

Полиморфизм rs222003 гена GC как предиктор развития гиперплазии эндометрия

И.В.Пономаренко¹, И.Н.Верзилина¹, И.Н.Сорокина¹, Е.Н.Крикун¹, В.С.Орлова¹, А.В.Полоников²

¹Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация;

²Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

Цель. Изучить ассоциации полиморфных локусов rs222003 и rs222020 гена GC с развитием гиперплазии эндометрия и оценить их регуляторный потенциал.

Пациенты и методы. Выборка для исследования включала 520 больных с гиперплазией эндометрия и 696 женщин контрольной группы. Проведено генотипирование полиморфных локусов rs222003 и rs222020 гена GC.

Результаты. Полиморфизм rs222003 гена GC ассоциирован с развитием гиперплазии эндометрия – генетическими факторами риска развития гиперплазии эндометрия являются генотип G/G (OR = 1,44, 95% CI 1,01–2,08, $p = 0,05$) и аллель G (OR = 1,45, 95% CI 1,03–2,07, $p = 0,03$). Полиморфизм rs222003 находится в регионе модифицированных гистонов, маркирующих энхансеры в клетках печени, и регионе регуляторных мотивов ДНК, являющихся сайтами связывания с пятью факторами транскрипции – Hoxa3_1, lrf_known10, lrf_known11, lrf_known6, STAT_disc3.

Заключение. Полиморфизм rs222003 гена GC ассоциирован с развитием гиперплазии эндометрия.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, однонуклеотидный полиморфизм

Для цитирования: Пономаренко И.В., Верзилина И.Н., Сорокина И.Н., Крикун Е.Н., Орлова В.С., Полоников А.В. Полиморфизм rs222003 гена GC как предиктор развития гиперплазии эндометрия. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18(6): 28–33. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-28-33

Polymorphism rs222003 of GC gene as a predictor of endometrial hyperplasia

I.V.Ponomarenko¹, I.N.Verzilina¹, I.N.Sorokina¹, E.N.Krikun¹, V.S.Orlova¹, A.V.Polonikov²

¹Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation;

²Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

Objective. To study the associations between the polymorphic loci rs222003 and rs222020 of GC gene and the development of endometrial hyperplasia and to assess their regulatory potential.

Patients and methods. The sample for study included 520 patients with endometrial hyperplasia and 696 women of the control group. The polymorphic loci rs222003 and rs222020 of GC gene were genotyped.

Results. The GC gene rs222003 polymorphism was associated with the development of endometrial hyperplasia – genetic risk factors of the development of endometrial hyperplasia are genotypes G/G (OR = 1.44, 95% CI 1.01–2.08, $p = 0.05$) and allele G (OR = 1.45, 95% CI 1.03–2.07, $p = 0.03$). Polymorphism rs222003 is in the region of histone modifications that mark enhancers in liver cells, and in the region of DNA regulatory motifs that are binding sites of five transcription factors – Hoxa3_1, lrf_known10, lrf_known11, lrf_known6, STAT_disc3.

Conclusion. The polymorphism rs222003 of GC gene is associated with the development of endometrial hyperplasia.

Key words: endometrial hyperplasia, single-nucleotide polymorphism

For citation: Ponomarenko I.V., Verzilina I.N., Sorokina I.N., Krikun E.N., Orlova V.S., Polonikov A.V. Polymorphism rs222003 of GC gene as a predictor of endometrial hyperplasia. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2019; 18(6): 28–33. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-28-33

Для корреспонденции:

Пономаренко Ирина Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета

Адрес: 308015, Белгород, ул. Победы, 85

Телефон: (4722) 30-1383

E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru

Статья поступила 23.05.2019 г., принята к печати 16.12.2019 г.

For correspondence:

Irina V. Ponomarenko, MD, PhD, associate professor at the department of medico-biological disciplines, Institute of Medicine, Belgorod State National Research University

Address: 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russian Federation

Phone: (4722) 30-1383

E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru

The article was received 23.05.2019, accepted for publication 16.12.2019

Гиперпластические процессы эндометрия имеют высокую распространенность среди женского населения (их удельный вес среди гинекологических заболеваний составляет от 10 до 50%) и важное медико-социальное значение [1, 2]. В странах Западной Европы ежегодно диагностируется около 200 000 новых случаев гиперплазии эндометрия [3]. Около 40% женщин молодого возраста с гиперплазией эндометрия подвергаются хирургическому лечению, что может привести к потере репродуктивной функции [4]. У женщин старших возрастных групп распространенность заболеваний эндометрия значительно возрастает [5].

Согласно литературным данным, основными этиопатогенетическими механизмами развития гиперплазии эндометрия являются ановуляция, гиперпродукция эстрогенов в яичниках, повышенная чувствительность рецепторов эндометрия при нормальной или пониженной секреции эстрогенов, нарушение баланса между половыми гормонами, что тормозит процессы структурной подготовки клеток эндометрия к воздействию прогестерона, гормональный дисбаланс в организме при обменно-эндокринных нарушениях (ожирение, гиперлипидемия и др.), воспаление, генетические факторы и др. [1–3, 6–9]. Литературные материалы свидетельствуют о важной роли в развитии доброкачественных пролиферативных заболеваний матки витамина D [10, 11]. Считается, что дефицит витамина D повышает риск развития этих заболеваний [10]. В ряде работ показано, что витамин D снижает пролиферацию клеток лейомиомы матки *in vitro* и рост опухоли *in vivo* на животных моделях [11]. В основе этого могут лежать следующие биологические эффекты витамина D: регуляция клеточной пролиферации и дифференцировки, подавление онкогенеза, индукция апоптоза [10, 12]. Следует отметить, что эти биологические механизмы могут иметь важное патогенетическое значение и при формировании гиперплазии эндометрия [1, 2, 6, 9]. Имеются сведения о вовлеченности метаболических путей витамина D в развитие рака эндометрия [12, 13]. Роль полиморфизма генов-кандидатов, связанных с метаболизмом витамина D, в формирование гиперплазии эндометрия до настоящего времени не изучена.

В данном исследовании изучены ассоциации полиморфизма гена группоспецифического компонента (GC) с развитием гиперплазии эндометрия. По данным базы данных GeneCards: The Human Gene Database, ген группоспецифического компонента кодирует витамин-D-связывающий протеин, который принадлежит к семейству альбуминов, основным функциональным значением которого является связывание и перенос витамина D₃ и его метаболитов, что оказывает непосредственное влияние на потенцирование эффектов витамина D₃ в организме и может иметь важное значение в этиопатогенезе доброкачественных пролиферативных заболеваний матки [10, 11] и в т.ч. гиперплазии эндометрия.

Цель – изучить ассоциации полиморфных локусов rs222003 и rs222020 гена GC с развитием гиперплазии эндометрия и оценить их регуляторный потенциал.

Пациенты и методы

Выборки для исследования включали 520 больных с гиперплазией эндометрия (простая гиперплазия эндометрия

без атипии) и 696 человек контрольной группы (без клинических и УЗИ-признаков доброкачественных пролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы). Выборки формировались с 2008 по 2013 г. на базе перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Для диагностики гиперплазии эндометрия использовалась гистероскопия с прицельным лечебно-диагностическим выскабливанием полости матки и последующим гистологическим исследованием полученного материала. Диагностика проводилась врачами гинекологического отделения перинатального центра. В выборки для исследования, согласно данным работы, включались индивидуумы русской национальности, являющиеся уроженками Центрального Черноземья России и не состоящие в родстве между собой [14]. Сформированные выборки были сопоставимы по возрасту и росту-весовым показателям ($p > 0,05$). Детальная клиническая характеристика рассматриваемых групп больных и контроля представлена нами в ранее опубликованной работе [15]. От всех женщин было получено информированное согласие на проведение исследования. Работа выполнена под контролем этического комитета медицинского института НИУ БелГУ.

Для молекулярно-генетического исследования было отобрано два полиморфных локуса (rs222003 и rs222020) гена GC в соответствии с их значимым регуляторным потенциалом (согласно базы данных HaploReg (v.4.1) (<http://compbio.mit.edu/HaploReg>)). Выделение ДНК и генотипирование полиморфных локусов проводились по методике, представленной ранее [16].

Анализ ассоциаций полиморфных локусов с развитием гиперплазии эндометрия в рамках основных генетических моделей (аддитивная, доминантная и рецессивная) выполнен методом логистической регрессии с проведением адаптивного пермутационного теста (p_{perm}) для коррекции на множественные сравнения по методике, изложенной ранее [17]. Статистически значимым считали уровень $p_{perm} < 0,05$. Вычисления проводили в программе PLINK v. 2.050 (<http://zzz.bwh.harvard.edu/plink/>).

Регуляторный потенциал полиморфных локусов с оценкой связи референсного и альтернативного аллелей с афинностью мотива ДНК к факторам транскрипции изучали с помощью онлайн-программы HaploReg (v.4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>) по методике, изложенной ранее [18].

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе распределения генотипов по полиморфным локусам rs222003 и rs222020 гена GC у больных гиперплазией эндометрия и в контрольной выборке выявлено его соответствие теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Данные сравнительного анализа распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов гена GC среди больных и в контроле представлены в таблице. Установлена ассоциация полиморфизма rs222003 гена GC с развитием гиперплазии эндометрия. Среди больных частота полиморфного варианта (аллель C) rs222003 существенно ниже (в 1,42 раза) в сравнении с контрольной

группой ($p = 0,03$). Выявлена ассоциация аллеля C rs222003 гена GC с развитием гиперплазии эндометрия в соответствии с аддитивной (OR = 0,68, 95% CI 0,48–0,95, $p = 0,03$, $p_{perm} = 0,03$) и доминантной (OR = 0,69, 95% CI 0,49–0,98, $p = 0,04$, $p_{perm} = 0,04$) генетическими моделями. Установлено, что генетическими факторами риска развития гиперплазии эндометрия являются генотип G/G (OR = 1,44, 95% CI 1,01–2,08, $p = 0,05$) и аллель G (OR = 1,45, 95% CI 1,03–2,07, $p = 0,03$) полиморфного локуса rs222003 гена GC.

При изучении регуляторного потенциала полиморфизма rs222003 гена GC, ассоциированного с развитием гиперплазии эндометрия, проведенного с использованием онлайн-программы HaploReg (v.4.1), установлено, что данный полиморфный локус находится в регионе модифицированных гистонов (H3K4me1), маркирующих энхансеры в клетках печени. Выявлена локализация полиморфизма rs222003 в регионе регуляторных мотивов ДНК, являющихся сайтами связывания с пятью факторами транскрипции – Ноха3_1, lrf_known10, lrf_known11, lrf_known6, STAT_disc3. При этом аллель G, ассоциированный с повышенным риском развития гиперплазии эндометрия, снижает афинность ко всем рассматриваемым факторам транскрипции: Ноха3_1 (различие между LOD scores аллелей C(alt) и G(ref) составляет 2,8), lrf_known10 (различие между LOD scores аллелей C(alt) и G(ref) составляет 2,8), lrf_known11 (различие между LOD scores аллелей C(alt) и G(ref) составляет 1,1), lrf_known6 (различие между LOD scores аллелей C(alt) и G(ref) составляет 11,3), STAT_disc3 (различие между LOD scores аллелей C(alt) и G(ref) составляет 11,7). Следует отметить, что наиболее выраженное снижение афинности при данном полиморфном варианте (аллель G) характерно для транскрипционных факторов STAT_disc3 и lrf_known6 (отличаются наибольшими показателями Δ LOD). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значимом регуляторном потенциале полиморфного локуса rs222003 гена GC. Согласно данным литературы, фактор транскрипции STAT участвует в проведе-

нии сигнала рецептора эпидермального фактора роста внутрь клетки, потенцируя тем самым реализацию сигнального каскада митоген-активируемых протеинкиназ (МАРКs), фосфатидилинозит-3-киназ (PI3K) и серин-треониновых киназ (Akt) (PI3K/Akt-киназный каскад), что имеет важное значение в патогенезе гиперплазии эндометрия (стимулируется митогенная активность эпителиальных клеток) [1].

Установленная в нашем исследовании вовлеченность полиморфизма rs222003 гена группоспецифического компонента (GC) в развитие гиперплазии эндометрия может быть связана с медико-биологическими эффектами витамин-D-связывающего протеина в организме, основным из которых является связывание и перенос витамина D₃ и его метаболитов (<http://www.genecards.org/>). При этом следует отметить, что в ранее проведенном полногеномном исследовании (GWAS) установлена связь полиморфизма rs705117 гена GC, находящегося в неравновесии по сцеплению ($r^2 = 0,52$, $D = 0,95$) с исследуемым нами полиморфным локусом rs222003, с уровнем витамин-D-связывающего протеина в сыворотке крови ($p = 4,7 \times 10^{-91}$) [19]. Согласно данным литературы, витамин D обладает множественными биологическими эффектами и в том числе влияет на регуляцию клеточной пролиферации и дифференцировки, ангиогенез, индукцию апоптоза, подавление онкогенеза [10, 12], что имеет важное значение в этиопатогенезе гиперплазии эндометрия [1, 2, 6, 9]. Литературные материалы свидетельствуют о важной роли метаболизма витамина D в развитии рака эндометрия [12, 13]. Также одним из возможных механизмов вовлеченности витамина D в формирование гиперплазии эндометрия может быть его значимая роль в развитии воспалительных процессов в организме [20]. Следует отметить, что значимое влияние на воспалительные реакции организма имеет и группоспецифический компонент (снижает экспрессию «провоспалительных» генов и повышает транскрипцию генов «противовоспалительной» направленности) [20]. Согласно многочисленным данным литературы, хрониче-

Таблица. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов гена GC у больных гиперплазией эндометрия и в контрольной группе

Table. Distribution of the frequencies of alleles and genotypes of gene GC polymorphic loci in patients with endometrial hyperplasia and in controls

Локусы / Loci	Аллели, генотипы / Alleles, genotypes	Больные, абс. (%) / Patients, abs. (%) (n = 520)	Контроль, абс. (%) / Controls, abs. (%) (n = 696)	OR (95% CI) / OR (95% CI)	p	
rs222003 GC	G	981 (94,69%)	1287 (92,46%)	1,45 (1,03–2,07)	0,03	
	C	55 (5,31%)	105 (7,54%)	0,69 (0,48–0,97)		
	G/G	463 (89,38%)	594 (85,35%)	1,44 (1,01–2,08)	0,05	
	G/C	55 (10,62%)	99 (14,22%)	0,72 (0,50–1,03)	0,07	
	C/C	0 (0,00%)	3 (0,43%)	0,01 (0,01–2,99)	0,36	
	G/G vs. G/C vs. C/C (аддитивная модель / additive model)				0,68 (0,48–0,95)	0,03
	G/G vs. G/C + C/C (доминантная модель / dominant model)				0,69 (0,49–0,98)	0,04
G/G + G/C vs. C/C (рецессивная модель)				inf	1,00	
rs222020 GC	T	902 (87,07%)	1230 (88,49%)	0,88 (0,68–1,13)	0,32	
	C	134 (12,93%)	160 (11,51%)	1,14 (0,89–1,47)		
	T/T	388 (74,90%)	541 (77,84%)	0,85 (0,64–1,12)	0,26	
	T/C	126 (24,33%)	148 (21,30%)	1,19 (0,90–1,57)	0,24	
	C/C	4 (0,77%)	6 (0,86%)	0,89 (0,21–3,58)	1,00	
	T/T vs. T/C vs. C/C (аддитивная модель / additive model)				1,15 (0,89–1,48)	0,27
	T/T vs. T/C + C/C (доминантная модель / dominant model)				1,18 (0,90–1,54)	0,23
T/T + T/C vs. C/C (рецессивная модель / recessive model)				0,89 (0,25–3,18)	0,86	

OR – показатель отношения шансов, 95% CI – его 95%-й доверительный интервал, p – уровень значимости, жирным выделены значимые различия.

OR – odds ratio value, 95% CI – its 95% confidence interval, p – significance level, bold type emphasizes significant differences.

ский воспалительный процесс в эндометрии является фактором риска развития гиперплазии эндометрия [1–3, 6, 9]. При длительно текущем местном воспалительном процессе в эндометрии развивается дисфункция стероидо-рецепторных систем, обуславливающая нарушения его реакции на эстрадиол и прогестерон, что приводит к выраженным морфологическим изменениям слизистой оболочки матки [6, 21]. Наряду с этим хронические воспалительные процессы в эндометрии могут привести к вторичной гипофункции яичников (вследствие нарушений в деятельности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы), ановуляции и, как следствие, развитию относительной гиперэстрогении, лежащей в основе формирования гиперпластических процессов в эндометрии [6]. При этом одним из важных патогенетических факторов этих процессов являются толл-подобные рецепторы, которые экспрессируются во всех отделах женского репродуктивного тракта (в том числе эндометрии) [22] и гиперпродукция которых играет ключевую роль в потенцировании хронического эндометрита [22, 23]. Следует отметить, что результаты настоящей работы согласуются с ранее полученными данными о значимой роли молекулярно-генетических факторов в формировании пролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы у населения Центрального Черноземья России [24, 25].

Электронная версия статьи Заключение

Установлена ассоциация полиморфизма rs222003 гена GC с развитием гиперплазии эндометрия. Генетическими факторами риска развития гиперплазии эндометрия являются генотип G/G (OR = 1,44, 95% CI 1,01–2,08, $p = 0,05$) и аллель G (OR = 1,45, 95% CI 1,03–2,07, $p = 0,03$) полиморфного локуса rs222003 гена GC. Полиморфизм rs222003 обладает значимым регуляторным потенциалом – находится в регионе модифицированных гистонов, маркирующих энхансеры в клетках печени, и регионе регуляторных мотивов ДНК, являющихся сайтами связывания с пятью факторами транскрипции – Noxa3_1, lrf_known10, lrf_known11, lrf_known6, STAT_disc3.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература

1. Курцер МА, Бреусенко ВГ, Голухов ГН, Голова ЮА, Есипова ИА, Овчинникова АВ, и др. Диагностика и лечение доброкачественных внутриматочных заболеваний у пациенток в постменопаузе. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(3):71–9. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-71-79
2. Давыдов АИ, Дворецкий ЛИ, Лебедев ВА, Новрузова НХ. Аномальные маточные кровотечения и железодефицитная анемия. Патогенетическое обосно-

- вание выбора препарата железа. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018;17(6):89–96. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-6-89-96
3. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. J Gynecol Oncol. 2016 Jan;27(1):e8. DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e8. Epub 2015 Dec 1.
 4. Kadirogullari P, Atalay CR, Ozdemir O, Sari ME. Prevalence of Co-existing Endometrial Carcinoma in Patients with Preoperative Diagnosis of Endometrial Hyperplasia. J Clin Diagn Res. 2015 Oct;9(10):QC10–4. DOI: 10.7860/JCDR/2015/12484.6618. Epub 2015 Oct 1.
 5. Осипова АД, Флорова ВС, Кукушкин ВИ, Ищенко АИ, Монтанино МО, Джибладзе ТА, и др. Современные аспекты и новые технологии экспресс-диагностики заболеваний эндометрия у женщин в перименопаузе на основе оптической спектроскопии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(4):52–8. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-4-52-58
 6. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносов МИ. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, факторы риска, полиморфизм генов-кандидатов. Акушерство и гинекология. 2019;1:13–8. DOI: 10.18565/aig.2019.1.13-18
 7. Демакова НА. Молекулярно-генетические характеристики пациенток с гиперплазией и полипами эндометрия. Научный результат. Медицина и фармация. 2018;4(2):26–39. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4
 8. Krivoshei IV, Altuchova OB, Polonikov AV, Churnosov MI. Bioinformatic analysis of the liability to the hyperplastic processes of the uterus. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2015;6(5):1563–6.
 9. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. Hum Reprod Update. 2017 Mar 1;23(2):232–54. DOI: 10.1093/humupd/dmw042
 10. Пономаренко ИВ, Чурносов МИ. Современные представления об этиопатогенезе и факторах риска лейомиомы матки. Акушерство и гинекология. 2018;8:27–32. DOI: 10.18565/aig.2018.8.27-32
 11. Brakta S, Diamond JS, Al-Hendy A, Diamond MP, Halder SK. The Role of Vitamin D in Uterine Fibroid Biology. Fertility and sterility. 2015;104(3):698–706. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.031
 12. Deuster E, Jeschke U, Ye Y, Mahner S, Czogalla B. Vitamin D and VDR in Gynecological Cancers—A Systematic Review. Int J Mol Sci. 2017;18(11):2328. Published 2017 Nov 4. DOI: 10.3390/ijms18112328
 13. Yu W, Cline M, Maxwell LG, Berrigan D, Rodriguez G, Warri A, et al. Dietary vitamin D exposure prevents obesity-induced increase in endometrial cancer in Pten+/- mice. Cancer Prev Res (Phila). 2010 Oct;3(10):1246–58. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0088. Epub 2010 Sep 21.
 14. Сорокина ИН, Рудых НА, Безменова ИН, Полякова ИС. Популяционно-генетические характеристики и генетико-эпидемиологическое исследование ассоциаций генов-кандидатов с мультифакториальными заболеваниями. Научные результаты биомедицинских исследований. 2018;4(4):20–30. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-3
 15. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносов МИ. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия. Акушерство и гинекология. 2019;4:66–72. DOI: 10.18565/aig.2019.4.66-72
 16. Пономаренко ИВ, Решетников ЕА, Полоников АВ, Чурносов МИ. Полиморфный локус rs314276 гена LIN28B ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. Акушерство и гинекология. 2019;2:98–104. DOI: 10.18565/aig.2019.2.98-104
 17. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Верзилина ИН, Сорокина ИН, Орлова ВС, Чурносов МИ. Полиморфизм гена UGT2B4 как фактор развития эндометриоза. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(3):15–20. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-15-20
 18. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносов МИ. Полиморфные локусы гена LHCGR, ассоциированные с развитием миомы матки. Акушерство и гинекология. 2018;10:86–91. DOI: 10.18565/aig.2018.10.86-91

19. Moy KA, Mondul AM, Zhang H, Weinstein SJ, Wheeler W, Chung CC, et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D-binding protein. *Am J Clin Nutr.* 2014 Jun;99(6):1424-31. DOI: 10.3945/ajcn.113.080309. Epub 2014 Apr 16.
20. Wöbke TK, Sorg BL, Steinhilber D. Vitamin D in inflammatory diseases. *Front Physiol.* 2014;5:244. Published 2014 Jul 2. DOI: 10.3389/fphys.2014.00244
21. Давыдов АИ, Новрузова НХ, Стрижаков АН. Гиперплазии эндометрия: анализ классификации ВОЗ 2014 и протокола RCOG & BSGE с позиций собственных результатов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2018;17(4):11-24. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-4-11-24
22. Лебедева ОП, Кирко Р. Экспрессия толл-подобных рецепторов в женском репродуктивном тракте и ее гормональная регуляция (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2018;4(3):3-17. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-1
23. Коган ЕА, Гомболевская НА, Демуря ТА, Марченко ЛА, Бурменская ОВ, Файзуллина НМ, и др. Роль toll-like рецепторов 2, 4, 9-го типов в патогенезе хронического эндометрита. *Акушерство и гинекология.* 2015;12:81-8.
24. Churnosov MI, Altuchova OB, Demakova NA, Krivoshei IV, Evdokimov VI, Batlutskaya IV, et al. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* 2014;5(6):1344-7.
25. Krivoshei IV, Altuchova OB, Golovchenko OV, Orlova VS, Polonikov AV, Churnosov MI. Genetic factors of hysteromyoma. *Research Journal of Medical Sciences.* 2015;9(4):182-5.
9. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update.* 2017 Mar 1;23(2):232-54. DOI: 10.1093/humupd/dmw042
10. Ponomarenko IV, Churnosov MI. Urrrent views on the etiopathogenesis and risk factors of uterine leiomyoma. *Obstetrics and Gynecology.* 2018;8:27-32. DOI: 10.18565/aig.2018.8.27-32 (In Russian).
11. Brakta S, Diamond JS, Al-Hendy A, Diamond MP, Halder SK. The Role of Vitamin D in Uterine Fibroid Biology. *Fertility and sterility.* 2015;104(3):698-706. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.031
12. Deuster E, Jeschke U, Ye Y, Mahner S, Czogalla B. Vitamin D and VDR in Gynecological Cancers-A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11):2328. Published 2017 Nov 4. DOI: 10.3390/ijms18112328
13. Yu W, Cline M, Maxwell LG, Berrigan D, Rodriguez G, Warri A, et al. Dietary vitamin D exposure prevents obesity-induced increase in endometrial cancer in Pten+/- mice. *Cancer Prev Res (Phila).* 2010 Oct;3(10):1246-58. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0088. Epub 2010 Sep 21.
14. Sorokina IN, Rudykh NA, Bezmenova IN, et al. Population genetic characteristics and genetic epidemiological research of candidate genes associations with multifactorial diseases. *Research Results in Biomedicine.* 2018;4(4):20-30. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-3 (In Russian).
15. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Association of *ESR2* rs4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology.* 2019;4:66-72. DOI: 10.18565/aig.2019.4.66-72 (In Russian).
16. Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Polonikov AV, Churnosov MI. The polymorphic locus rs314276 of the *LIN28B* gene is associated with the age of menarche in women of the Central Black Earth Region of Russia. *Obstetrics and Gynecology.* 2019;2:98-104. DOI: 10.18565/aig.2019.2.98-104 (In Russian).
17. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Verziilina IN, Sorokina IN, Orlova VS, Churnosov MI. The *UGT2B4* gene polymorphism as a factor of developing endometriosis. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2019;18(3):15-20. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-15-20 (In Russian).
18. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic *LHCGR* gene loci associated with the development of uterine fibroids. *Obstetrics and Gynecology.* 2018;10:86-91. DOI: 10.18565/aig.2018.10.86-91 (In Russian).
19. Moy KA, Mondul AM, Zhang H, Weinstein SJ, Wheeler W, Chung CC, et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D-binding protein. *Am J Clin Nutr.* 2014 Jun;99(6):1424-31. DOI: 10.3945/ajcn.113.080309. Epub 2014 Apr 16.
20. Wöbke TK, Sorg BL, Steinhilber D. Vitamin D in inflammatory diseases. *Front Physiol.* 2014;5:244. Published 2014 Jul 2. DOI: 10.3389/fphys.2014.00244
21. Davydov AI, Novruzova NK, Strizhakov AN. Endometrial hyperplasia: the analysis of the 2014 WHO Classification and Protocol RCOG & BSGE in the perspective of own results. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2018;17(4):11-24. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-4-11-24 (In Russian).
22. Lebedeva OP, Qirko R. Expression of toll-like receptors in the female reproductive tract and its hormone regulation (review). *Research Results in Biomedicine.* 2018;4(3):3-17. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-1 (In Russian).
23. Kogan EA, Gombolevskaya NA, Demura TA, Marchenko LA, Burmenskaya OV, Fayzullina NM, et al. Role of toll-like receptors 2, 4, 9 in the endometrium in chronic endometritis. *Obstetrics and Gynecology.* 2015;12:81-8. (In Russian).
24. Churnosov MI, Altuchova OB, Demakova NA, Krivoshei IV, Evdokimov VI, Batlutskaya IV, et al. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* 2014;5(6):1344-7.
25. Krivoshei IV, Altuchova OB, Golovchenko OV, Orlova VS, Polonikov AV, Churnosov MI. Genetic factors of hysteromyoma. *Research Journal of Medical Sciences.* 2015;9(4):182-5.

References

Электронная библиотека

Информация о соавторах:

Верзилина Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры медио-биологических дисциплин Белгородского государственного национального исследовательского университета
Адрес: 308015, Белгород, ул. Победы, 85
Телефон: (4722) 30-1383
E-mail: verzilina@bsu.edu.ru

Сорокина Инна Николаевна, доктор биологических наук, профессор кафедры медио-биологических дисциплин медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета
Адрес: 308015, Белгород, ул. Победы, 85
Телефон: (4722) 30-1383
E-mail: sorokina@bsu.edu.ru

Крикун Евгений Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, директор медицинского колледжа Белгородского государственного национального исследовательского университета
Адрес: 308015, Белгород, ул. Победы, 85
Телефон: (4722)30-1383
E-mail: krikun@bsu.edu.ru

Орлова Валентина Семеновна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета
Адрес: 308015, Белгород, ул. Победы, 85
Телефон: (4722) 30-1383
E-mail: orlova@bsu.edu.ru

Полоников Алексей Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии Курского государственного медицинского университета
Адрес: 305041, Курск, ул. К.Маркса, 3
Телефон: (4712) 58-8147
E-mail: polonikovav@kursksmu.net

Information about co-authors:

Irina N. Verzilina, MD, PhD, DSc, associate professor at the department of medico-biological disciplines, Belgorod State National Research University
Address: 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russian Federation
Phone: (4722) 30-1383
E-mail: verzilina@bsu.edu.ru

Inna N. Sorokina, DSc in Biology, professor at the department of medico-biological disciplines, Medical Institute, Belgorod State National Research University
Address: 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russian Federation
Phone: (4722) 30-1383
E-mail: sorokina@bsu.edu.ru

Evgeniy N. Krikun, MD, PhD, DSc, professor, director of the Medical College, Belgorod State National Research University
Address: 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russian Federation
Phone: (4722) 30-1383
E-mail: krikun@bsu.edu.ru

Valentina S. Orlova, MD, PhD, DSc, professor at the department of obstetrics and gynaecology, Medical Institute, Belgorod State National Research University
Address: 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russian Federation
Phone: (4722) 30-1383
E-mail: verzilina@bsu.edu.ru

Aleksey V. Polonikov, MD, PhD, DSc, professor at the department of biology, medical genetics and ecology, Kursk State Medical University
Address: 3 K.Marks str., Kursk, 305041, Russian Federation
Phone: (4712) 58-8147
E-mail: polonikovav@kursksmu.net

Электронная версия

**В Общероссийский семинар
12-14 марта 2020
Москва**



**«Репродуктивный потенциал России:
версии и контраверсии.
ВЕСЕННИЕ ЧТЕНИЯ»**

- Эпоха клинических рекомендаций в России набирает обороты. Что нас ждёт и можем ли мы на это повлиять?
- Контраверсионность как норма жизни. Обзор и обсуждение ключевых клинических рекомендаций в акушерстве и гинекологии.



StatusPraesens
profmedia

SP spnavigator

+7 (499) 346 3902

stpraesens

info@praesens.ru

praesens

praesens.ru

statuspraesens