манна–Уитни,  $p > 0,05$ ). Каждая женщина дала согласие на проведение настоящего исследования.

Материалом для молекулярно-генетического тестирования являлась геномная ДНК, которую выделяли стандартным методом фенол-хлороформной экстракции из лейкоцитов периферической крови, взятой из локтевой вены пациента. Для исследования были отобраны пять полиморфных локусов генов рецепторов эстрогена и прогестерона: PGR c.1415-11113G>T rs1042838, PGR c.38T>C rs484389, ESR1 c.1029T>C rs3798577, ESR1 c.453-397T>C rs2234693, ESR1 c.453-351A>G rs9340799. Выбор этих полиморфных локусов для исследования обусловлен их существенным регуляторным потенциалом и влиянием на уровень экспрессии генов (согласно данным, представленным в базе данных HaploReg (v.4.1.) (<http://compbio.mit.edu/HaploReg>) [16, 17].

Исследование полиморфных локусов генов рецепторов эстрогена и прогестерона осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В работе использовали олигонуклеотидные праймеры и зонды, синтезированные ООО «Синтол» (Россия).

При статистическом анализе изучено распределение аллелей и генотипов рассматриваемых полиморфных локусов среди пациенток с ММ и в контрольной группе (данные представлены в виде абсолютных и относительных (%) величин).

Анализ распределения частот генотипов и аллелей в исследуемых группах больных и контроля проводили в таблицах сопряженности  $2 \times 2$  с использованием критерия  $\chi^2$  с учетом поправки Йетса на непрерывность. Характер ассоциаций полиморфных вариантов с формированием миомы матки оценивали, используя показатель отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (95%ДИ). Статистическую обработку полученных результатов производили в программе «STATISTICA for Windows 10.0».

Анализ ассоциаций сочетаний аллелей и генотипов исследуемых локусов с развитием ММ про-

веден с использованием программы APSampler (<https://sourceforge.net/projects/apsampler/>), использующей метод Монте-Карло-марковских цепей и байесовскую непараметрическую статистику [18, 19]. Статистически значимым считали уровень  $p_{perm} < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Данные сравнительного анализа частот аллелей и генотипов исследуемых полиморфных локусов у больных и в группе контроля представлены в табл. 1, 2. Для всех изученных полиморфных локусов установлено, что **наблюдаемое распределение** генотипов соответствовало ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга.

Получено, что частота аллеля А гена рецептора эстрогена *ESR1* с.453-351A>G rs9340799 в группе женщин с ММ составила 68,13% и в 1,13 раза превышала аналогичный показатель группы контроля (60,15%,  $p=0,01$ ). Таким образом, молекулярно-генетический маркер А rs9340799 *ESR1* является фактором риска развития изолированной ММ (ОШ=1,35, 95%ДИ 1,06-1,73,  $p=0,01$ ).

С применением программы APSampler установлены статистически значимые различия в частоте встречаемости комбинаций аллелей Т rs3798577 *ESR1*, Т rs2234693 *ESR1* и А rs9340799 *ESR1* между больными с ММ (59,86%) и контролем (47,96%). Сочетание этих аллельных вариантов является фактором риска развития ММ (ОШ=1,59, 95%ДИ 1,15–2,24,  $p=0,003$ ,  $p_{perm}=0,02$ ).

Выявлена ассоциация комбинации аллеля С rs2234693 *ESR1* с аллелями G rs1042838 PGR и G rs9340799 *ESR1* с формированием изолированной ММ. Это сочетание встречается в контрольной группе с частотой 42,85%, в выборке больных

миомой матки – 32,76%. Эта комбинация аллелей является протективным фактором развития миомы матки (ОШ=0,64, 95% ДИ 0,46–0,91,  $p=0,01$ ,  $p_{perm}=0,011$ ).

В нашей работе установлена вовлеченность полиморфизма rs9340799 *ESR1* в формирование изолированной миомы матки, как самостоятельно, так и в составе комбинации с полиморфизмами rs3798577 *ESR1* и rs2234693 *ESR1*.

Данные литературы говорят о связи полиморфного локуса *ESR1* с.453-351A>G (rs9340799) с развитием ММ. Выявлено статистически значимое повышение частоты встречаемости аллеля G rs9340799 *ESR1* среди жительниц Китая, имевших этот диагноз [20]. В работе Ордянец И.М. [21] выявлено, что частота генотипа GG rs9340799 *ESR1* в два раза выше у женщин с ММ в сочетании с аденомиозом в сравнении с популяционным контролем и женщинами с ММ. Наряду с этим, данные Осинской Н.С. и соавт. [22] (русские женщины), Mortezaee F.T. и соавт. [23] (женщины Ирана), Villanova F.E. и соавт. [24] (женщины Бразилии), Massart F. и соавт. [25] (итальянки) свидетельствуют об отсутствии ассоциаций генетического полиморфизма *ESR1* с.453-351A>G (rs9340799) с формированием миомы.

Аллель Т rs3798577 *ESR1*, который согласно нашим данным, входит в состав комбинации полиморфизмов, являющейся фактором риска развития изолированной ММ, по данным литературы связан с концентрацией эстрогена в плазме крови [26]. В литературе имеются данные о связи аллеля С rs3798577 *ESR1* с развитием рака молочной железы (РМЖ) [20].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о связи аллеля Т rs2234693 *ESR1* с повышенным риском возникновения миомы матки. Данные лите-

Таблица 1. Распределение аллелей полиморфных локусов генов эстрогенов и прогестерона у пациенток с миомой матки и в группе контроля

Локус	Аллель	Больные (n=188), абс. (%)	Контроль (n=789), абс. (%)	p
PGR с.1415-11113G>T rs1042838	n	372 (100)	1564 (100)	0,68
	G	315 (84,81)	1308 (83,63)	
	T	57 (15,19)	256 (16,37)	
PGR с.*38T>C rs484389	n	366 (100)	1556 (100)	0,92
	T	280 (76,50)	1197 (75,96)	
	C	86 (23,50)	359 (24,04)	
ESR1 с.*1029T>C rs3798577	n	372 (100)	1578 (100)	0,63
	T	187 (50,27)	769 (48,73)	
	C	185 (49,73)	809 (51,27)	
ESR1 с.453-397T>C rs2234693	n	370 (100)	1556 (100)	1,00
	T	186 (50,27)	783 (50,32)	
	C	184 (49,73)	773 (49,68)	
ESR1 с.453-351A>G rs9340799	n	364 (100)	1556 (100)	0,01
	A	248 (68,13)	936 (60,15)	
	G	116 (31,87)	620 (39,85)	

Таблица 2. Распределение генотипов полиморфных локусов генов эстрогенов и прогестерона у пациенток с миомой матки и в группе контроля

Локус	Генотип	Больные (n=188), абс. (%)	Контроль (n=789), абс. (%)	p
PGR с.1415-11113G>T rs1042838	n	186 (100)	782 (100)	
	GG	132 (70,96)	543 (69,43)	0,75
	GT	48 (25,80)	222 (28,38)	0,54
	TT	6 (3,24)	17 (2,19)	0,56
PGR с.*38T>C rs484389	n	183 (100)	778 (100)	
	TT	108 (59,01)	452 (58,09)	0,87
	TC	64 (34,97)	278 (35,73)	0,92
	CC	11 (6,20)	48 (6,18)	1,01
ESR1 с.*1029T>C rs3798577	n	186 (100)	789 (100)	
	TT	46 (24,73)	199 (25,22)	0,97
	TC	95 (51,08)	371 (47,02)	0,36
	CC	45 (24,21)	219 (27,76)	0,37
ESR1 с.453-397T>C rs2234693	n	185 (100)	778 (100)	
	TT	44 (23,78)	194 (24,93)	0,82
	TC	96 (51,89)	395 (50,77)	0,85
	CC	45 (24,33)	189 (24,30)	1,01
ESR1 с.453-351A>G rs9340799	n	182 (100)	778 (100)	
	AA	74 (40,66)	289 (37,14)	0,43
	AG	82 (45,05)	358 (46,01)	0,98
	GG	26(14,29)	131 (16,85)	0,47

ратуры не показывают однозначной связи генетических вариантов *ESR1* с.453-397T>C (rs2234693) с формированием ММ. Так, генетический вариант С rs2234693 *ESR1* является рисковым фактором развития ММ и эндометриоза среди женщин, принадлежащих к разным этническим группам. Выявлено, что аллель С rs2234693 *ESR1* связан с повышением экспрессии гена и уровня эстрогена за счет изменения связывания транскрипционных факторов [27]. Результаты некоторых исследований говорят об отсутствии связи генетического полиморфизма *ESR1* с.453-397T>C (rs2234693) с формированием ММ [20, 25].

Установленные нами ассоциации трех полиморфных локусов гена *ESR1* с формированием ММ согласуются с данными литературы по функциональному значению этого гена в организме. Продуктом гена *ESR1* является эстрогеновый рецептор  $\alpha$ , который потенцирует биологические эффекты эстрогенов в организме. Согласно данным литературы, медико-биологические эффекты эстрогенов осуществляются посредством регуляции клеточной пролиферации за счет активации внутриклеточных и трансмембранных рецепторов эстрогена. Следует отметить, что продукт гена *ESR1* является доминирующей формой в матке, его ассоциируют с активной пролиферацией, тогда как *ESR2* имеет

антипролиферативный эффект. Отношение уровня экспрессии *ESR1* и *ESR2* может играть ключевую роль в нормальном функционировании эндометрия и миометрия [28]. Данные литературы говорят о том, что экспрессия *ESR1* в здоровой ткани повышает возможность развития гормон-зависимых опухолей [25].

Полученные нами данные свидетельствуют об ассоциации аллеля G rs1042838 *PGR* с низким риском заболеваемости миомой матки, что согласуется с данными работы Печковского Е.В. [29]: аллель Т rs1042838 *PGR* ассоциирован с уменьшением количества рецепторов прогестерона в клетках молочной железы, что снижает возможность ответа клеток молочной железы на действие прогестерона. Наряду с клетками молочной железы, прогестерон обладает антипролиферативным действием и на матку. Этим можно объяснить протективный эффект аллеля G rs1042838 *PGR* в развитии миомы матки. Ген рецептора прогестерона *PGR* регулирует индукцию дифференцировки клеток и торможение эстроген-зависимой клеточной пролиферации [30].

### Заключение

Результаты работы свидетельствуют о значимой роли полиморфных локусов *PGR* с.1415-

11113G>T rs1042838, PGR с.38T>C rs484389, ESR1 с.1029T>C rs3798577, ESR1 с.453-397T>C rs2234693, ESR1 с.453-351A>G rs9340799 в формировании ММ. Фактором риска развития изолированной ММ является аллель А rs9340799 ESR1 (ДИ=1,35,  $p=0,01$ ). Генетическими факторами повышенного риска развития ММ является сочетание аллелей Т rs3798577 ESR1, Т rs2234693 ESR1 и А rs9340799 ESR1 (ДИ=1,60,  $p=0,003$ ). Протективное значение для развития ММ имеет комбинация аллелей G rs1042838 PGR, C rs2234693 ESR1 и G rs9340799 ESR1 (ДИ=0,64,  $p=0,008$ ).

## Литература/References

1. Адамьян Л.В., ред. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных. М.: Изд-во Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова; 2015. 100с. [Adamyan L.V., ed. Mioma matki: diagnostika, lechenie i reabilitatsiya. Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh. Moscow: Izdatel'stvo Nauchnogo tsentra akusherstva, ginekologii i perinatologii imeni V.I. Kulakova; 2015. 100p.
2. McWilliams M.M., Chennathukuzhi V.M. Recent advances in uterine fibroid etiology. Semin. Reprod. Med. 2017; 35(2): 181–9. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1599090>.
3. Carranza-Mamane B., Havelock J., Hemmings R. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2015; 37(3): 277–85. [https://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30318-2](https://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30318-2).
4. Буянова С.Н., Бабунашвили Е.Л., Гукасян С.А. Гигантская интралигаментарная миома матки и беременность. РМЖ Мать и дитя. 2015; 23(1): 53–4. [Buyanova S.N., Babunashvili E.L., Gukasyan S.A. Gigantskaya intraligamentarnaya mioma matki i beremennost'. Russian Journal of Woman and Child Health/RMZh Mat' i ditya. 2015; 23(1): 53–4. (in Russian).]
5. Адамьян Л.В., Козаченко А.В., Ревазова З.В. Новые подходы к медикаментозному лечению симптомной миомы матки (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2013; 19(3): 22–4. [Adamyan L.V., Kozachenko A.V., Revazova Z.V. New approaches to the medical treatment of symptomatic uterine fibroid. Russian Journal of Human Reproduction/Problemy reproduksii. 2013; 19(3): 22–4. (in Russian).]
6. Cardozo E.R., Clark A.D., Banks N.K., Henne M.B., Stegmann B.J., Segars J.H. The estimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States. Am. J. Obstet. Gynecol. 2012; 206(3): 211.e1–211. e9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.12.002>.
7. Moravek M.B., Yin P., Ono M., Coon J.S., Dyson M.T., Navarro A. et al. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications. Hum. Reprod. Update. 2015; 21(1): 1–12. <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmu048>.
8. Sparic R., Mirkovic L., Malvasi A., Tinelli A. Epidemiology of uterine myomas: a review. Int. J. Fertil. Steril. 2016; 9(4): 424–35. <https://dx.doi.org/10.22074/ijfs.2015.4599>.
9. Kim J.J., Kurita T., Bulun S.E. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. Endocr. Rev. 2013; 34 (1): 130–62. <https://dx.doi.org/10.1210/er.2012-1043>.
10. Plant T.M. The hypothalamo-pituitary-gonadal axis. J. Endocrinol. 2015; 226(2): T41–54. <https://dx.doi.org/10.1530/JOE-15-0113>.
11. Пономаренко И.В., Чурносоев М.И. Современные представления об этиопатогенезе и факторах риска лейомиомы матки. Акушерство и гинекология. 2018; 8: 27–32. [Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Current views on the etiopathogenesis and risk factors of uterine leiomyoma. Obstetrics and Gynecology/Akusherstvo i ginekologiya. 2018; (8): 27–32. (in Russian).] <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8.27-32>.
12. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносоев М.И. Полиморфные локусы гена LHCGR ассоциированы с развитием миомы матки. Акушерство и гинекология. 2018; 10: 86–91. [Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Polymorphic loci of the LHCGR gene are associated with the development of uterine leiomyoma. Obstetrics and Gynecology/Akusherstvo i ginekologiya. 2018; (10): 86–91. (in Russian).] <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>.
13. Сорокина И.Н., Рудых Н.А., Безменова И.Н., Полякова И.С. Популяционно-генетические характеристики и генетико-эпидемиологическое исследование ассоциаций генов-кандидатов с мультифакториальными заболеваниями. Научные результаты биомедицинских исследований. 2018; 4(4): 20–30. [Sorokina I.N., Rudykh N.A., Bezmenova I.N., Polyakova I.S. Population genetic characteristics and genetic epidemiological research of candidate genes associations with multifactorial diseases. Research Results in Biomedicine/ Nauchnye rezul'taty biomeditsinskikh issledovaniy. 2018; 4(4): 20–30. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-3>.
14. Krivoshei I.V., Altuchova O.B., Golovchenko O.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Genetic factors of hystero myoma. Research Journal of Medical Sciences. 2015; 9(4):182–5. <https://dx.doi.org/10.3923/rjmsci.2015.182.185>.
15. Churnosov M.I., Altuchova O.B., Demakova N.A., Batluskaya I.V., Polonikov A.V. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2014; 5(6): 1344–7.
16. Ward L.D., Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. Nucleic Acids Res. 2016; 44(D1): D877–81. <https://dx.doi.org/10.1093/nar/gkv1340>.
17. Пономаренко И.В. Отбор полиморфных локусов для анализа ассоциаций при генетико-эпидемиологических исследованиях. Научный результат. Медицина и фармация. 2018; 4(2): 40–54. [Ponomarenko I.V. Selection of polymorphic loci for association analysis in genetic-epidemiological studies. Research Result. Medicine and Pharmacy/Nauchnyi rezul'tat. Meditsina i farmatsiya. 2018; 4(2): 40–54. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5>.
18. Favorov A.V., Andreevski T.V., Sudomoina M.A., Favorova O.O., Parmigiani M.F. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. Genetics. 2005; 171(4): 2113–21. <https://dx.doi.org/10.1534/genetics.105.0480901>.
19. Lvovs D., Favorova O.O., Favorov A.V. A polygenic approach to the study of polygenic diseases. Acta Naturae. 2012; 4(3): 59–71.
20. Liu H., Jin G., Wang H., Wu W., Liu Y., Qian J. et al. Association of polymorphisms in one-carbon metabolizing genes and lung cancer risk: a case-control study in Chinese population. Lung Cancer. 2008; 61(1): 21–9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2007.12.001>.
21. Ордиянц И.М., Аракелов С.Э., Павлова Е.А., Дмитриева Е.В., Куулар А.А. Генетический риск развития гиперпластического процесса в эндометрии и в молочных железах, ассоциированный полиморфизмом генов-кандидатов. Мать и дитя в Кузбассе. 2014; 4: 62–5. [Ordianc I.M., Arakelov S.E., Pavlova E.A., Dmitrieva E.V., Kuular A.A. Genetic risk of endometrial hyperplastic processes in the mammary glands and associated polymorphisms of candidate genes. Mother and Baby in Kuzbass/Mat' i ditya v Kuzbasse. 2014; (4): 62–5. (in Russian).]
22. Осиновская Н.С., Иващенко Т.Э., Джемликханова Л.Х., Баранов В.С., Ткаченко А.Н., Султанов И.Ю. Особенности полиморфизма генов рецепторов эстрогена и прогестерона у женщин с миомой матки. Журнал акушерства и женских болезней. 2012; 61(3): 109–14. [Osinovskaya N.S., Ivashchenko T.E., Dzhemlikhanova L.Kh., Baranov V.S., Tkachenko A.N., Sultanov I.Yu. Features of the gene polymorphism of estrogen and progesterone receptors in women with uterine leiomyoma. Journal of Obstetrics and Women's Diseases/ Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei. 2012; 61(3): 109–14. (in Russian).]

23. *Mortezaee F.T., Tabatabaiefar M.A., Chaleshtori, M.H., Miraj S.* Lack of association between ESR1 and CYP1A1 gene polymorphisms and susceptibility to uterine leiomyoma in female patients of Iranian descent. *Cell. J. (Yakhteh)*. 2014 Summer; 16(2): 130–42.
24. *Villanova F.E., Andrade P.M., Otsuka A.Y., Gomes M.T.V., Leal E.S., Castro R.A.* Estrogen receptor alpha polymorphism and susceptibility to uterine leiomyoma. *Steroids*. 2006; 71(11): 960–5. <https://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2006.07.005>.
25. *Massart F., Becherini L., Marini F., Del Monte F., Masi L., Falchetti A. et al.* Analysis of estrogen receptor (ER $\alpha$  and ER $\beta$ ) and progesterone receptor (PR) polymorphisms in uterine leiomyomas. *Med. Sci. Monit*. 2003; 9(1): 25–30.
26. *Sowers M.F.R., Wilson A.L., Karvonen-Gutierrez C.A., Kardia S.R.* Sex steroid hormone pathway genes and health-related measures in women of 4 races/ethnicities: the study of women's health across the nation (SWAN). *Am. J. Med.* 2006; 119(9, Suppl. 1): S103–10. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.07.012>.
27. *Кутлумбетова Ю.Ю., Казанцева А.В., Каззафарова Р.Ф., Малых С.Б., Лобаскова М.М., Хуснутдинова Э.К.* Вовлеченность полиморфных маркеров гена рецептора эстрогена альфа (ESR1) в вариации черт личности. *Вестник Башкирского университета*. 2014; 19(1): 49–51. [Kutlumbetova Y.Y., Kazantseva A.V., Kanzafarova R.F., Malykh S.B., Lobaskova M.M., Khusnutdinova E.K. Role of polymorphic markers of estrogen receptor alpha gene (ESR1) in personality traits variation. *Bulletin of Bashkir University/Vestnik Bashkirskogo universiteta*. 2014; 19(1): 49–51. (in Russian).]
28. *Takama F., Kanuma T., Wang D., Kagami I., Mizunuma H.* Oestrogen receptor  $\beta$  expression and depth of myometrial invasion in human endometrial cancer. *Br. J. Cancer*. 2001; 84(4): 545–9. <https://dx.doi.org/10.1054/bjoc.2000.1589>.
29. *Печковский Е.В., Вайнер А.С., Боярских У.А., Билтуева Ю.А., Селезнёва И.А., Синкина Т.В., Лазарев А.Ф., Петрова В.Д., Филипенко М.Л.* Аллель PROGINs гена рецептора прогестерона PGR ассоциирован с риском рака молочной железы в Западно-Сибирском регионе России. *Российский биомедицинский журнал*. *Medline.ru* 2012; 13(1): 207–17. [Pechkovskiy E.V., Weiner A.S., Boyarskikh U.A., Biltueva J.A., Selezneva I.A., Sinkina T.V., Lazarev A.F., Petrova V.D., Filipenko M.L. The PROGINs allele of the progesterone receptor (PGR) gene is associated with the increased risk of breast cancer in Western Siberian region of Russia. *Russian Biomedical Research*. *Medline.ru/Possiiskii biomeditsinskii zhurnal*. *Medline.ru* 2012; 13(1): 207–17. (in Russian).]
30. *Manta L., Suciú N., Toader O., Purcărea R., Constantin A., Popa F.* The etio-pathogenesis of uterine fibromatosis. *J. Med. Life*. 2016; 9(1): 39–45. PMID: PMC4863511

Поступила 12.09.2019

Принята в печать 04.10.2019

Received 12.09.2019

Accepted 04.10.2019

**Сведения об авторах:**

*Алтухова Оксана Борисовна*, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии медицинского института ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет.

Тел.: +7 (4722)30-13-83. E-mail: kristalinka@yandex.ru

Адрес: 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, д. 85.

*Радзинский Виктор Евсеевич*, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Медицинского факультета Российского университета дружбы народов.

Тел.: +7 (495)360-46-69. E-mail: radzinskiy-ve@rudn.ru

Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

*Полякова Ирина Сергеевна*, к.б.н., доцент кафедры медико-биологических дисциплин ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Тел.: +7 (4722) 30-13-83. E-mail: polyakovairina@bsu.edu.ru

Адрес: 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.

*Чурносов Михаил Иванович*, д.м.н., профессор, зав. кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». E-mail: chornosov@bsu.edu.ru. Тел.: +7(4722)30-13-83. <http://orcid.org/0000-0003-1254-6134>

Адрес: 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.

**About the authors:**

*Oksana B. Altukhova*, MD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Belgorod State National Research University.

Phone: +7 (4722) 30-13-83. E-mail: kristalinka@yandex.ru

Address: 308015, Russia, Belgorod, ul. Pobedy, d. 85.

*Victor E. Radzinsky*, MD, professor, head. Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia.

Phone: +7 (495) 360-46-69. E-mail: radzinskiy-ve@rudn.ru

Address: 117198, Moscow, st. Miklukho-Maklaya, d.6.

*Irina S. Polyakova*, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Biomedical Discipline, Belgorod State National Research University.

Phone: +7 (4722) 30-13-83. E-mail: polyakovairina@bsu.edu.ru

Address: 308015, Russia, Belgorod, ul. Pobedy, d. 85.

*Mikhail I. Churnosov*, MD, professor, head. Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Belgorod State National Research University" E-mail: chornosov@bsu.edu.ru. <http://orcid.org/0000-0003-1254-6134>. Phone: +7 (4722) 30-13-83.

Address: 308015, Russia, Belgorod, ul. Pobedy, d. 85.