

© Коллектив авторов, 2023

О.М. АЛАЛИ, М.И. ЧУРНОСОВ

ПОЛНОГЕНОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МИОМЫ МАТКИ

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

Цель: Проведение анализа опубликованных полногеномных исследований миомы матки (ММ) с целью выявления значимых полногеномных анализов ассоциаций (ПГАА) полиморфных локусов, связанных с ММ.

Материалы и методы: Поиск публикаций осуществлялся в электронных базах данных PubMed, PubMed Central, eLibrary и в каталоге GWAS (ПГАА) за период с 2011 г. по настоящее время. Для поиска использовались следующие ключевые слова: «uterine leiomyomas», «fibroids», «GWAS studies», «candidate genes».

Результаты: В обзоре описаны результаты восьми полногеномных исследований ММ, в которых было выявлено 34 ПГАА-значимых полиморфных локуса, связанных с происхождением и прогрессированием этого заболевания. Однако результаты немногочисленных репликативных исследований ПГАА оказались неоднозначными. В опубликованных исследованиях ПГАА ММ и некоторых распространенных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), связанных с риском развития ММ, удалось реплицировать некоторые гены и их близлежащие участки. Однако следует отметить, что 15 из 34 известных на сегодняшний день ПГАА-значимых генов показали ассоциацию с заболеванием только в одном ПГАА, и требуются дальнейшие репликативные исследования для подтверждения их роли в возникновении болезни. Секвенирование экзонов позволило выявить участие ряда генов, таких как MED12 и других, в формировании ММ, что значительно расширяет наше представление о генетических факторах, влияющих на это заболевание.

Заключение: В обзоре были рассмотрены основные полногеномные исследования ММ, выявлены ПГАА-значимые полиморфизмы, ассоциированные с ММ. Полученные данные о ПГАА-значимых локусах могут быть использованы как для отбора полиморфизмов в репликативных исследованиях ММ в различных популяциях, так и для расширения наших представлений о молекулярно-генетических механизмах развития этого заболевания. Секвенирование экзонов существенно способствует более глубокому пониманию генетических факторов, определяющих развитие ММ.

Ключевые слова: миома матки, полиморфизмы, полногеномный анализ ассоциаций (ПГАА), ассоциация, секвенирование экзонов, гены-кандидаты, репликативные исследования.

Вклад авторов: Алали О.М., Чурносков М.И. — концепция и дизайн исследования; Алали О.М. — сбор и обработка материала, написание текста; Чурносков М.И. — редактирование.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Алали О.М., Чурносков М.И.
Полногеномные исследования миомы матки.
Акушерство и гинекология. 2023; 7: 28–38
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.156>

©A group of authors, 2023

О.М. ALALI, M.I. CHURNOSOV

GENOME-WIDE STUDIES OF UTERINE LEIOMYOMAS

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Objective: This review aimed to investigate published genome-wide studies of uterine leiomyomas (ULs) and identify significant polymorphism loci linked to this condition using genome-wide association studies (GWAS).

Materials and methods: Relevant publications were searched in electronic databases such as PubMed, PubMed Central, and E-library, as well as in the GWAS catalog from 2011 to the present, using keywords such as uterine leiomyomas, fibroids, GWAS studies, and candidate genes.

Results: The results revealed eight genome-wide analyses of ULs, which identified 34 GWAS-significant polymorphic loci associated with disease generation and progression. However, findings from GWAS replication studies are limited and ambiguous. Among the known GWAS-significant genes, it is important to note that 15 out of the 34 genes were associated with the disease in only one GWAS, emphasizing the need for further (replicative) studies to explore the role of these genes in the development of the disease. Additionally, exon sequencing has provided valuable insights into the involvement of certain genes, such as MED12, in the formation of uterine fibroids, thereby expanding our understanding of the genetic determinants of the disease.

Conclusion: This review highlights the major genome-wide studies of ULs, identifies GWAS-significant polymorphisms associated with the disease, and emphasizes the potential utilization of these data in future

replicative research and the enhancement of our knowledge about the molecular genetic mechanisms underlying the development of uterine fibroids.

Keywords: *uterine leiomyomas, polymorphisms, genome-wide association studies (GWAS), association, exon sequencing, candidate genes, replication study.*

Authors' contributions: Alali O.M., Churnosov M.I. — conception and design of the study; Alali O.M. — data collection and analysis, manuscript drafting; Churnosov M.I. — manuscript editing.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding: There was no funding for this study.

For citation: Alali O.M., Churnosov M.I. Genome-wide studies of uterine leiomyomas. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (7): 28–38 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.156>

Миома матки (ММ, также известная как лейомиома) является наиболее распространенной доброкачественной опухолью женской репродуктивной системы [1, 2]. ММ представляет собой доброкачественную моноклональную опухоль, происходящую из гладкомышечных клеток шейки или тела матки [3, 4]. К моменту наступления менопаузы более 70% женщин имеют ММ. Она диагностируется у 20–40% женщин репродуктивного возраста [4] с частотой в течение жизни от 30 до 70% [5]. После менопаузы ММ часто регрессируют. Аналогичные показатели распространенности ММ характерны и для женщин в Российской Федерации [6]. В то время как у многих женщин ММ протекает бессимптомно, около четверти из них имеют ее клинические проявления [7] и потенциальное нарушение репродуктивной функции, а также другие признаки общего влияния ММ на качество жизни, связанное со здоровьем. При наступлении беременности у пациенток с ММ ее течение в 10–40% сопровождается осложнениями, а выкидыши у женщин с симптомной ММ встречаются в два раза чаще [8].

ММ является основной причиной гинекологической заболеваемости, одной из наиболее распространенных причин гинекологических госпитализаций и наиболее частой причиной гистерэктомии в США [9]. В Российской Федерации ММ является причиной гистерэктомии в 50–70% случаев [10]. Прогнозируется, что годовая стоимость лечения этого состояния в США превысит 34 млрд долларов, что выше, чем стоимость лечения рака груди и толстой кишки, вместе взятых [11]. Кроме того, бесплодие и проблемы с беременностью, связанные с ММ, могут увеличить общие затраты и заболеваемость [9]. ММ может влиять на повседневную деятельность, межличностные отношения и производительность труда [12]. Симптомные миомы негативно влияют на качество жизни женщин, которое ухудшается по мере увеличения количества и выраженности симптомов.

ММ представляет собой сложное заболевание, вызванное сочетанием нескольких демографических, диетических и гормональных факторов риска [9, 13–15], а также биологических, эпигенетических и генетических причин [16, 17]; генетический компонент составляет от 40 до 50% [18]. В последние годы многие ученые исследуют генетические основы образования, развития и прогрессирования ММ.

В настоящее время нигде в мире не используются данные о влиянии генотипов однонуклеотидного полиморфизма на риск развития или рецидива

миомы, хотя прогнозирование такого риска может помочь в принятии клинических решений. Низкие отношения шансов для всех известных полиморфных локусов косвенно свидетельствуют о том, что генетический риск развития миомы обычно определяется совокупностью нескольких факторов [15]. Учитывая это, разумным подходом к разработке диагностических систем является использование многофакторных методов оценки генетического риска с использованием генотипирования одновременно по нескольким локусам. Однако единственной известной работой, использующей этот принцип, остается опубликованное в 2012 г. исследование Bongadgi N.S. et al. [19]. Описаны генетические детерминанты, каждая из которых сама по себе несет высокий риск заболевания [20, 21], но такие маркеры крайне редко встречаются в популяции и, как следствие, вносят незначительный вклад в общую заболеваемость. Кроме того, известные детерминанты этого типа ограничены отдельными этно-территориальными группами, что не позволяет использовать их в других популяциях.

Полногеномный анализ ассоциаций (ПГАА, Genome-Wide Association Studies – GWAS) используется для изучения роли генетических маркеров в возникновении и прогрессировании различных многофакторных заболеваний, в том числе ММ [22]. В настоящее время генетические основы ММ активно изучаются различными научными коллективами с применением ПГАА. В то же время опубликованные данные иногда противоречат друг другу и имеют низкую воспроизводимость в различных группах населения.

Следует отметить, что население России характеризуется значительным этно-территориальным разнообразием, что определяет выраженные различия в генетической структуре разных народов России, и это может оказать существенное влияние на результаты исследований генов-кандидатов, ассоциированных с ММ. Этот фактор необходимо учитывать при планировании и проведении генетико-эпидемиологических исследований ММ в российских популяциях.

Целью данного обзора было проведение анализа опубликованных полногеномных исследований ММ с целью выявления ПГАА-значимых полиморфных локусов, ассоциированных с ММ.

Материалы и методы

Поиск публикаций осуществлялся в электронных базах данных PubMed, PubMed Central, eLibrary и в

каталоге GWAS (ПГАА) за период с 2011 г. по настоящее время. Для поиска использовались следующие ключевые слова: «uterine leiomyomas», «fibroids», «GWAS studies», «candidate genes».

Результаты и обсуждение

На момент написания (июль 2022 г.) каталог полногеномных исследований Национального института изучения генома человека (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) включает результаты восьми исследований, в которых изучалась предрасположенность к ММ.

Первое ПГАА-исследование ММ провели Cha P.C. et al. на выборке японских женщин в 2011 г. Всего было протестировано 457 044 однонуклеотидных полиморфизма (SNP) на их связь с ММ в 1612 клинически подтвержденных случаях, в которых были выявлены тяжелые симптомы ММ, включая дисменорею или гиперменорею, или в анамнезе имелись гистерэктомия, миомэктомия или эмболизация маточных артерий из японского проекта BioBank и 1428 контролей без ММ в анамнезе. Затем эта связь была воспроизведена в независимой японской когорте из 3466 случаев и 3245 контролей без ММ в анамнезе. Было показано, что три локуса на хромосомах 10q24.33, 22q13.1 и 11p15.5 имеют значимые полногеномные корреляции с ММ. SNP, демонстрирующие наиболее значимую ассоциацию в комбинированном анализе в каждом из этих локусов, – rs7913069 ($p=8,65 \times 10^{-14}$, отношение шансов (ОШ)=1,47), rs12484776 ($p=2,79 \times 10^{-12}$, ОШ=1,23) и rs2280543 ($p=3,82 \times 10^{-12}$, ОШ=1,39) соответственно (табл. 1) [23].

Hellwege J.N. et al. опубликовали первое многоэтапное полногеномное исследование ассоциаций риска ММ у афроамериканок в 2017 г., в котором было изучено 675 206 SNP. Ассоциации с риском миомы были смоделированы с использованием логистической регрессии с поправкой на основные компоненты, а результаты были подвергнуты метаанализу. В нем была выявлена значимая ассоциация между 3399 случаями и 4764 контролями (были подтверждены с помощью визуализации органов малого таза, генотипированы и причислены к 1000 геномам) при rs739187 (частота аллеля риска=0,27) в *CYTH4* (ОШ (95% доверительный интервал)=1,23 (1,16–1,30), $p=7,82 \times 10^{-9}$).

Этот первый многоэтапный ПГАА миомы среди афроамериканок обнаружил новые локусы риска миомы в пределах *CYTH4* с вероятным биологическим значением для миомы [24].

Rafnar T. et al. в 2018 г. опубликовали первый ПГАА ММ в европейских популяциях, в котором было изучено 150 656 SNP. Полученные данные указывают на генетическую связь между миомой и злокачественными новообразованиями, а также на важность эстрогенов в развитии опухоли. Авторы провели метаанализ двух полногеномных исследований ассоциаций миомы у европейских женщин (16 595 гистологически подтвержденных случаев миомы и 52 330 контрольных). Согласно результатам метаанализа, в рост миом вовлечены как минимум два генетических пути, один из которых связан с онкогенезом (rs78378222 в *TP53*, rs10069690 в *TERT*, rs1800057 и rs1801516 в *ATM*, rs7907606 в *OBFC1*). В другом пути наиболее значимая ассоциация с миомой связана с низкочастотным вариантом 3'UTR в *TP53*, rs78378222 ($p=4,03 \times 10^{-37}$, регрессионный метаанализ, ОШ=1,74) [25].

Välimäki N. et al. провели полногеномное исследование ассоциаций у 15 453 больных с ММ, которые были идентифицированы на основании как самооценки фенотипа ММ, так и кодов Международной классификации болезней, и 392 628 контрольных пациентов в 2018 г. (изучено 805 426 SNP). Полногеномная статистика выявила rs117245733 в 13q14.11 как единственный SNP с предполагаемой ($p < 1010^{-5}$) ассоциацией как в когорте UKBB (ОШ=1,26; $p=4,2 \times 10^{-9}$), так и в когорте Хельсинки (ОШ=1,82; $p=8,1 \times 10^{-6}$). Гены, участвующие в стабильности генома, представлены *TERT*, *TERC*, *OBFC1*, *TP53* и *ATM*. Гены, участвующие в развитии мочеполовой системы, – *WNT4*, *WT1*, *SALL1*, *MED12*, *ESR1*, *GREB1*, *FOXO1*, *DMRT1* и маркерный антиген стволовых клеток матки CD44 образуют другую сильную подгруппу. Комбинированный риск по 22 локусам был связан с опухолями, положительными по мутации *MED12* [26].

Edwards T.L. et al. в 2019 г. провели двухэтапный метаанализ генетических вариантов у женщин европейского и африканского происхождения на семи сайтах сети электронных медицинских карт и геномики (eMERGE) (3704 случая, подтвержденных методами визуализации, и 5591 контролей, подтверж-

Таблица 1. Результаты полногеномных исследований ММ

Авторы	Публикация	Исследуемые выборки		Популяция	Количество ПГАА-значимых SNP
		Случаи, n	Контроль, n		
Cha P.C. et al. (2011)	[23]	5073	4673	Японцы	3
Hellwege J.N. et al. (2017)	[24]	3399	4764	Афроамериканцы	1
Rafnar T. et al. (2018)	[25]	16 595	52 330	Европейцы	21
Välimäki N. et al. (2018)	[26]	15 453	392 628	Биобанк Великобритании	22
Edwards T.L. et al. (2019)	[27]	21 804	205 525	Европейцы и африканцы	11
Gallagher C.S. et al. (2019)	[28]	35 474	267 505	Европейцы	29
Masuda T. et al. (2020)	[29]	5236	39 556	Японцы	4
Sakai K. et al. (2020)	[30]	13 746	70 316	Японцы	9

денных методами визуализации), а также и женщин европейского и африканского происхождения из британского биобанка (UKBB, 5 772 случая и 61 457 контролей). Всего в метаанализ исследований ПГАА было включено 827 762 SNP. Окончательный анализ с 21 804 случаями и 205 525 контролями выявил 326 значимых для всего генома вариантов в 11 локусах, включая три новых локуса на хромосоме 1q24 (sentinel-SNP rs14361789; $p=4,7 \times 10^{-8}$), хромосоме 16q12.1 (sentinel-SNP rs4785384; $p=1,5 \times 10^{-9}$) и хромосоме 20q13.1 (sentinel-SNP rs6094982; $p=2,6 \times 10^{-8}$). Статистически значимые результаты дополнительно подтверждают ранее идентифицированные локусы, такие как SNP рядом с *WT1*, *TNRC6B*, *SYNE1*, *BET1L* и *CDC42/WNT4*. В нем сообщается о специфических по происхождению находках для сигнального SNP rs10917151 в локусе *CDC42/WNT4* ($p=1,76 \times 10^{-24}$) [27].

Gallagher C.S. et al. в 2019 г. провели метаанализ ПГАА 35 474 случаев (подтвержденных либо на основе самоотчетов, либо клинически задокументированных случаев ММ) и 267 505 контрольных женщин европейского происхождения. В этом ПГАА было изучено 302 979 SNP; идентифицировано 8 новых значимых для всего генома $p < 5 \times 10^{-8}$ локусов, ассоциированных с ММ (2p23.2, 4q22.3, 6p21.31, 7q31.2, 10p11.22, 11p14.1, 12q15 и 12q24.31), которые включают следующего кандидата интересующих генов: *HMGAI*, *BABAM2* и *WNT2*. Помимо проверки 21 локуса, о котором сообщалось ранее, для 10 из них были обнаружены независимые сигналы. Фенотипическая стратификация ММ по тяжелым менструальным кровотечениям в 3409 случаях и 199 171 контрольной женщине показала полногеномные значимые отношения в трех из 29 локусов ММ: 5p15.33 (*TERT*), 5q35.2 (*FGFR4*) и 11q22.3 (*ATM*). Четыре локуса, обнаруженные в метаанализе, также связаны с риском эндометриоза; эпидемиологический метаанализ 402 868 женщин показывает, что у женщин с эндометриозом в анамнезе как минимум в два раза выше вероятность диагноза ММ [28].

Masuda T. et al. в 2020 г. использовали данные проекта Biobank Japan Project для проведения полногеномных ассоциативных исследований пяти гинекологических заболеваний (клинически диагностированных 5236 случаев ММ, 645 эндометриоза, 647 рака яичников, 909 рака эндометрия матки и 538 рака шейки матки, и 39 556 общих женских заболеваний); контроль включал 175 574 SNP. Анализы, проведенные в рамках логистической модели, линейной смешанной модели и модели, включающей корреляции, выявили четыре локуса для ММ (rs7412010, chr:g.22436446 G>C на 1p36, *CDC42/WNT4*, $p=1,2 \times 10^{-12}$; rs12415148, chr10:g.105680586 T>C на 10q24, *STN1 (OBFC1)*, $p=3,5 \times 10^{-10}$; rs12225799, chr11:g.241124 C>G на 11p15, *BET1L/RIC8A*, $p=1,1 \times 10^{-21}$; rs17332320, chr22:g.40711620 G>T на 22q31, *TNRC6B*, $p=1,6 \times 10^{-12}$) [29].

Sakai K. et al. провела двухэтапное ПГАА в 2020 г. с 13 746 случаями ММ, диагностированными с помощью ультразвукового исследования и/или магнитно-резонансной томографии, и 70 316 контрольных пациентов без ММ и злокачественных новообразований в анамнезе из японской популяции с последующим повторным исследованием с 3483 случаями и 4795

контролями. В данном ПГАА изучено 951 117 SNP, обнаружено 9 значимых локусов, в том числе новый на 12q23.2 (rs17033114, $p=6,12 \times 10^{-25}$ с ОШ=1,177 (1,141–1,213), *LINC00485*). Анализ подгрупп показал, что 5 локусов (3q26.2, 5p15.33, 10q24.33, 11p15.5, 13q14.11) были статистически значимыми среди множественных миом и 2 локуса (3q26.2, 10q24.33) были значимы среди подслизистых миом. Плейотропный анализ показал, что все 9 локусов были связаны по крайней мере с одним пролиферативным заболеванием, что указывает на то, что эти гены играют роль в одном и том же неопластическом пути. Кроме того, аллель Т риска rs2251795 (3q26.2) был связан с большей длиной теломер как в нормальных, так и в опухолевых тканях [30]. Кроме того, имеются противоречивые данные о том, что как в кариотипически нормальных, так и в аномальных образцах миом теломерные повторы в среднем на ~40% короче, чем в соответствующем миометрии [31]. Полученные данные проливают свет на важную роль генетических причин в этиологии миомы.

За период с 2011 г. по настоящее время (2022 г.) выполнено 8 полногеномных исследований ММ (табл. 1), в результате которых выявлено 34 гена и 79 ПГАА-значимых однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), ассоциированных с развитием ММ [23–30]. В таблице 2 представлены данные о вовлеченных в ММ генах, показана ассоциация с заболеванием в двух и более ПГАА (выявлено 19 генов и 62 ПГАА-значимых полиморфизма локусов, ассоциированных с риском развития ММ).

Полногеномные исследования ММ проводились среди жителей Японии (2 ПГАА), Европы (3 ПГАА) и др. В опубликованных полногеномных исследованиях ММ и некоторых распространенных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), связанных с риском миомы, некоторые гены и их близлежащие сайты были реплицированы: в 7 исследованиях расположены в 10q24.3 (*SLK/OBFC1*) [23, 25–30], 11p15.5 (*BET1L/RIC8A/SIRT3/PSMD13*) [23, 25–30], 22q13.1 (*TNRC6B*) [23, 25–30], в 6 исследованиях: 1p36.12 (*CDC42/WNT4*) [25–30], в 4 исследованиях: 2p25.1 (*GREB1*) [25, 26, 28, 30], 5p15.33 (*TERT*) [25, 26, 28, 30], 6q25.2 (*SYNE1/ESR1*) [25–28], 9p24.3 (*KANK1/DMRT1*) [25–28], 11p13 (*WT1/CD44/PDHX*) [25–28], 13q14.11 (*LINC0/FOXO1/FLJ42392*) [25, 26, 28, 30], 17p13.1 (*SHBG/TP53*) [25–28], в 3 исследованиях: 3q26.2 (*ACTRT3/TERC/MYNN/LRRC34*) [26, 28, 30], 4q12 (*SCFD2/LNX1*) [25, 26, 28], 4q13.3 (*SMMT1B1*) [25, 26, 28], 11q22.3 (*ATM/C11orf65*) [25, 26, 28], в 2 исследованиях: 5q35.2 (*FGFR4*) [26, 28], 12q13.11 (*SLC38A2*) [26, 28], 20p12.3 (*MCM8/TRMT6*) [25, 28], Xq13.1 (*MED12/TEX11/SLC7A3*) [26, 28].

Следует отметить, что 15 из 34 известных на сегодняшний день ПГАА-значимых генов показали ассоциацию с заболеванием только в одном полногеномном исследовании, что, безусловно, недостаточно и диктует необходимость дальнейших репликативных исследований для установления роли этих генов в возникновении ММ. Кроме того, ММ содержит генетические изменения некоторых генов-драйверов, включая мутации *MED12*, биаллельную инактивацию

Таблица 2. Ведущие однонуклеотидные полиморфизмы в независимых локусах, ассоциированные с ММ по данным полногеномных исследований

SNPs (эффекторный аллель)	Локализация SNP (hg38)	Гены	Хромосомы	ОШ (эффекторный аллель) (95% ДИ), p	Источники
rs10917151	22096228	CDC42/WNT4	1p36.12	ОШ=1,12 (A), $p=5,1 \times 10^{-14}$	Rafnar T. et al. (2018) [25]
				ОШ=1,16 (A), $p=1,8 \times 10^{-24}$	Edwards T.L. et al. (2019) [27]
rs7412010	22109953			ОШ=1,13 (C), $p=2,4 \times 10^{-29}$	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
				ОШ=1,15 (C), $p=1,2 \times 10^{-12}$	Masuda T. et al. (2020) [29]
rs2235529	22123994			ОШ=1,14 (T), $p=1,1 \times 10^{-17}$	Välimäki N. et al. (2018) [26]
rs3820282	22141722			ОШ=0,86 (C), $p=3,5 \times 10^{-35}$	Sakai K. et al. (2020) [30]
rs148143917	11524625	GREB1	2p25.1 3q26.2	ОШ=0,74 (C), $p=8,1 \times 10^{-10}$	Rafnar T. et al. (2018) [25]
rs12479436	11526213			ОШ=1,12 (G), $p=9,5 \times 10^{-19}$	Sakai K. et al. (2020) [30]
rs35417544	11540277			ОШ=1,09 (T), $p=2,3 \times 10^{-19}$	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs10929757	11562535			ОШ=0,92 (A), $p=8,1 \times 10^{-12}$	Rafnar T. et al. (2018) [25]
				ОШ=1,08 (C), $p=1,2 \times 10^{-09}$	Välimäki N. et al. (2018) [26]
rs35446936	169768720			ACTRT3/TERC/ MYNN/LRRC34	
rs2251795	169773941	ОШ=0,90 (A), $p=1,2 \times 10^{-14}$	Sakai K. et al. (2020) [30]		
rs10936600	169796797	ОШ=0,91 (T), $p=6,4 \times 10^{-12}$	Välimäki N. et al. (2018) [26]		
rs765333492	53021103	SCFD2/LNX1	4q12	ОШ=2,76 (C), $p=2,3 \times 10^{-13}$	Rafnar T. et al. (2018) [25]
rs62323680	53680025			ОШ=1,16 (A), $p=8,3 \times 10^{-13}$	Välimäki N. et al. (2018) [26]
rs62323682	53684007			ОШ=1,15 (T), $p=4,9 \times 10^{-18}$	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs12640488	69735020	SMMT1B1	4q13.3	ОШ=1,06 (A), $p=4,0 \times 10^{-14}$	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs2202282	69768723			ОШ=1,09 (T), $p=6,5 \times 10^{-13}$	Rafnar T. et al. (2018) [25]
				ОШ=1,07 (T), $p=8,7 \times 10^{-10}$	Välimäki N. et al. (2018) [26]
rs10069690	1279675	TERT	5p15.33	ОШ=1,12 (T), $p=3,6 \times 10^{-18}$	Rafnar T. et al. (2018) [25]
rs2242652	1279913			ОШ=0,90 (G), $p=2,4 \times 10^{-14}$	Sakai K. et al. (2020) [30]
rs72709458	1283640			ОШ=1,12 (T), $p=6,9 \times 10^{-16}$	Välimäki N. et al. (2018) [26]
				ОШ=1,10 (T), $p=4,7 \times 10^{-21}$	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs2456181	177023836	FGFR4	5q35.2	ОШ=1,07 (G), $p=6,3 \times 10^{-09}$	Välimäki N. et al. (2018) [26]
				ОШ=1,06 (C), $p=1,1 \times 10^{-11}$	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs58415480	152241136	SYNE1/ESR1	6q25.2	ОШ=1,18 (G), $p=9,0 \times 10^{-24}$	Rafnar T. et al. (2018) [25]
				ОШ=1,18 (G), $p=6,0 \times 10^{-29}$	Välimäki N. et al. (2018) [26]
				ОШ=0,84 (C), $p=2,39 \times 10^{-31}$	Edwards T.L. et al. (2019) [27]
				ОШ=1,19 (C), $p=1,9 \times 10^{-54}$	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs73639400	683423	KANK1/DMRT1	9p24.3	ОШ=1,12 (C), $p=7,9 \times 10^{-12}$	Rafnar T. et al. (2018) [25]
rs7027685	802228			ОШ=1,11 (T), $p=3,8 \times 10^{-18}$	Välimäki N. et al. (2018) [26]
rs7030354	804231			ОШ=1,11 (T), $p=2,0 \times 10^{-17}$	Rafnar T. et al. (2018) [25]
rs10976689	804886			ОШ=1,06 (A), $p=2,4 \times 10^{-13}$	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs1812264	805427			ОШ=0,91 (T), $p=1,3 \times 10^{-18}$	Edwards T.L. et al. (2019) [27]

rs1265164	103915096	SLK/OBFC1	10q24.33	OR=0,91 (G), $p=1,0 \times 10^{-08}$	Välimäki N. et al. (2018) [26]
rs9419958	103916188			OR=1,10 (T), $p=1,1 \times 10^{-16}$	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs12415148	103920828			OR=1,25 (C), $p=3,5 \times 10^{-10}$	Masuda T. et al. (2020) [29]
rs7907606	103920874			OR=1,1 (G), $p=3,1 \times 10^{-09}$	Rafnar T. et al. (2018) [25]
rs7913069	103954641			OR=0,89 (T), $p=2,5 \times 10^{-16}$	Edwards T.L. et al. (2019) [27]
rs75228775	103961086			OR=1,47 (T), $p=8,6 \times 10^{-14}$	Cha P.C. et al. (2011) [23]
rs75228775	103961086			OR=0,76 (C), $p=7,5 \times 10^{-35}$	Sakai K. et al. (2020) [30]
rs11031731	32343884	WT1/CD44/ PDHX	11p13	OR=1,14 (A), $p=5,4 \times 10^{-16}$	Rafnar T. et al. (2018) [25]
rs61889186	32346024			OR=1,12 (C), $p=1,4 \times 10^{-25}$	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs10835889	32348834			OR=1,14 (A), $p=5,5 \times 10^{-19}$	Välimäki N. et al. (2018) [26]
rs2785202	35063288			OR=1,16 (A), $p=1,2 \times 10^{-24}$	Edwards T.L. et al. (2019) [27]
rs2553772	35063906			OR=1,06 (C), $p=6,9 \times 10^{-14}$	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs2553772	35063906			OR=1,07 (G), $p=4,4 \times 10^{-09}$	Välimäki N. et al. (2018) [26]
rs7124615	186604	BET1L/ RIC8A/SIRT3/ PSMD13	11p15.5	OR=0,86 (T), $p=1,3 \times 10^{-20}$	Edwards T.L. et al. (2019) [27]
rs2280543	203788			OR=1,39 (C), $p=3,8 \times 10^{-12}$	Cha P.C. et al. (2011) [23]
rs11246001	210899			OR=1,34 (C), $p=2,1 \times 10^{-47}$	Sakai K. et al. (2020) [30]
rs507139	225196			OR=0,82 (T), $p=5,2 \times 10^{-12}$	Rafnar T. et al. (2018) [25]
rs547025	232855			OR=0,83 (A), $p=1,4 \times 10^{-16}$	Rafnar T. et al. (2018) [25]
rs12225799	241124			OR=0,84 (A), $p=3,2 \times 10^{-13}$	Välimäki N. et al. (2018) [26]
rs547025	232855			OR=1,13 (T), $p=1,5 \times 10^{-14}$	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs1800057	108272729			OR=0,76 (G), $p=1,1 \times 10^{-21}$	Masuda T. et al. (2020) [29]
rs141379009	108278480			OR=1,28 (G), $p=3,1 \times 10^{-11}$	Rafnar T. et al. (2018) [25]
rs1801516	108304735			OR=1,32 (G), $p=2,0 \times 10^{-18}$	Välimäki N. et al. (2018) [26]
rs149934734	108444879	ATM/C11orf65	11q22.3	OR=0,91 (A), $p=7,4 \times 10^{-08}$	Rafnar T. et al. (2018) [25]
rs2131371	46402739	SLC38A2	12q13.11	OR=1,33 (T), $p=1,1 \times 10^{-27}$	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs12832777	46437346			OR=1,08 (A), $p=1,6 \times 10^{-18}$	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs117245733	40149807	LINC0/FOXO1/ FLJ42392	13q14.11	OR=1,09 (C), $p=2,3 \times 10^{-11}$	Välimäki N. et al. (2018) [26]
rs7989971	40169962			OR=1,32 (A), $p=2,2 \times 10^{-10}$	Rafnar T. et al. (2018) [25]
rs7986407	40605661			OR=1,31 (A), $p=5,7 \times 10^{-14}$	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs7986407	40605661			OR=1,09 (C), $p=3,3 \times 10^{-10}$	Sakai K. et al. (2020) [30]
rs78378222	7668434	SHBG/TP53	17p13.1	OR=1,07 (G), $p=7,0 \times 10^{-08}$	Rafnar T. et al. (2018) [25]
rs78378222	7668434			OR=1,09 (G), $p=1,2 \times 10^{-11}$	Välimäki N. et al. (2018) [26]
rs78378222	7668434			OR=1,74 (G), $p=4,0 \times 10^{-37}$	Rafnar T. et al. (2018) [25]
rs78378222	7668434			OR=1,53 (G), $p=9,7 \times 10^{-25}$	Välimäki N. et al. (2018) [26]
rs16991615	5967581	MCM8/TRMT6	20p12.3	OR=0,54 (T), $p=3,2 \times 10^{-33}$	Edwards T.L. et al. (2019) [27]
rs16991615	5967581			OR=1,54 (T), $p=7,1 \times 10^{-31}$	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs16991615	5967581	MCM8/TRMT6	20p12.3	OR=1,16 (A), $p=3,6 \times 10^{-10}$	Rafnar T. et al. (2018) [25]
rs16991615	5967581			OR=1,11 (A), $p=8,8 \times 10^{-10}$	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]

rs12484776	40256869	TNRC6B	22q13.1	ОШ=1,23 (G), $p=2,8 \times 10^{-12}$	Cha P.C. et al. (2011) [23]
				ОШ=0,89 (A), $p=4,6 \times 10^{-18}$	Sakai K. et al. (2020) [30]
rs4821939	40263247			ОШ=1,08 (A), $p=7,8 \times 10^{-16}$	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]
rs733381	40273644			ОШ=1,10 (G), $p=5,7 \times 10^{-11}$	Välimäki N. et al. (2018) [26]
rs12484951	40307071			ОШ=1,11 (G), $p=3,2 \times 10^{-13}$	Rafnar T. et al. (2018) [25]
rs3830738	40315223			ОШ=0,91 (A), $p=2,7 \times 10^{-13}$	Edwards T.L. et al. (2019) [27]
rs17332320	40315616			ОШ=1,15 (T), $p=1,6 \times 10^{-12}$	Masuda T. et al. (2020) [29]
rs5937008	70873188	MED12/TEX11/ SLC7A3	Xq13.1	ОШ=0,91 (T), $p=5,6 \times 10^{-16}$	Välimäki N. et al. (2018) [26]
rs4360450	70926548			ОШ=1,08 (A), $p=2,1 \times 10^{-18}$	Gallagher C.S. et al. (2019) [28]

FN и перестройки *HMGA2* [32, 33]. Однако в настоящее время только часть генетических вариаций MM может быть объяснена.

Патогеномика MM предлагает новые взгляды на профилактику, диагностику и лечение этого заболевания. Для лечения MM со сверхэкспрессией гена *HMGA2* особенно перспективным является ингибирование сигнального пути, связанного с активацией гена инсулиноподобного фактора роста 2 мРНК-связывающего белка 2 (*IGF2BP2*). Новым и перспективным подходом к фармакотерапии MM является эффективное управление его размером (супрессия генов *TGF-* и *ACVRI*). В настоящее время появляется больше возможностей для определения вероятности развития MM и особенностей его клинического проявления благодаря обнаружению генов-кандидатов заболевания, а также нежелательных сочетаний минорных аллелей и их эпигенетической регуляции. Таким образом, можно разработать инновационные подходы к лечению этого важного гинекологического заболевания, а также стратегии его ранней профилактики [34].

Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) также были реплицированы в 4 исследованиях, включая rs58415480 [25–28] и rs78378222 [25–28]. Большинство из них были повторены в 2 исследованиях, таких как rs10917151 [25, 27], rs7412010 [28, 29], rs10929757 [25, 26], rs2202282 [25, 26], rs72709458 [26, 28], rs2456181 [26, 28], rs7907606 [25, 27], rs10835889 [26, 28], rs2280543 [23, 30], rs507139 [25, 26], rs117245733 [25, 28], rs7986407 [25, 26], rs16991615 [25, 28] и rs12484776 [23, 30]. Таким образом, в полногеномных исследованиях были реплицированы 16 SNP из 79 ПГАА-значимых локусов, что может свидетельствовать о достоверности данных об ассоциации этих полиморфизмов с MM. Кроме того, эти 16 полиморфных ПГАА-значимых SNP, реплицированных для MM, могут быть рекомендованы для дальнейших репликативных исследований в других популяциях. Вероятность подтверждения их связи с заболеванием у различных этно-территориальных групп населения достаточно высока. Важно отметить, что подавляющее большинство ассоциированных с MM локусов (63 из 79 известных на сегодняшний день) показали ассоциацию с заболеванием только в одном ПГАА, и, конечно, для этих локусов необходимы дополнительные репликативные исследования, которые подтвердят или опровергнут их связь с болезнью.

Во многих исследованиях, наряду с применением ПГАА, было выполнено дополнительное секвенирование экзонов. В одном исследовании, проведенном Яценко С.А. и соавт., для изучения геномного ландшафта MM использовались полноэкзомное секвенирование и геномные массивы. Это исследование включало анализ 16 недавно замороженных образцов миомы и соответствующих неповрежденных тканей миометрия, а также 153 образцов миосарком матки, полученных от женщин, у которых была диагностирована миома или миосаркома матки и которым в рамках клинического лечения была проведена абдоминальная гистерэктомия. Авторы идентифицировали несколько повторяющихся генетических изменений в генах, участвующих в ремоделировании хроматина, клеточной пролиферации и клеточных сигнальных путях. Они также обнаружили, что геномный ландшафт MM очень гетерогенен, MED12-отрицательные миомы включают изменения числа копий, влияющие на компоненты медиаторного комплекса, такие как *MED8*, *MED18*, *CDK8* и длинную межгенную небелковую кодирующую РНК 340 (*CASC15*), которые могут влиять на архитектуру медиатора и/или транскрипционную активность. Авторы обнаружили мутации, связанные с миомогенезом, в генах *COL4A6*, *DCN* и *AHR*, а также в новых генах *NRG1*, *ADAM18*, *HUWE1*, *FBXW4*, *FBXL13* и *CAPRIN1* [35].

Kämpjärvi K. et al. в дополнение к ПГАА использовали целевое секвенирование экзонов для изучения генетических мутаций в MM у большой группы женщин. 611 опухолей, отрицательных по мутации экзона 2 *MED12*, были проанализированы на наличие потенциальных мутаций экзона 1 *MED12*. Авторы обнаружили, что большинство MM имели мутации в гене субъединицы 12 медиаторного комплекса (*MED12*), который участвует в регуляции транскрипции, поскольку наблюдались пять мутаций, которые были вставками/делециями в рамке считывания. Согласно данным экспрессии в масштабе всего транскриптома, мутации экзона 1 и экзона 2 *MED12* приводят к одному и тому же отчетливому глобальному паттерну экспрессии генов, при этом *RAD51B* является наиболее повышенным геном. Мутации экзона 1 и экзона 2 нарушают связь между *MED12*, циклином C и *CDK8/19* и удаляют связанную с медиатором активность киназы *CDK*, согласно экспериментам по иммунопреципитации и активности

киназы. Полученные данные подчеркивают важность *MED12* при ММ и демонстрируют, что экзон 1 и экзон 2 имеют схожие онкогенные эффекты, а также подчеркивают необходимость включения экзона 1 в будущие исследования *MED12* [36].

В другом исследовании, проведенном Firdaus R. et al., целевое секвенирование экзонов использовалось для изучения генетических мутаций в ММ у группы немецких женщин. В данном исследовании 22 множественные фибромиомы из одной и той же матки и из разных маток 4 женщин были протестированы на наличие соматических мутаций в регионах «горячих точек» *MED12*. Авторы обнаружили, что большинство ММ имеют мутации в гене субъединицы 12 медиаторного комплекса (*MED12*), который участвует в регуляции транскрипции. В частности, они выявили множественные мутации в экзоне 2 гена *MED12*, которые были связаны с более высокой скоростью роста лейомиомы, и фланкирующие интронные области, семь экзонных вариантов и пять интронных вариантов, которые предоставляют доказательства того, что множественные ММ в одной матке могут быть не клонального происхождения. В исследовании также сравнивались профили мутаций ММ у немецких женщин с профилями из других популяций, и было обнаружено, что характер мутаций в разных этнических группах был сходным [37].

В этом исследовании, проведенном Ajabnoog G.M. et al., использовали направленное секвенирование экзонов для исследования генетических мутаций в ММ у когорты женщин из Саудовской Аравии. Всего в отделении гистопатологии КАУН, Джидда, было собрано 154 образца ткани миомы и миометрия, соответствующих 77 образцам матки, полученным при гистерэктомии. Авторы обнаружили, что большинство ММ имеют мутации в гене субъединицы 12 медиаторного комплекса (*MED12*), который участвует в регуляции транскрипции. Они отметили, что более 44% (34/77) миом арабских женщин имеют различные мутации *MED12* (30 миссенс-мутаций, 1 участок сплайсинга и 3 вставки и удаления). Они обнаружили новые соматические мутации в кодонах 36, 38 и 55 в дополнение к известному кодону 44. Большинство генетически модифицированных опухолей (27/30; 90%) показали только один вид генетических изменений, демонстрируя, что даже один сдвиг аллеля в *MED12* может иметь существенное влияние на трансформацию нормального миометрия в миомы. Когда опухоль положительна на мутацию *MED12* ($p < 0,05$), наблюдается интригующая обратная связь между размером опухоли и ЛГ. Компьютерные исследования показывают, что мутации аминокислотных замен в области экзона-2 *MED12* могут привести к возможным изменениям фенотипа и стабильности белка. В исследовании также сравнивались профили мутаций ММ у женщин из Саудовской Аравии и у женщин из других популяций. Было обнаружено, что модели мутаций были схожими в разных этнических группах. Однако авторы отметили, что частота и распределение мутаций *MED12* различались между разными исследованиями и популяциями [38].

В исследовании, проведенном Bertsch E. et al., использовалось целевое секвенирование экзонов для

изучения генетических мутаций в ММ и миосаркомах. Всего для исследования было отобрано 178 пациенток с гистологическим диагнозом «обычная миома» и 32 пациентки с миосаркомой матки. Было обнаружено, что мутации *MED12* присутствовали в 74,7% (133/178) миом, что согласуется со многими независимыми исследованиями. Для сравнения, мутации *MED12* были обнаружены всего в 9,7% (3/32) миосарком. Эти данные показывают, что *MED12* может играть функциональную роль, как в доброкачественных, так и в злокачественных опухолях гладкой мускулатуры матки. Конкретные обнаруженные мутации различались для каждой опухоли, однако большинство мутаций *MED12* были обнаружены в экзоне 2 гена *MED12*. При дальнейшем изучении экспрессии HMG2 во всех миомах и миосаркомах было показано, что сверхэкспрессия HMG2 присутствует исключительно в миомах без мутации *MED12*, составляя 10,1% (18/178) от общего числа миом и 40% (18/45) от миом без мутации *MED12*. Сверхэкспрессия HMG2 наблюдалась в 25% (8/32) миосарком, а в HMG2-положительных миосаркомах не было обнаружено мутаций *MED12*. Эти данные ясно указывают на то, что мутации *MED12* и сверхэкспрессия HMG2 являются независимыми генетическими событиями в миомах и что они могут играть отдельные роли в формировании ММ [39].

Также проводятся репликативные ПГАА-исследования значимых локусов, ассоциированных с развитием ММ. В частности, исследование Wise L. et al. (2012) [40] было посвящено изучению генетических факторов ММ у афроамериканок (проведено генотипирование более 1500 этнически значимых генетических маркеров). В выборке из 2453 пациенток с ММ, подтвержденными ультразвуковым исследованием или хирургическим путем, и 2102 участниц контрольной группы (Black Women's Health Study (BWHS)) было установлено участие в формировании ММ трех полиморфных локусов отдельных участков трех хромосом 2q37 (rs7573626), 4p16.1 (rs9715724) и 10q26 (rs7100028). Следует отметить, что ассоциации трех полиморфных локусов с развитием заболевания, ранее показанные в ПГАА-исследовании Cha P.C. et al. (2011) для японской популяции [23], не были подтверждены в данном исследовании [40].

Репликативное исследование трех ПГАА-значимых полиморфных локусов ММ, установленных ранее для японской популяции Cha P.C. et al. (2011) [23], было проведено Edwards T.L. et al. (2013) среди европейцев Америки [41]. В выборке американских женщин европеоидной расы, включающей 1086 пациенток с ММ, диагностированными с помощью визуализации малого таза, и 1549 человек в контрольной группе, сформированной из двух когорт (Right from the Start (RFTS) и биобанка ДНК BioVU), выявлена ассоциация развития ММ с двумя SNP – rs12484776 гена *TNRC6B* и rs2280543 гена *BETIL*. Ассоциация rs12484776 гена *TNRC6B* с объемом миоматозных узлов и rs2280543 гена *BETIL* с развитием интрамуральных миоматозных узлов была показана Edwards T.L. et al. (2013) [42].

В исследовании, проведенном Bondagji N.S. et al. в 2017 г. среди саудовских женщин, выполнено

генотипирование 105 пациенток с ММ, диагностированных с помощью бимануального исследования, ультразвуковой визуализации и гистопатологического подтверждения биоптатов матки, полученных при гистерэктомии, и 112 здоровых контрольных женщин по пяти генетическим полиморфизмам; также исследовали силу корреляции между частотами генотипа и аллеля с риском развития ММ. Результаты показали, что у саудовских женщин с ММ была высокая распространенность аллеля G rs12484776 по сравнению с контрольной группой (ОШ 1,86; 95% ДИ 1,10–3,14; $p < 0,01$). Авторы работы показали, что лица с генотипом AG по полиморфизму rs12484776 имеют в 2,6 раза больший риск развития ММ по сравнению с лицами с другими генотипами (ОШ 2,69; 95% ДИ 1,45–5,00; $p < 0,001$). Не было показано, что частоты распределения генотипов для rs7913069 и rs2280543 повышают риск заболевания (для всех тестов $p > 0,05$) [19].

Исследование, проведенное в 2018 г. Liu B. et al., было направлено на воспроизведение двух первоначальных важных генетических факторов, *TNRC6B* и *BET1L*, в популяции ханьцев. В общей сложности было набрано 674 женщины с ММ, диагностированной с помощью ультразвукового исследования, и 1381 человек, из которых были отобраны и генотипированы 55 SNP, картированных в *TNRC6B* и *BET1L*. Ассоциации между целевыми SNP и соответствующими клиническими признаками ММ были

проанализированы только среди случаев. Два SNP, rs2280543 от *BET1L* ($\chi^2=18,3$; ОШ=0,64; $p=1,87 \times 10^{-5}$) и rs12484776 от *TNRC6B* ($\chi^2=19,7$; ОШ=1,40; $p=8,91 \times 10^{-6}$), были идентифицированы как значимо связанные с ММ. Rs2280543 значимо ассоциировался с количеством узлов миомы ($p=0,0007$), тогда как rs12484776 – с размером узлов ($\chi^2=54,88$; $p=3,44 \times 10^{-11}$). Оба SNP были значительными eQTL для своих генов [43].

В исследовании Lee S.C. et al. (2022) была впервые воспроизведена связь между *BET1L* rs2280543 и ММ у тайваньских женщин. Всего для исследования были отобраны 341 пациентка с ММ и 1656 лиц контрольной группы. Авторы интегрировали оцифрованные данные из базы данных Тайваньского биобанка (TWB) в медицинские записи участников (собраны диагностированные заболевания, генотип, образ жизни и биохимические данные) из Национальной базы данных исследований медицинского страхования (NHIRD). Участники с генотипом *BET1L* rs2280543 СТ/ТТ имели ОШ=0,69 с 95% ДИ 0,51–0,93 по сравнению с участниками с генотипом *BET1L* rs2280543 СС (дикий тип). Вегетарианская диета и ММ не имели достоверной связи: ОШ=1,09 с 95% ДИ 0,77–1,55. С другой стороны, тест взаимодействия между rs2280543 и вегетарианской диетой был значимым ($p=0,046$). По сравнению с лицами с генотипом СС у вегетарианцев с генотипом СТ/ТТ была снижена частота ММ:

Таблица 3. Обзор репликативных SNP со значимыми ассоциациями в независимых локусах в ММ по данным полногеномных и репликативных исследований

SNPs (эффекторный аллель)	Локализация SNP (hg38)	Гены	Хромосомы	ОШ (эффекторный аллель) (95% ДИ), p	Источник
rs7913069	103954641	<i>SLK/OBFC1</i>	10q24.33	ОШ=1,47 (Т) (1,23–1,75), $p=8,6 \times 10^{-14}$	Cha P.C. et al. (2011) [23]
				ОШ=0,97 (Т) (0,86–1,10), $p > 0,05$	Wise L. et al. (2012) [40]
				ОШ=1,80 (Т) (0,77–4,21), $p=0,16$	Bondagji N.S. et al. (2017) [19]
				ОШ=1,11 (Т), $p=0,68$	Edwards T.L. et al. (2013) [42]
rs2280543	203788	<i>BET1L</i>	11p15.5	ОШ=1,39 (С) (1,17–1,64), $p=3,8 \times 10^{-12}$	Cha P.C. et al. (2011) [23]
				ОШ=1,34 (С) (1,30–1,50), $p=2,1 \times 10^{-47}$	Sakai K. et al. (2020) [30]
				ОШ=1,13 (С) (0,94–1,35), $p > 0,05$	Wise L. et al. (2012) [40]
				ОШ=0,67 (Т) (0,38–0,96), $p=6,9 \times 10^{-3}$	Edwards T.L. et al. (2013) [42]
				ОШ=1,52 (Т) (0,66–3,52), $p=0,31$	Bondagji N.S. et al. (2017) [19]
				ОШ=0,64 (Т), $p=1,87 \times 10^{-5}$	Liu B. et al. (2018) [43]
rs12484776	40256869	<i>TNRC6B</i>	22q13.1	ОШ=1,23 (G) (1,11–1,37), $p=2,8 \times 10^{-12}$	Cha P.C. et al. (2011) [23]
				ОШ=0,89 (A) (0,80–0,88), $p=4,6 \times 10^{-18}$	Sakai K. et al. (2020) [30]
				ОШ=1,10 (G) (0,95–1,28), $p > 0,05$	Wise L. et al. (2012) [40]
				ОШ=1,21 (G) (1,07–1,35), $p=8,7 \times 10^{-3}$	Edwards T.L. et al. (2013) [42]
				ОШ=1,86 (G) (1,10–3,14), $p < 0,01$	Bondagji N.S. et al. (2017) [19]
				ОШ=1,40 (G), $p=8,91 \times 10^{-6}$	Liu B. et al. (2018) [43]

Примечание. Данные ПГАА выделены жирным шрифтом.

ОШ=0,15 с 95% ДИ 0,05–0,47. Авторы обнаружили, что генотип *BETIL* rs2280543 СТ/ТТ был связан со снижением заболеваемости ММ, особенно среди вегетарианцев [44].

Следует отметить, что различия в полученных результатах (ассоциации, подтвержденные в одних исследованиях, но не подтвержденные в других) могут быть вызваны уникальной генетической структурой изучаемых популяций, определяемой их этническими характеристиками, уникальными особенностями того, как факторы риска окружающей среды (питание и т.д.) влияют на этих людей, и другими факторами. Кроме того, необходимо продолжить репликативные исследования ММ с целью выявления локусов, определяющих предрасположенность женщин определенной этно-территориальной группы (популяции) к развитию этого заболевания.

Результаты указанных выше репликативных исследований обобщены в таблице 3. Проведенные ПГАА и репликативные исследования указывают на важнейшую роль в развитии ММ полиморфизмов rs2280543 гена *BETIL* (11p15.5), rs12484776 *TNRC6B* (22q13.1) (табл. 3). Полиморфный локус rs2280543 гена *BETIL* (11p15.5) был ПГАА-значимым в двух исследованиях [23, 30], и было подтверждено, что он связан с заболеванием в трех повторных исследованиях [42–44]. При этом аллель С rs2280543 оказался фактором риска развития ММ, а аллель Т этого полиморфизма – защитным фактором (табл. 3). В двух репликативных исследованиях ассоциация этого полиморфизма с ММ не была подтверждена [19, 40]. Полиморфизм rs12484776 *TNRC6B* (22q13.1) также был связан с ММ в двух полногеномных исследованиях [23,30] и воспроизведен в трех независимых исследованиях [19, 42, 43]. Вариант аллеля G rs12484776 *TNRC6B* (22q13.1) был ассоциирован с повышенным риском развития ММ, а аллель А оказался защитным фактором в отношении этого заболевания (табл. 3). В одном из исследований не было обнаружено статистически значимых ассоциаций этого полиморфизма с ММ [40]. Локус rs7913069 *SLK/OBFC1* (10q24.33) хотя и является ПГАА-значимым для ММ [23], но ни одно из трех проведенных репликативных исследований не подтвердило его ассоциации с заболеванием [19, 40, 42].

Заключение

В обзоре рассмотрены основные полногеномные исследования ММ и определены ПГАА-значимые полиморфизмы, ассоциированные с ММ. Полученные данные о ПГАА-значимых локусах могут быть использованы для отбора полиморфизмов в репликативных исследованиях ММ в различных популяциях, а также для углубления понимания молекулярно-генетических механизмов развития заболевания. В результате секвенирования экзонов показано участие ряда генов, таких как *MED12*, в формировании ММ, что существенно расширяет представления о генетических детерминантах заболевания.

Литература/References

1. *Donnez J., Dolmans M.M.* Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum. Reprod. Update.* 2016; 22(6): 665-86. <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmw023>.
2. *Drayer S.M., Catherino W.H.* Prevalence, morbidity, and current medical management of uterine leiomyomas. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2015; 131(2): 117-22. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.04.051>.
3. *Bulun S.E.* Uterine fibroids. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(14): 1344-55. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1209993>.
4. *Ponomarenko I., Reshetnikov E., Polonikov A., Verzilina I., Sorokina I., Yermachenko A.* et al. Candidate genes for age at menarche are associated with uterine leiomyoma. *Front. Genet.* 2021; 11: 512940. <https://dx.doi.org/10.3389/fgene.2020.512940>.
5. *Doherty L., Mutlu L., Sinclair D., Taylor H.* Uterine fibroids: clinical manifestations and contemporary management. *Reprod. Sci.* 2014; 21(9): 1067-92. <https://dx.doi.org/10.1177/1933719114533728>.
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Миома матки. Клинические рекомендации. 2020. [Ministry of Health of the Russian Federation. Uterine fibroids. Clinical guidelines. 2020. (in Russian)]. Available at: <https://base.garant.ru/400455113/>
7. *Alali O.M., Churnosov M.I.* The etiopathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Gynecology.* 2023; 25(1): 22-30. <https://dx.doi.org/10.26442/20795696.2023.1.201827>.
8. *Van Heerum K., Barmat L.* Uterine fibroids associated with infertility. *Women's Health.* 2014; 10(6): 645-53. <https://dx.doi.org/10.2217/WHE.14.27>.
9. *Wise L.A., Laughlin-Tommaso S.K.* Epidemiology of uterine fibroids—from menarche to menopause. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2016; 59(1): 2-24. <https://dx.doi.org/10.1097/GRF.000000000000164>.
10. *Адамян Л.В.*, ред. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных. М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 2015. 100с. [Adamyan L.V., ed. Uterine fibroids: diagnosis, treatment and rehabilitation. Clinical guidelines for managing patients. Moscow: Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 2015. 100p. (in Russian)].
11. *Alsudairi H.N., Alrasheed A.T., Dvornyk V.* Estrogens and uterine fibroids: an integrated view. *Res. Results Biomed.* 2021; 7(2): 156-63. <https://dx.doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-6>.
12. *Al-Hendy A., Myers E.R., Stewart E.* Uterine fibroids: burden and unmet medical need. *Semin. Reprod. Med.* 2017; 35(6): 473-80. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1607264>.
13. *Pavone D., Clemenza S., Sorbi F., Fambrini M., Petraglia F.* Epidemiology and risk factors of uterine fibroids. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018; 46: 3-11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004>.
14. *Ciebiara M., Włodarczyk M., Słabuszewska-Jóźwiak A., Nowicka G., Jakiel G.* Influence of vitamin D and transforming growth factor β 3 serum concentrations, obesity, and family history on the risk for uterine fibroids. *Fertil. Steril.* 2016; 106(7): 1787-92. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.007>.
15. *Пономаренко И.В., Чурносов 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.* 2018; (8): 27-32 (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8.27-32>.
16. *Qin H., Lin Z., Vásquez E., Xu L.* The association between chronic psychological stress and uterine fibroids risk: a meta-analysis of observational studies. *Stress Health.* 2019; 35(5): 585-94. <https://dx.doi.org/10.1002/smi.2895>.
17. *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. Polymorphic loci of the LHCGR gene are associated with the development

- of uterine leiomyoma. *Obstetrics and Gynecology*. 2018; (10): 86-91. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>.
18. Meadows K.L., Andrews D.M., Xu Z., Carswell G.K., Laughlin S.K., Baird D.D., Taylor J.A. Genome-wide analysis of loss of heterozygosity and copy number amplification in uterine leiomyomas using the 100K single nucleotide polymorphism array. *Exp. Mol. Pathol.* 2011; 91(1): 434-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.yexmp.2011.03.007>.
 19. Bondagji N.S., Morad F.A., Al-Nefaei A.A., Khan I.A., Elango R., Abdullah L.S. et al. Replication of ПГАА loci revealed the moderate effect of TNRC6B locus on susceptibility of Saudi women to develop uterine leiomyomas. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2017; 43(2): 330-8. <https://dx.doi.org/10.1111/jog.13217>.
 20. Nikpey P., Nazari T., Khalili S., Ebrahimi A. The role of epidermal growth factor receptor (EGFR) common gene mutations in Iranian women with uterine fibroids. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018; 229: 103-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.08.017>.
 21. Zhang K., Winer H., Aissani B. Admixture mapping of genetic variants for uterine fibroids. *J. Hum. Genet.* 2015; 60(9): 533-8. <https://dx.doi.org/10.1038/jhg.2015.60>.
 22. Dehghan A. Genome-wide association studies. *Methods Mol. Biol.* 2018; 1793: 37-49. https://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-7868-7_4.
 23. Cha P.C., Takahashi A., Hosono N., Low S.K., Kamatani N., Kubo M., Nakamura Y. A genome-wide association study identifies three loci associated with susceptibility to uterine fibroids. *Nat. Genet.* 2011; 43(5): 447-50. <https://dx.doi.org/10.1038/ng.805>.
 24. Hellwege J.N., Jeff J.M., Wise L.A., Gallagher C.S., Wellons M., Hartmann K.E. et al. A multi-stage genome-wide association study of uterine fibroids in African Americans. *Hum. Genet.* 2017; 136(10): 1363-73. <https://dx.doi.org/10.1007/s00439-017-1836-1>.
 25. Rafnar T., Gunnarsson B., Stefansson O.A., Sulem P., Ingason A., Frigge M.L. et al. Variants associating with uterine leiomyoma highlight genetic background shared by various cancers and hormone-related traits. *Nat. Commun.* 2018; 9(1): 1-9. <https://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-05428-6>.
 26. Välimäki N., Kuisma H., Pasanen A., Heikinheimo O., Sjöberg J., Bützow R. et al. Genetic predisposition to uterine leiomyoma is determined by loci for genitourinary development and genome stability. *Elife*. 2018; 7: e37110. <https://dx.doi.org/10.7554/eLife.37110>.
 27. Edwards T.L., Giri A., Hellwege J.N., Hartmann K.E., Stewart E.A., Jeff J.M. et al. A trans-ethnic genome-wide association study of uterine fibroids. *Front. Genet.* 2019; 10: 511. <https://dx.doi.org/10.3389/fgene.2019.00511>.
 28. Gallagher C.S., Mäkinen N., Harris H.R., Rahmioglu N., Uimari O., Cook J.P. et al. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis. *Nat. Commun.* 2019; 10(1): 4857. <https://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-12536-4>.
 29. Masuda T., Low S.K., Akiyama M., Hirata M., Ueda Y., Matsuda K. et al. GWAS of five gynecologic diseases and cross-trait analysis in Japanese. *European J. Hum. Genet.* 2020; 28(1): 95-107. <https://dx.doi.org/10.1038/s41431-019-0495-1>.
 30. Sakai K., Tamikawa C., Hirasawa A., Chiyoda T., Yamagami W., Kataoka F. et al. Identification of a novel uterine leiomyoma GWAS locus in a Japanese population. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 1197. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-58066-8>.
 31. Koltsova A.S., Efimova O.A., Malysheva O.V., Osinovskaya N.S., Liehr T., Al-Rikabi A. et al. Cytogenomic profile of uterine leiomyoma: in vivo vs. in vitro comparison. *Biomedicines*. 2021; 9(12): 1777. <https://dx.doi.org/10.3390/biomedicines9121777>.
 32. Mäkinen N., Mehine M., Tolvanen J., Kaasinen E., Li Y., Lehtonen H.J. et al. MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. *Science*. 2011; 334(6053): 252-5. <https://dx.doi.org/10.1126/science.1208930>.
 33. Fusco A., Fedele M. Roles of HMGA proteins in cancer. *Nat. Rev. Cancer*. 2007; 7(12): 899-910. <https://dx.doi.org/10.1038/nrc2271>.
 34. Baranov V.S., Osinovskaya N.S., Yarmolinskaya M.I. Pathogenomics of uterine fibroids development. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(24): 6151. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms20246151>.
 35. Yatsenko S.A., Mittal P., Wood-Trageser M.A., Jones M.W., Surti U., Edwards R.P. et al. Highly heterogeneous genomic landscape of uterine leiomyomas by whole exome sequencing and genome-wide arrays. *Fertil. Steril.* 2017; 107(2): 457-66. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.035>.
 36. Kämpjärvi K., Park M.J., Mehine M., Kim N.H., Clark A.D., Bützow R. et al. Mutations in exon 1 highlight the role of MED 12 in uterine leiomyomas. *Hum. Mutat.* 2014; 35(9): 1136-41. <https://dx.doi.org/10.1002/humu.22612>.
 37. Firdaus R., Agrawal P., Anagani M., Vijayalakshmi K., Hasan Q. Multiple mutations in exon-2 of med12 identified in uterine leiomyomata. *J. Reprod. Infertil.* 2021; 22(3): 201-9. <https://dx.doi.org/10.18502/jri.v22i3.6720>.
 38. Ajabnoor G.M., Mohammed N.A., Banaganapalli B., Abdullah L.S., Bondagji O.N., Mansouri N. et al. Expanded somatic mutation spectrum of MED12 gene in uterine leiomyomas of Saudi Arabian women. *Front. Genet.* 2018; 9: 552. <https://dx.doi.org/10.3389/fgene.2018.00552>.
 39. Bertsch E., Qiang W., Zhang Q., Espona-Fiedler M., Druschitz S., Liu Y. et al. MED12 and HMGA2 mutations: two independent genetic events in uterine leiomyoma and leiomyosarcoma. *Mod. Pathol.* 2014; 27(8): 1144-53. <https://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2013.243>.
 40. Wise L.A., Ruiz-Narvaez E.A., Palmer J.R., Cozier Y.C., Tandon A., Patterson N. et al. African ancestry and genetic risk for uterine leiomyomata. *Am. J. Epidemiol.* 2012; 176(12): 1159-68. <https://dx.doi.org/10.1093/aje/kws276>.
 41. Edwards T.L., Michels K.A., Hartmann K.E., Velez Edwards D.R. BET1L and TNRC6B associate with uterine fibroid risk among European Americans. *Hum. Genet.* 2013; 132(8): 943-53. <https://dx.doi.org/10.1007/s00439-013-1306-3>.
 42. Edwards T.L., Hartmann K.E., Velez Edwards D.R. Variants in BET1L and TNRC6B associate with increasing fibroid volume and fibroid type among European Americans. *Hum. Genet.* 2013; 132(12): 1361-9. <https://dx.doi.org/10.1007/s00439-013-1340-1>.
 43. Liu B., Wang T., Jiang J., Li M., Ma W., Wu H., Zhou Q. Association of BET1L and TNRC6B with uterine leiomyoma risk and its relevant clinical features in Han Chinese population. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 7401. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-25792-z>.
 44. Lee S.C., Chou Y.H., Tantoh D.M., Hsu S.Y., Nfor O.N., Tyan Y.S., Liaw Y.P. Risk of uterine leiomyoma based on BET1L rs2280543 single nucleotide polymorphism and vegetarian diet. *BMC Women's Health.* 2022; 22(1): 139. <https://dx.doi.org/10.1186/s12905-022-01721-1>.

Поступила 18.04.2023

Принята в печать 30.06.2023

Received 18.04.2023

Accepted 30.06.2023

Сведения об авторах:

Алали Ола Мохаммад, аспирант, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия, alaliola9@gmail.com,

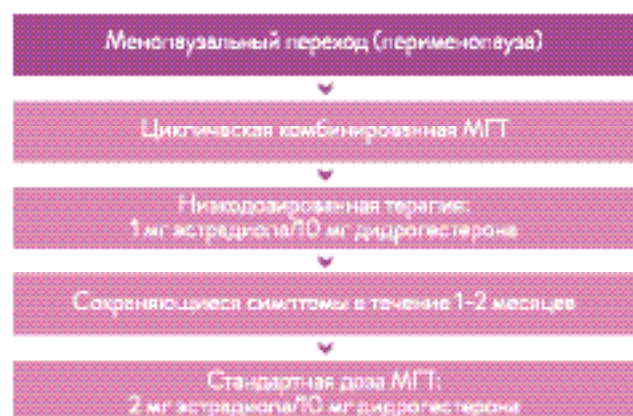
<https://orcid.org/0000-0003-4370-6719>

Чурносов Михаил Иванович, д.м.н., профессор, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия, churnosov@bsu.edu.ru,

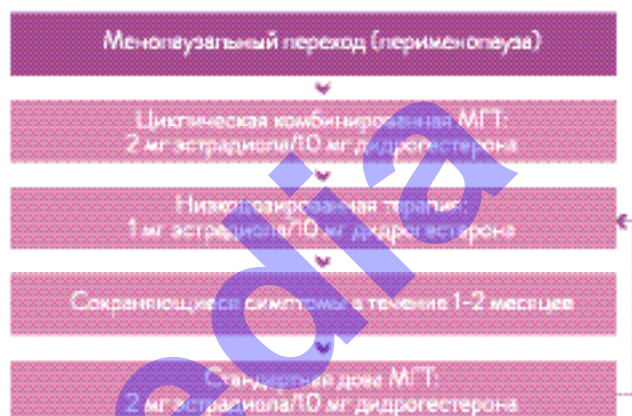
<https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>**Authors' information:**Ola Mohamad Alali, PhD student, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, alaliola9@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4370-6719>Mikhail I. Churnosov, Dr. Med. Sci., Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, churnosov@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>

АЛГОРИТМЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОД ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЫ. СОВМЕСТНАЯ ПОЗИЦИЯ ЭКСПЕРТОВ РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП¹

АЛГОРИТМ СТАРТА МГТ В ПЕРИОД ПЕРИМЕНОПАУЗЫ



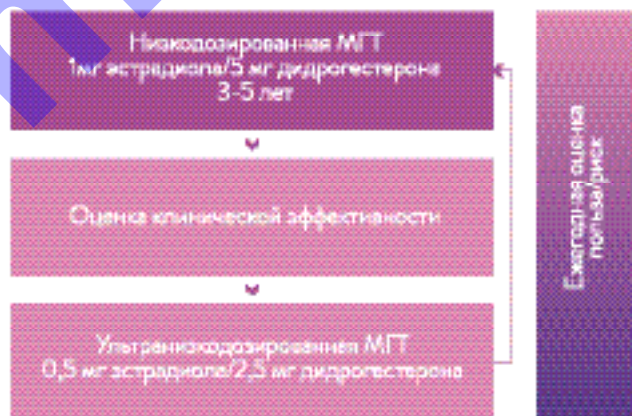
АЛГОРИТМ СМЕНЫ ДОЗИРОВОК МГТ В ПЕРИОД ПЕРИМЕНОПАУЗЫ



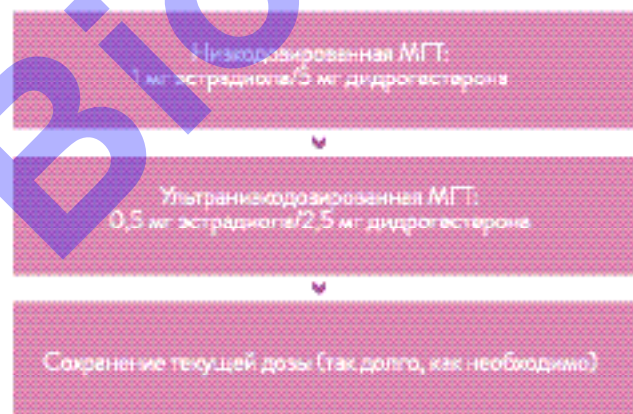
АЛГОРИТМ ВЫБОРА РЕЖИМА ПРИ ПЕРЕХОДЕ С КОК НА МГТ



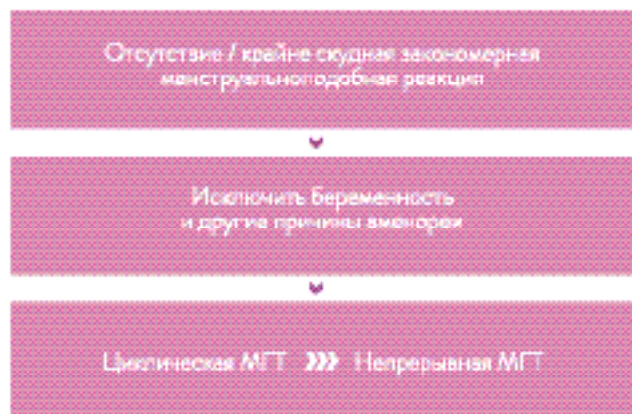
АЛГОРИТМ СТАРТА МГТ В ПЕРИОД ПОСТМЕНОПАУЗЫ



АЛГОРИТМ СМЕНЫ ДОЗИРОВОК МГТ В ПЕРИОД ПОСТМЕНОПАУЗЫ



АЛГОРИТМ ПЕРЕХОДА С ЦИКЛИЧЕСКОЙ НА НЕПРЕРЫВНУЮ МГТ



КОС – комбинированная оральная контрацепция, МГТ – менопаузальная гормональная терапия.
¹ Для перевода на русский язык использованы материалы международной конференции «Менопауза: перименопауза и постменопауза. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП и других» (ВН, Скова, С.В., Юсупова, Давыдова) (Санкт-Петербург, 2020, 3-70-026). Публикация является результатом сотрудничества и участия в финансировании деятельности РОАГ – Российское общество акушерства-гинекологии, РАМ – Российское общество акушеров-гинекологов, РАМ – Российское общество акушеров-гинекологов, АГЭ – Ассоциация гинекологов-эндокринологов, РАОП – Российское общество акушеров-гинекологов.
 Информация подготовлена при поддержке ООО «Бест-Плюс» (г. Санкт-Петербург).
 RU-RUS-1902 (1/0)