

© Коллектив авторов, 2021

О.Б. АЛТУХОВА¹, В.Е. РАДЗИНСКИЙ², И.С. ПОЛЯКОВА¹, М.И. ЧУРНОСОВ¹**РОЛЬ ГЕНОВ ФАКТОРОВ РОСТА В РАЗВИТИИ МИОМЫ МАТКИ
В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРПАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ**¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Цель. Изучить ассоциации полиморфных вариантов генов факторов роста с развитием сочетания миомы матки и гиперплазии эндометрия.

Материалы и методы. Обследованы 982 женщины: 193 женщины с сочетанием миомы матки и гиперплазии эндометрия и 789 женщин контрольной группы. Для исследования отобраны пять полиморфных локусов генов факторов роста: EGF с.-382A>G rs4444903, TGFβ-1 с.-1347T>C rs1800469, IGF1 с.*2716G>A rs6214, VEGF с.-958C>T rs833061, FGFR2 с.109+906T>C rs2981582. Исследование осуществлялось методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. Установлены ассоциации изученных полиморфных локусов с формированием сочетания миомы матки и гиперплазии эндометрия. Генотип CC rs2981582 FGFR2 повышает риск развития сочетания миомы матки с гиперплазией эндометрия (ОШ=1,38). Фактором риска развития заболевания является и комбинация аллелей A rs4444903 EGF и C rs1800469 TGFβ-1 (ОШ=1,50). Протективное значение для развития заболевания имеет комбинация G rs4444903 EGF, C rs1800469 TGFβ-1, G rs6214 IGF1 и T rs2981582 FGFR2 (ОШ=0,59). Эти полиморфизмы имеют значимый регуляторный потенциал и влияют на уровень экспрессии 8 различных генов, располагаются в регионах энхансеров экзонного сплайсинга, являются сайтами связывания транскрипционных факторов.

Заключение. Полиморфные локусы генов PGR с.1415-11113G>T rs1042838, ESR1 с.*1029T>C rs3798577, ESR1 с.453-397T>C rs2234693, ESR1 с.453-351A>G rs9340799 ассоциированы с развитием сочетания миомы матки и гиперплазии эндометрия.

Ключевые слова: миома матки, гиперплазия эндометрия, гены факторов роста.

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

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. Роль генов факторов роста в развитии миомы матки в сочетании с гиперплазией эндометрия. Акушерство и гинекология. 2021; 4: 104-110
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.104-110>

© A group of authors, 2021

О.Б. АЛТУХОВА¹, В.Е. РАДЗИНСКИЙ², И.С. ПОЛЯКОВА¹, М.И. ЧУРНОСОВ¹**THE ROLE OF GROWTH FACTOR GENES IN THE DEVELOPMENT
OF UTERINE FIBROIDS COMBINED WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA**¹Belgorod National Research University, Belgorod, Russia²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Objective. To study the association of polymorphic variants of growth factor genes with the development of uterine fibroids combined with endometrial hyperplasia.

Materials and methods. The study included 982 women: 193 women with uterine fibroids combined with endometrial hyperplasia and 789 healthy controls. Five polymorphic loci of growth factor genes were chosen for the study: EGF с.-382A>G rs4444903, TGFβ-1 с.-1347T>C rs1800469, IGF1 с.*2716G>A rs6214, VEGF с.-958C>T rs833061, FGFR2 с.109+906T>C rs2981582. The study was carried out using the polymerase chain reaction method.

Results. Polymorphic loci were found to be associated with the development of uterine fibroids combined with endometrial hyperplasia. Genotype CC rs2981582 FGFR2 increases the risk of developing uterine fibroids combined with endometrial hyperplasia (OR=1.38). The combination of alleles A rs4444903 EGF and C rs1800469 TGFβ-1 is also a risk factor for the development of the disease (OR=1.50). The combination of G rs4444903 EGF, C rs1800469 TGFβ-1, G rs6214 IGF1, and T rs2981582 FGFR2 can play a protective role in the development of the disease (OR=0.59). These polymorphisms have a significant regulatory potential and affect the expression level of eight different genes; they are located in the areas of exonic splicing enhancers and they are the binding sites of transcription factors.

Conclusion. Polymorphic loci of the genes *PGR c.1415-11113G>T rs1042838*, *ESR1 c.*1029T>C rs3798577*, *ESR1 c.453-397T>C rs2234693*, *ESR1 c.453-351A>G rs9340799* are associated with the development of uterine fibroids combined with endometrial hyperplasia.

Keywords: uterine fibroids, endometrial hyperplasia, growth factor genes.

Authors' contributions. Radzinsky V.E., Churnosov M.I., Altukhova O.B.: developing the concept and design of the study, editing; Altukhova O.B., Churnosov M.I.: collecting and processing the information; Polyakova I.S.: writing the text.

Conflicts of interest. The authors declare that there are no conflicts of interests.

Financing. The study has not been sponsored.

For citation: Altukhova O.B., Radzinsky V.E., Polyakova I.S., Churnosov M.I. The role of growth factor genes in the development of uterine fibroids combined with endometrial hyperplasia. Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and gynecology. 2021; 4: 104-110 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.104-110>

Миома матки и гиперплазия эндометрия являются актуальной проблемой современной гинекологии [1, 2]. Данные заболевания встречаются у женщин всех возрастных групп [1, 3]. У женщин репродуктивного возраста миома матки регистрируется с частотой 25%, гиперплазия эндометрия – от 10 до 50% [1–5]. Сочетание миомы матки с гиперплазией эндометрия регистрируется у 30–35% пациенток репродуктивного возраста, в период менопаузы – у 72,7–100% [6]. В медицине проблема пролиферативных заболеваний матки имеет большое медико-социальное значение, что обусловлено сложностью лечения, нарушением репродукции, тяжелыми последствиями для пациенток, возможностью формирования злокачественных опухолей эндометрия [7, 8], повторными рецидивами заболевания.

До сих пор не существует единого мнения о механизмах развития пролиферативных заболеваний матки [5, 9]. Достижения молекулярной генетики доказали роль генетических факторов в развитии данных заболеваний [10, 11]. Важную роль в развитии пролиферативных заболеваний матки играют гены факторов роста. Вследствие воспалительных процессов зачаток миомы матки инфильтрируется макрофагами, выделяющими факторы некроза опухоли, интерлейкины [12]. Эти вещества изменяют экспрессию гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), что стимулирует гиперпродукцию трансформирующего фактора роста (TGF)- β клетками опухоли. TGF- β может повышать эффекторную активность ГМ-КСФ. Воздействием на фибробласты TGF- β стимулирует экспрессию в них фактора роста, вызывающего выработку экстрацеллюлярного матрикса (СТGF). Фибробласты под влиянием TGF- β становятся миофибробластами, участвующими в образовании компонентов соединительной ткани. Фактор некроза опухоли (TNF)- α , синтезируемый макрофагами, конкурентным путем может блокировать сигнальный путь между TGF- β и СТGF, так как место связывания TNF- α и TGF- β с промотором СТGF общее [13, 14].

Цель исследования: изучить ассоциации полиморфных вариантов генов факторов роста с развитием сочетания миомы матки и гиперплазии эндометрия.

Материалы и методы

В исследование включены женщины с сочетанием миомы матки и гиперплазии эндометрия ($n=193$)

и женщины контрольной группы ($n=789$), являющиеся русскими жительницами Центрального Черноземного региона России, не имеющие родства [15]. Исследуемые выборки формировались в отделении гинекологии ОГБУЗ БОКБ Святителя Иоасафа. Критерием включения в группу больных являлось наличие сочетания миомы матки и гиперплазии эндометрия, верифицированных эхографическими и гистероскопическими методами. Диагноз подтверждался морфологически. Контрольная группа формировалась из здоровых женщин, проходивших плановую диспансеризацию в отделении Перинатального центра. Каждая женщина дала письменное разрешение на проведение исследования.

Для молекулярно-генетического тестирования использовали геномную ДНК, выделенную стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции из лейкоцитов периферической крови. Пациенткам с сочетанием миомы матки и гиперплазии эндометрия и в группе контроля проводилось генотипирование 5 полиморфных локусов генов факторов роста: *EGF c.-382A>G rs4444903* (эпидермальный фактор роста), *TGF β -1 c.-1347T>C rs1800469* (трансформирующий фактор роста β -1), *IGF1 c.*2716G>A rs6214* (инсулиноподобный фактор роста 1), *VEGF c.-958C>T rs833061* (фактор роста эндотелия сосудов), *FGFR2 c.109+906T>C rs2981582* (рецептор фактора роста фибробластов). Выбор этих SNP для исследования обусловлен (согласно [16]) их значимым регуляторным потенциалом.

Исследование полиморфных локусов генов факторов роста осуществлялось методом полимеразной цепной реакции с использованием олигонуклеотидных праймеров и зондов, синтезированных ООО «Синтол» (Russian).

Статистический анализ

Изучены частоты аллелей и генотипов в сравниваемых группах. Их анализ в исследуемых группах больных и контроля проводили в таблицах сопряженности 2×2 с применением критерия χ^2 . Ассоциации аллельных вариантов с развитием заболевания оценивали с помощью показателя отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (ДИ). Статистическую обработку полученных данных проводили в программе STATISTICA for Windows 10.0.

Проведено изучение связи комбинаций генетических вариантов (аллели и генотипы) рассматри-

ваемых локусов с развитием сочетанной патологии с использованием программы APSampler (<https://sourceforge.net/projects/apsampler/>), применяющей метод Монте-Карло–Марковских цепей и байесовскую непараметрическую статистику [17, 18]. За статистически значимый принимали уровень $p_{\text{perm}} < 0,05$.

Влияние полиморфизмов на экспрессию генов изучали с использованием базы данных программы GTExportal (<https://www.gtexportal.org/>). В работу включались материалы с $p < 8 \times 10^{-5}$, $\text{FDR} \leq 0,05$. Влияние аллеля на изменение экспрессии генов определяли по критерию β [10]. Регуляторные эффекты полиморфных локусов выявляли по данным программы SNPinfo (<https://npinfo.niehs.nih.gov/>).

Результаты и обсуждение

Данные о частотах аллелей и генотипов в исследуемых выборках представлены в таблицах 1 и 2. Распределение частот аллелей и генотипов всех генов соответствует равновесию Харди–Вайнберга.

Анализ распределения частот аллелей и генотипов изучаемых полиморфных маркеров генов факторов роста в исследуемых группах показал, что у женщин с сочетанием миомы матки и гиперплазии эндометрия генотип CC rs2981582 *FGFR2* встречается с частотой 48,12%, что выше аналогичного показателя в контрольной группе, где частота данного генотипа составляет 40,11% (ОШ=1,38; 95% ДИ 0,99–1,93; $p=0,05$; $p_{\text{perm}}=0,05$).

По другим исследуемым полиморфизмам генов факторов роста в исследуемой выборке больных достоверных различий в распространенности аллелей и генотипов не обнаружено ($p > 0,05$).

Установлено, что сочетание генетических вариантов G rs4444903 *EGF*, C rs1800469 *TGF β -1*, G rs6214 *IGF1* и T rs2981582 *FGFR2* в группе больных (22,85%) и в контрольной группе (33,07%) имеет статистически значимые различия. Такая комбинация аллелей выступает протективным фактором развития сочетания миомы матки и гиперплазии эндометрия (ОШ=0,59; 95% ДИ 0,40–0,88; $p=0,005$; $p_{\text{perm}}=0,08$).

Выявлено, что сочетание аллелей А гена rs4444903 *EGF* и С гена rs1800469 *TGF β -1* наблюдается у 77,91% женщин с сочетанием миомы матки и гиперплазии эндометрия, что достоверно выше аналогичного показателя контрольной группы – 70,06%. Такая комбинация аллелей служит фактором риска развития миомы матки в сочетании с гиперплазией эндометрия (ОШ=1,50; 95% ДИ 1,02–2,21; $p=0,02$; $p_{\text{perm}}=0,03$).

Ген *FGFR2*, по данным литературы, обеспечивает регуляцию клеточной пролиферации, дифференцировки, миграции клеток [19]. Генетический полиморфизм rs2981582 *FGFR2*, по данным литературы, имеет ассоциации с развитием рака молочной железы [20] и поджелудочной железы [19].

При помощи онлайн-программы GTExportal (<http://www.gtexportal.org/>) установлено, что 3 изученных полиморфизма значимо ассоциированы ($p < 8 \times 10^{-5}$; $\text{FDR} \leq 0,05$) с уровнем экспрессии mRNA (cis-eQTL) 8 различных генов в разных тканях и органах.

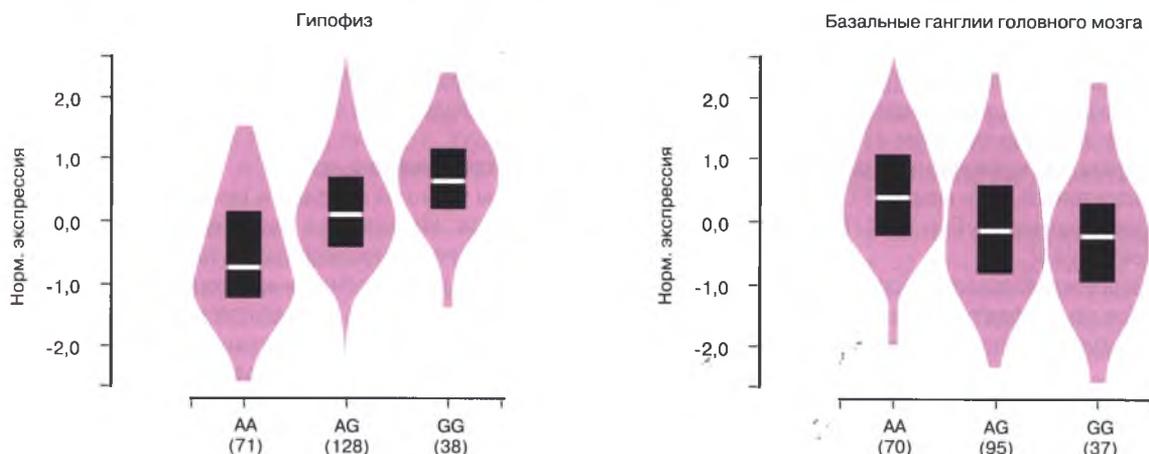
Установлено, что полиморфный вариант А rs4444903 гена *EGF* ассоциирован с повышенной экспрессией гена *EGF* в гипофизе ($\beta=0,65$; $p=1,8e-22$; $\text{FDR} \leq 0,05$), скелетной мускулатуре ($\beta=0,11$; $p=0,000046$; $\text{FDR} \leq 0,05$), клетках культивированных фибробластов ($\beta=0,20$; $p=0,000051$; $\text{FDR} \leq 0,05$) (рисунок).

Полиморфный вариант А гена rs4444903 *EGF* ассоциирован с низким уровнем экспрессии гена *GAR1* в базальных ганглиях головного мозга ($\beta=-0,27$; $p=0,000018$; $\text{FDR} \leq 0,05$).

Полиморфизм rs1800469 гена *TGF β 1* ассоциирован с низкой экспрессией гена *B9D2* в культивированных клетках фибробластов ($\beta=-0,15$; $p=0,000021$; $\text{FDR} \leq 0,05$), снижает уровень экспрессии гена *EXOSC5* в сердечной ткани ($\beta=-0,23$; $p=1,4e-9$; $\text{FDR} \leq 0,05$), скелетной мускулатуре ($\beta=-0,11$; $p=5,5e-8$; $\text{FDR} \leq 0,05$), и гена *TMEM91* в культивированных клетках фибробластов ($\beta=-0,092$; $p=0,0000027$; $\text{FDR} \leq 0,05$).

Полиморфный вариант С rs833061 гена *VEGFA* ассоциирован с высоким уровнем экспрессии гена *VEGFA* в ткани щитовидной железы ($\beta=0,11$; $p=0,00015$; $\text{FDR} \leq 0,05$).

Рисунок. Влияние аллеля А rs4444903 гена *EGF* на уровень экспрессии гена *EGF* в гипофизе и базальных ганглиях головного мозга



Данные базы GTExpress свидетельствуют о значимом регуляторном потенциале изучаемых полиморфизмов.

Полиморфный локус rs4444903 гена *EGF* расположен в регионе энхансера экзонного сплайсинга (ESE) серин-аргинин-насыщенного протеина (spr55) (score=3,78) и в регионе энхансера экзонного сплайсинга серин-аргининового фактора сплайсинга (SC35) (score=2,94). Аллель A rs4444903 гена *EGF* является сайтом связывания транскрипционных факторов AP4_01 (Core Match Score=1), CACD_01 (Core Match Score=0,850), CEBP_Q3 (Core Match Score=0,986), DSP_Q6_01 (Core Match Score=0,914), FAC1_01 (Core Match Score=0,808) и др. Регуляторный потенциал A rs4444903 гена *EGF* равен 0,12.

Регуляторный потенциал (RegPotential), согласно базе данных SNPinfo локуса rs1800469, равен 0,22. Аллель A гена rs1800469 *TGFβ-1* является сайтом связывания транскрипционных факторов AIRE_02 (Core Match Score=0,648), AP4_01 (Core Match Score=0,778), AREB6_02 (Core Match Score=1,0), SARNT_01 (Core Match Score=0,792) и др.

Полиморфизм C rs6214 гена *IGF1* является сайтом связывания микро-РНК has-miR-542-3p (score=140) и has-miR-570 (score=140).

Регуляторный потенциал гена *VEGF* с.-958C>T rs833061 (RegPotencial) равен 0,215. Аллель C гена rs833061 *VEGF* является сайтом связывания транскрипционных факторов AP2_Q6 (Core Match Score=0,953), ATF6_01 (Core Match Score=0,8), BRCA_01 (Core Match Score=0,994).

Ген *TGFβ-1* играет важную роль в регуляции процессов клеточной пролиферации, дифференцировки, миграции клеток [21, 22]; с этим может

быть связано его влияние на развитие миомы матки в сочетании с гиперплазией эндометрия. Согласно литературным данным, *TGFβ-1* служит важным фактором регуляции экспрессии других факторов роста [23]. *TGFβ-1* синтезируется моноцитами, макрофагами, Т- и В-лимфоцитами. Повышение *TGFβ-1* наблюдается в секреторную фазу цикла [24]. Согласно данным литературы, полиморфный вариант T rs1800469 *TGFβ-1* приводит к повышению уровня экспрессии *TGFβ-1* [23, 25].

Генетический полиморфизм *EGF* с.-382A>G rs4444903, входящий в состав рискованной комбинации, может влиять на взаимодействие *EGF* со своим рецептором и стимулировать, таким образом, процессы внутриклеточного фосфорилирования белков, влияя на пролиферацию и дифференцировку клеток эндометрия [26, 27].

Данные литературы свидетельствуют о связи *IGF1* с повышенной пролиферацией, ростом опухолей эндометрия, миом и лейомиосарком [28]. Некоторые исследования указывают на повышение *IGF1* в гиперплазированной эндометрии [29]. Аллельный вариант A rs6214 *IGF1* вызывает снижение экспрессии белка, а аллельный вариант G данного гена, входящий в состав рискованной комбинации, наоборот, вызывает увеличение экспрессии белка.

Заключение

Таким образом, результаты работы свидетельствуют о важном значении полиморфных локусов генов факторов роста *EGF* с.-382A>G rs4444903, *TGFβ-1* с.-1347T>C rs1800469, *IGF1* с.*2716G>A rs6214, *VEGF* с.-958C>T rs833061, *FGFR2* с.109+906T>C rs2981582

Таблица 1. Распределение аллелей полиморфных локусов генов факторов роста у пациенток с сочетанием миомы матки и гиперплазии эндометрия и в контрольной группе

SNP	Аллель	Больные (n=193)	Контроль (n=789)	p
<i>EGF</i> с.-382A>G rs4444903	n	378 (100%)	1548 (100%)	0,16
	A	225 (59,52%)	857 (55,36%)	
	G	153 (40,48%)	691 (44,64%)	
<i>TGFβ-1</i> с.-1347T>C rs1800469	n	370 (100%)	1556 (100%)	0,91
	C	240 (64,86%)	1002 (64,40%)	
	T	130 (35,14%)	554 (35,60%)	
<i>IGF1</i> с.*2716G>A rs6214	n	372 (100%)	1320 (100%)	0,82
	G	230 (61,83%)	827 (62,65%)	
	A	142 (38,17%)	493 (37,35%)	
<i>VEGF</i> с.-958C>T rs833061	n	376 (100%)	1546 (100%)	0,63
	C	195 (51,86%)	826 (53,43%)	
	T	181 (48,14%)	720 (46,57%)	
<i>FGFR2</i> с.109+906T>C rs2981582	n	374 (100%)	1546 (100%)	0,06
	C	256 (68,45%)	976 (63,13%)	
	T	118 (31,55%)	570 (36,87%)	

Таблица 2. Распределение генотипов полиморфных локусов генов факторов роста у пациенток с сочетанием миомы матки и гиперплазии эндометрия и в контрольной группе

SNP	Генотип	Больные (n=193)	Контроль (n=789)	p
EGF с.-382A>G rs4444903	n	189 (100%)	774 (100%)	
	AA	61 (32,27%)	232 (29,97%)	0,60
	AG	103 (54,49%)	393 (50,77%)	0,40
	GG	25 (13,24%)	149 (19,26%)	0,07
TGFβ-1 с.-1347T>C rs1800469	n	185 (100%)	778 (100%)	
	CC	80 (43,24%)	329 (42,28%)	0,88
	TC	80 (43,24%)	344 (44,21%)	0,88
	TT	25 (13,52%)	105 (13,51%)	1,00
IGF1 с.*2716G>A rs6214	n	186 (100%)	660 (100%)	
	GG	67 (36,02%)	253 (37,33%)	0,63
	GA	96 (51,61%)	321 (48,63%)	0,53
	AA	23 (12,37%)	86 (13,04%)	0,91
VEGF с.-958C>T rs833061	n	188 (100%)	773 (100%)	
	CC	50 (26,59%)	213 (27,55%)	0,86
	CT	95 (50,53%)	400 (51,76%)	0,83
	TT	43 (22,88%)	160 (20,69%)	0,58
FGFR2 с.109+906T>C rs2981582	n	187 (100%)	773 (100%)	
	CC	90 (48,12%)	310 (40,10%)	0,05
	TC	76 (40,64%)	356 (46,05%)	0,21
	TT	21 (11,24%)	107 (13,85%)	0,41

в формировании сочетания миомы матки и гиперплазии эндометрия. Генотип CC rs2981582 *FGFR2* является фактором риска развития сочетания миомы матки с гиперплазией эндометрия (ОШ=1,38). Фактором риска развития заболевания является и комбинация аллелей А rs4444903 *EGF* и С rs1800469 *TGFβ-1* (ОШ=1,50). Протективное значение для развития сочетания миомы матки и гиперплазии эндометрия имеет комбинация 4 генетических маркеров G rs4444903 *EGF*, C rs1800469 *TGFβ-1*, G rs6214 *IGF1* и T rs2981582 *FGFR2* (ОШ=0,59). Изученные SNP имеют значимый регуляторный потенциал, располагаются в регионах энхансеров экзонного сплайсинга, являются сайтами связывания транскрипционных факторов, ассоциированы с влиянием на уровень экспрессии mRNA восьми генов в разных тканях и органах.

Литература/References

1. Адамян Л.В., ред. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). Проект клинических рекомендаций по ведению больных. М.; 2015. 92 с. [Adamyán L.V., ed. Combined benign tumors and hyperplastic processes of the uterus (fibroids, adenomyosis, endometrial hyperplasia). Draft clinical guidelines for the management of patients. M.; 2015. 92p. (in Russian)].
2. Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2010. 468 с. [Kiselev V.I., Sidorova I.S., Unanyan A.L., Muizhnek E.L. Hyperplastic processes of the organs of the female reproductive system: theory and practice. M.: MEDPRAKTIKA-M; 2010. 468 p. (in Russian)].
3. 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>.
4. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурнов М.И. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, факторы риска, полиморфизм генов-кандидатов. Акушерство и гинекология. 2019; 1: 13-8. [Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Endometrial hyperplastic processes: etiopathogenesis, risk factors, polymorphism of candidate genes. Akusherstvo I Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2019; 1: 13-8. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.1.13-18>.
5. Пономаренко И.В., Чурнов 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. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2018; 8: 27-32 (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8.27-32>.
6. Гарашова М.А. Частота встречаемости и сочетанности неопластических процессов гениталий в постменопаузальном периоде. Вестник современной клинической медицины. 2019; 12(2): 28-32. [Garashova M.A. The

- frequency of occurrence and combination of neoplastic genital processes in the postmenopausal period. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2019; 12(2): 28-32 (in Russian)]. [https://dx.doi.org/10.20969/VSKM.2019.12\(2\).28-32](https://dx.doi.org/10.20969/VSKM.2019.12(2).28-32).
7. *Orbo A., Arnes M., Vereide A., Straume B.* Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel-impregnated intrauterine system or oral progestogens. *BJOG*. 2016; 123(9): 1512-9. <https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.13763>.
 8. *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>.
 9. *Krivoshei I.V., Altuchova O.B., Golovchenko O.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I.* Genetic factors of hysteromyoma. *Research Journal of Medical Sciences*. 2015; 9(4): 182-5. <https://dx.doi.org/10.3923/rjmsci.2015.182.185>.
 10. *Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов 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 fibroids. *Akusherstvo I Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2018; 10: 86-91 (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>.
 11. *Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И.* Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена *ESR2* с развитием гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2019; 4: 66-72. [Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Association of *ESR2* rs4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2019; (4): 66-72. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>.
 12. *Churnosov M.I., Altuchova O.B., Demakova N.A., Batlutskaya 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.
 13. *Лицова А.О., Малышкина А.И., Воронин Д.Н.* Особенности системной и локальной продукции цитокинов у женщин с миомой матки различных темпов роста. *Российский иммунологический журнал*. 2012; 6(2): 105-6. [Litsova A.O., Malishkina A.I., Voronin D.N. Features of systemic and local production of cytokines in women with uterine fibroids of various growth rates. *Russian immunological journal*. 2012; 6(2): 105-6 (in Russian)].
 14. *Chuang T.D., Luo X., Panda H.* miR-93/106b and their host gene, MCM7 are differentially expressed in leiomyomas and functionally target F3 and IL-8. *Mol. Endocrinol.* 2012; 26(6): 1028-42. <https://dx.doi.org/10.1210/me.2012-1075>.
 15. *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*. 2018; 4(4): 20-30 (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-3>.
 16. *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*. 2018; 4(2): 40-54 (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5>.
 17. *Favorov A.V., Andreewski 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.105.048090>.
 18. *Lvovs D., Favorova O.O., Favorov A.V.* A polygenic approach to the study of polygenic diseases. *Acta Naturae*. 2012; 4(3): 59-71.
 19. *Гнатенко Д.А., Копанцев Е.П., Сverdlov Е.Д.* Роль сигнального пути FGR/FGFR в канцерогенезе поджелудочной железы. *Биомедицинская химия*. 2016; 62(6): 622-9. [Gnatenko D.A., Kopantsev E.P., Sverdlov E.D. The role of the signaling pathway FGR/FGFR in pancreatic cancer. *Biomedical chemistry*. 2016; 62(6): 622-9. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18097/PBMC20166206622>.
 20. *Cui F.* Variants of FGRF2 and their associations with breast cancer risc: a HUGE systematic reiew and meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2016; 155(2): 313-35. <https://dx.doi.org/10.1007/s10549-015-3670-2>.
 21. *Lecanda J.* Transforming growth factor- β , estrogen, and progesterone converge on the regulation of p27Kip1 in the normal and malignant endometrium. *Cancer Res.* 2007; 67(3): 1007-18. <https://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0235>.
 22. *Fragoso J.M.* The T29C (rs1800470) polymorphism of the transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) gene is associated with restenosis after coronary stenting in Mexican patients. *Exp. Mol. Pathol.* 2015; 98(1): 13-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.yexmp.2014.11.007>.
 23. *Бурменская О.В., Байрамова Г.Р., Непша О.С., Донников А.Е.* Цитокиновый профиль иммунокомпетентных клеток влагалища при хроническом рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе. *Уральский медицинский журнал*. 2011; 3: 44-9. [Burmenskaya O.V., Bayramova G.R., Nepsha O.S., Donnikov A.E. Cytokine mRNA profiles of immunocompetent vaginal cells of women with chronic recurrent vulvovaginal candidiasis. *Uralskiy Medical journal*. 2011; 3: 44-9. (in Russian)].
 24. *Солодовникова Н.Г., Нуаури Д.А.* Роль цитокинов в развитии наружного генитального эндометриоза (обзор литературы). *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия: Медицина*. 2006; 2: 115-22. [Solodovnikova N.G., Niaiuri D.A. The role of cytokines in the development of external genital endometriosis: (literature review). *Bulletin of St. Petersburg University. Series Medicine*. 2006; 2: 115-22. (in Russian)].
 25. *Меньшикова Н.С.* Функциональный полиморфизм генов иммуносупрессорных цитокинов при наружном генитальном эндометриозе. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2013; 1: 24-6. [Menshikova N.S. Functional polymorphism of immunosuppressive cytokine genes in case of external genital endometriosis. *Mother and child in Kuzbass*. 2013; 1: 24-6. (in Russian)].
 26. *Привалова Е.Е.* Процессы цитокин- и нитроксидазной регуляции при наружном генитальном эндометриозе, ассоциированном с бесплодием. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура*. 2009; 20: 58-61. [Privalova E.E. The processes of cytokininitroergic regulation in external genital endometriosis associated with infertility. *Bulletin of SUSU*. 2009; 20: 58-61. (in Russian)].
 27. *Адамян Л.В., Салимова Д.Ф., Кондратович Л.М.* Патогенетические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия. *Проблемы репродукции*. 2015; 21(6): 90-6. [Adamyan L.V., Salimova D.F., Kondratovich L.M. Pathogenetic aspects of endometriosis-associated infertility. *Reproduction problems*. 2015; 21(6): 90-6. (in Russian)].
 28. *Гуляева Л.Ф., Красильников С.Э.* Молекулярные механизмы канцерогенеза эндометрия. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. 2012; 3(1): 110-5. [Gulyaeva L.F., Krasilnikov S.E. Molecular mechanisms of carcinogenesis of the endometrium. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the SB RAMS*. 2012; 3(1): 110-5. (in Russian)].
 29. *Крылова Ю.С., Кветной И.М., Айлазян Э.К.* Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013; 62(2): 63-74. [Krylova Yu.S., Kvetnoy I.M. Ailmazyan E.K. Endometrial receptivity: molecular mechanisms for the regulation of implantation. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2013; 62(2): 63-74. (in Russian)].

Поступила 11.06.2020

Принята в печать 19.11.2020

Received 11.06.2020

Accepted 19.11.2020

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

Радзинский Виктор Евсеевич, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Медицинского факультета, Российский университет дружбы народов. Тел.: +7(495)360-46-69. E-mail: radzinskiy-ve@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-4956-0466. 117198, Россия, 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. 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.

Чурносов Михаил Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Тел.: +7(4722)30-13-83. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. ORCID: 0000-0003-1254-6134. 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.

Authors' information:

Oksana B. Altukhova, MD, associate professor, Department of obstetrics and gynecology, Medical Faculty, Belgorod State National Research University. Tel.: +7(4722)30-13-83. E-mail: kristalinka@yandex.ru. 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85.

Viktor E. Radzinsky, MD, professor, Head of the Department of obstetrics and gynecology, Medical Faculty, Peoples' Friendship University of Russia. Tel.: +7(495)360-46-69. E-mail: radzinskiy-ve@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-4956-0466. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6.

Mikhail I. Churnosov, MD, professor, Head of the Department of Biomedical Disciplines, Medical Faculty, Belgorod State National Research University. Tel.: +7(4722)30-13-83. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. ORCID: 0000-0003-1254-6134. 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85.

Irina S. Polyakova, associate professor, Department of Biomedical Disciplines, Medical Faculty, Belgorod State National Research University. Tel.: +7(4722)30-13-83. E-mail: polyakovairina@bsu.edu.ru. 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85.