

© Коллектив авторов, 2019

И.В. ПОНОМАРЕНКО¹, А.В. ПОЛОНИКОВ², М.И. ЧУРНОСОВ¹

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА RS4986938 ГЕНА ESR2 С РАЗВИТИЕМ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

²ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск, Россия

Цель исследования. Изучить ассоциации полиморфизма rs3020394 и rs1884051 гена ESR1, rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия.

Материал и методы. В исследование включена 1501 женщина: 520 пациенток с простой гиперплазией эндометрия и 981 индивидуумов контрольной группы. Проведено генотипирование полиморфизмов rs3020394 и rs1884051 гена ESR1, rs4986938 гена ESR2.

Результаты. Установлена ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия. Генотип А/А является фактором риска развития заболевания (OR=1,43). Полиморфизм rs4986938 гена ESR2 имеет значимые регуляторные эффекты (находится в регионе гистонов, маркирующих энхансеры в 17 различных органах и тканях, регионе гиперчувствительности к DNase I в 6 тканях, регионах регуляторных мотивов ДНК, являющихся сайтами связывания с 5 транскрипционными факторами - CTCF_known1, Nr2f2, Pax-6_1, Pax-8_1, RAR) и влияет на экспрессию генов ESR2, SYNE2, MTHFD1.

Заключение. Полиморфизм rs4986938 гена ESR2 ассоциирован с развитием гиперплазии эндометрия.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, полиморфизм.

Вклад авторов. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносков М.И.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносков М.И. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2019; 4: 66-72. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>

I.V. PONOMARENKO¹, A.V. POLONIKOV², M.I. CHURNOSOV¹

ASSOCIATION OF ESR2 RS4986938 POLYMORPHISM WITH THE DEVELOPMENT OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

¹Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

²Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia

Objective: to study associations of ESR1 rs3020394 and rs1884051 and ESR2 rs4986938 polymorphisms with the development of endometrial hyperplasia.

Subjects and methods. The study included 1501 women: 520 patients with simple endometrial hyperplasia and 981 control-group individuals. ESR1 rs3020394 and rs1884051 and ESR2 rs4986938 polymorphisms were genotyped.

Results. ESR2 rs4986938 polymorphism was established to be associated with the development of endometrial hyperplasia. The A/A genotype is a risk factor for the development of the disease (OR = 1.43). ESR2 rs4986938 polymorphism had substantial regulatory effects (it was located in the region of histones that marked enhancers in 17 different organs and tissues, at the DNase I hypersensitive sites in 6 tissues, in the DNA regulatory motif regions that were binding sites of 5 transcriptional factors (CTCF_known1, Nr2f2, Pax-6_1, Pax-8_1, and RAR) and affected the expression of the ESR2, SYNE2, and MTHFD1 genes.

Conclusion. ESR2 rs4986938 polymorphism is associated with the development of endometrial hyperplasia.

Keywords: endometrial hyperplasia, polymorphism.

Authors' contributions. Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I.: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Conflict of interest. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Financing. The study was performed without external funding.

For citation: 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>

Под гиперплазией эндометрия понимают патологическую диффузную или очаговую пролиферацию (утолщение) железистого и стромального компонентов слизистой оболочки матки с преимущественным поражением железистых структур [1]. Согласно классификации ВОЗ (1994 г.), гиперпластические процессы эндометрия подразделяются на гиперплазию эндометрия без атипии, и гиперплазию эндометрия с атипией. В свою очередь, в зависимости от степени структурного изменения слизистой оболочки тела матки, каждая из них делится на две подгруппы, соответствующие простой и сложной гиперплазии [1].

На долю гиперпластических процессов эндометрия среди гинекологических заболеваний приходится от 10 до 50% [2]. Согласно литературным данным, в странах Западной Европы регистрируется около 200 000 новых случаев гиперплазии эндометрия в год [3]. Хирургическому лечению подвергаются около 40% женщин молодого возраста с гиперплазией эндометрия, что приводит к потере репродуктивной функции [4]. Вероятность перерождения гиперплазии эндометрия в рак эндометрия, по разным оценкам, составляет 10–40% [1, 5]. Следует отметить повышение распространенности патологии эндометрия у женщин старших возрастных групп [6].

Одним из основных этиопатогенетических механизмов развития гиперпластических процессов эндометрия является гиперэстрогения [7]. Гиперэстрогения служит главной причиной усиленной клеточной пролиферации в гормон-зависимых тканях и в т.ч. в эндометрии, приводя к изменению количества и формы желез, соотношения желез в строме, морфологии эпителиальных клеток и др. [3]. Важное значение в развитии гиперпластических процессов эндометрия имеет локальная гиперэстрогения, при которой наблюдается повышенная чувствительность рецепторов эндометрия к действию эстрогенов при их нормальной или пониженной секреции [1].

В данном исследовании изучены ассоциации полиморфизма генов рецепторов эстрогенов (*ESR1* и *ESR2*) с развитием гиперплазии эндометрия. По данным GeneCards: The Human Gene Database (<http://www.genecards.org/>) гены рецепторов эстрогенов кодируют соответствующие рецепторы эстрогенов (*ESR1* кодирует альфа-рецепторы эстрогенов, *ESR2* кодирует бета-рецепторы эстрогенов), которые опосредуют биологические эффекты женских половых гормонов (клеточная пролиферация и др.) в эстроген-зависимых органах и тканях (в т.ч. эндометрии), что имеет важное значение в этиопатогенезе гиперплазии эндометрия [1, 3, 7].

Цель исследования – изучить ассоциации полиморфизма rs3020394 и rs1884051 гена *ESR1*, rs4986938 гена *ESR2* с развитием гиперплазии эндометрия.

Материал и методы

В исследование включена 1501 женщина: 520 пациенток с гиперплазией эндометрия и 981 – контрольной группы. Формирование исследуемых

выборок проведено на базе перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа с 2008 по 2013 гг. Диагностика гиперплазии эндометрия (гистероскопия с прицельным лечебно-диагностическим выскабливанием полости матки и последующим гистологическим исследованием полученного материала, $n=520$, 100%) осуществляли врачи гинекологического отделения перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. В группу больных включены пациентки с простой гиперплазией эндометрия без атипии (железистая и железисто-кистозная гиперплазия эндометрия). В контрольную группу включены женщины, не имеющие клинических и эхографических признаков доброкачественных пролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы. Формирование контрольной выборки осуществлялось при профилактических осмотрах (диспансеризации) женщин врачами перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. При формировании групп больных и контроля учитывались национальность и место рождения женщин [8]: в них включались индивидуумы русской национальности, являющиеся уроженками Центрального Черноземья России и не состоящие в родстве между собой. Средний возраст больных ($41,78 \pm 10,04$ лет) и группы контроля ($40,73 \pm 8,60$ лет) был одинаков (по U критерию Манна-Уитни $p > 0,05$). Индекс массы тела исследуемых групп больных ($26,94 \pm 5,56$ кг/м²) и контроля ($26,66 \pm 4,61$ кг/м²) также был сопоставим ($p > 0,05$). Все женщины предварительно дали информированное согласие на проведение настоящего исследования. Работа проведена под контролем этического комитета медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета.

Всем больным с гиперплазией эндометрия и женщинам контрольной группы проведено типирование трех полиморфных локусов генов рецепторов эстрогенов – rs3020394 и rs1884051 гена *ESR1*, rs4986938 гена *ESR2*. Выбор этих полиморфных локусов для исследования осуществлен с учетом критериев, изложенных в работе [9], и обусловлен их значимым регуляторным потенциалом (согласно базы данных HaploReg (v.4.1.) (<http://compbio.mit.edu/HaploReg>)).

Материалом для исследования послужила ДНК, выделенная из венозной крови обследуемых, стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование изучаемых полиморфных локусов проводилось на амплификаторе CFX-96 Real-Time System (Bio-Rad) с помощью полимеразной цепной реакции методом TaqMan зондов с использованием соответствующих олигонуклеотидных праймеров и зондов. Детекция результатов (дискриминация аллелей) осуществлялась с помощью программного обеспечения «Bio-Rad CFX Manager™».

Сравнительное изучение частот аллелей и генотипов между больными и контролем проводили в таблицах сопряженности 2x2 с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность.

Расчеты выполнялись в программе «STATISTICA for Windows 6.0». Исследование ассоциаций полиморфных локусов (рассмотрены аддитивная, доминантная и рецессивная генетические модели) с развитием гиперплазии эндометрия проведено с помощью логистического регрессионного анализа. Коррекция на множественные сравнения выполнена с помощью адаптивного пермутационного теста (p_{perm}). Статистически значимым считали уровень $p_{perm} < 0,05$. Расчеты осуществляли в программе PLINK v. 2.050 (<http://zzz.bwh.harvard.edu/plink/>).

Регуляторный потенциал полиморфных локусов изучали с помощью онлайн программы HaploReg (v4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>) [10]. Влияние полиморфизма (референсного и альтернативного аллелей) на аффинность мотива ДНК к факторам транскрипции оценивали по методике, изложенной ранее [11].

Связь полиморфизма с экспрессией генов (cis-eQTL) изучали с использованием данных проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) (<http://www.gtexportal.org/>). В работу включались данные с $p < 8 \times 10^{-5}$, $p_{FDR} \leq 0,05$. Оценку влияния аллельных

Таблица 1. Клинические и клиничко-anamнестические характеристики больных гиперплазией эндометрия и контрольной группы

Показатели	Больные (n=520) X±SD/%(n)	Контроль (n=981) X±SD/%(n)	p
Менархе и менструальный цикл			
Возраст менархе, лет	13,34±1,28	13,27±1,25	>0,05
Распределение индивидуумов по возрасту менархе, % (n)*			>0,05
раннее (<12 лет)	5,23 (27)	6,42 (63)	
среднее (12–14 лет)	83,53 (431)	79,51 (780)	
позднее (>14 лет)	11,24 (58)	14,07 (138)	
Длительность менструаций, дни	5,13±1,39	4,94±0,94	>0,05
Длительность менструального цикла, дни	27,94±2,27	28,15±2,24	>0,05
Показатели реализации репродуктивной функции			
Возраст 1-й беременности, лет	21,12±2,37	21,71±3,49	>0,05
Количество беременностей	2,84±2,17	2,45±1,55	>0,05
Доля женщин, имевших в анамнезе самопроизвольные аборты, % (n)	18,08 (94)	20,08 (197)	>0,05
Доля женщин, имевших в анамнезе искусственные аборты, % (n)			<0,001
в т. ч.: 1 аборт	62,12 (323)	41,08 (403)	>0,05
2 аборта	25,38 (132)	23,75 (233)	<0,001
3 аборта	18,85 (98)	10,40 (102)	<0,001
4 аборта и более	8,65 (45)	5,40 (53)	<0,001
	9,24 (48)	1,53 (15)	<0,001
Перенесенные и сопутствующие гинекологические заболевания, % (n)			
Бесплодие	21,73 (113)	5,20 (51)	<0,001
Доброкачественные заболевания шейки матки	42,50 (221)	25,08 (246)	<0,001
Заболевания, передающиеся половым путем	26,35 (137)	26,91 (264)	>0,05
Хронический эндометрит	14,04 (73)	5,71 (56)	<0,001
Хронический сальпингоофорит	34,23 (178)	31,91 (313)	>0,05
Внематочная беременность	2,30 (12)	2,04 (20)	>0,05
Клинические проявления заболевания, % (n)			
Жалобы:			
• Тазовые боли	49,61 (258)	7,03 (69)	<0,001
• Предменструальный синдром	15,38 (80)	2,65 (26)	<0,001
• Диспареуния	10,00 (52)	4,48 (44)	<0,001
• Дизурические расстройства	9,81 (51)	0,71 (7)	<0,001
• Запоры	3,85 (20)	1,43 (14)	<0,05
Нарушения овариально-менструальной функции:			
• Гипоменорея	1,15 (6)	5,30 (52)	<0,001
• Меноррагия	26,92 (140)	0,00 (0)	<0,001
• Олигоменорея	0,58 (3)	0,71 (7)	>0,05
• Полименорея	13,65 (71)	7,95 (78)	<0,01
• Метроррагия	25,96 (135)	0,00 (0)	<0,001
• Дисменорея	25,00 (130)	8,56 (84)	<0,001

вариантов полиморфизма на транскрипцию генов проводили по ранее представленной методике [12].

Результаты и обсуждение

В результате исследования особенностей клинических и клинико-анамнестических характеристик больных гиперплазией эндометрия в сравнении с контрольной группой (табл. 1) выявлено, что среди пациенток с гиперплазией эндометрия доля женщин, имеющих в анамнезе искусственные аборты (62,12%) в 1,51 раза выше аналогичного показателя контрольной группы (41,08%, $p < 0,001$). Следует отметить, что среди больных удельный вес женщин, имеющих в анамнезе 2 аборта, в 1,8 раза превышает данные контрольной группы ($p < 0,001$), доля

женщин, имеющих в анамнезе 3 аборта – в 1,6 раза ($p < 0,001$), 4 и более аборт – в 6 раз выше аналогичных показателей контрольной группы ($p < 0,001$).

Анализ перенесенных и сопутствующих гинекологических заболеваний показал высокую встречаемость среди больных гиперплазией эндометрия хронического эндометрита (в 2,46 раза, $p < 0,001$), доброкачественных заболеваний шейки матки (в 1,69 раза, $p < 0,001$) и бесплодия (в 4,18 раза, $p < 0,001$).

Практически половина пациенток с гиперплазией эндометрия предъявляла жалобы на боли внизу живота (49,61%), четвертая часть больных указывала на меноррагию (26,92%), метроррагию (25,96%) и дисменорею (25,00%). У каждой 6–7-й женщины были жалобы на предменструальный

Таблица 2. Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов рецепторов эстрогенов (ESR1, ESR2) у больных гиперплазией эндометрия и в контрольной группе

Локусы	Аллели, генотипы	Больные (n=520) абс. (%)	Контроль (n=981)- абс. (%)	OR (95%CI)	p
rs3020394 ESR1	A	744 (72,09%)	1381 (70,39%)	1,08 (0,91–1,29)	0,35
	G	288 (27,91%)	581 (29,61%)	0,92 (0,77–1,09)	
	A/A	272 (52,71%)	495 (50,46%)	1,09 (0,88–1,36)	0,44
	A/G	200 (38,76%)	391 (39,86%)	0,95 (0,76–1,19)	0,72
	G/G	44 (8,53%)	95 (9,68%)	0,87 (0,59–1,28)	0,52
	A/A vs. A/G vs. G/G (аддитивная модель)			0,92 (0,78–1,08)	0,34
	A/A vs. A/G + G/G (доминантная модель)			0,91 (0,74–1,13)	0,40
	A/A + A/G vs. G/G (рецессивная модель)			0,87 (0,60–1,26)	0,46
rs1884051 ESR1	A	748 (72,34%)	1387 (70,77%)	1,08 (0,91–1,28)	0,39
	G	286 (27,66%)	573 (29,23%)	0,93 (0,78–1,09)	
	A/A	273 (52,80%)	500 (51,02%)	1,07 (0,86–1,34)	0,54
	A/G	202 (39,07%)	387 (39,49%)	0,98 (0,78–1,23)	0,92
	G/G	42 (8,13%)	93 (9,49%)	0,84 (0,56–1,25)	0,43
	A/A vs. A/G vs. G/G (аддитивная модель)			0,93 (0,78–1,09)	0,37
	A/A vs. A/G + G/G (доминантная модель)			0,93 (0,75–1,15)	0,51
	A/A + A/G vs. G/G (рецессивная модель)			0,84 (0,57–1,23)	0,38
rs4986938 ESR2	G	664 (64,09%)	1319 (67,23%)	0,87 (0,74–1,02)	0,09
	A	372 (35,91%)	643 (32,77%)	1,14 (0,98–1,35)	
	G/G	215 (41,51%)	433 (44,14%)	0,89 (0,72–1,12)	0,35
	G/A	234 (45,17%)	453 (46,18%)	0,96 (0,77–1,19)	0,75
	A/A	69 (13,32%)	95 (9,68%)	1,43 (1,02–2,02)	0,04
	G/G vs. G/A vs. A/A (аддитивная модель)			1,15 (0,98–1,34)	0,10
	G/G vs. G/A + A/A (доминантная модель)			1,11 (0,89–1,39)	0,35
	G/G + G/A vs. A/A (рецессивная модель)			1,42 (1,02–2,03)	0,04

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

синдром (15,38%) и полименореею (13,65%). Среди женщин контрольной группы данные жалобы регистрировались существенно реже ($p < 0,001$).

Распределение генотипов по полиморфным локусам rs3020394 и rs1884051 гена *ESR1*, rs4986938 гена *ESR2* среди больных гиперплазией эндометрия и в контрольной группе соответствует теоретически ожидаемому, при равновесии Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). При сравнительном изучении частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов рецепторов эстрогенов у больных и в контроле (табл. 2) выявлены ассоциации полиморфизма rs4986938 гена *ESR2* с развитием гиперплазии эндометрия. Установлено, что среди больных частота генотипа А/А полиморфизма rs4986938 достоверно выше (в 1,37 раза), чем в контрольной группе ($p = 0,04$). Таким образом, генотип А/А полиморфизма rs4986938 является фактором риска развития гиперплазии эндометрия (OR=1,43 95%CI 1,02–2,02). Выявлена ассоциация аллеля А rs4986938 гена *ESR2* с развитием гиперплазии эндометрия в рамках рецессивной модели ($p = 0,04$, $p_{\text{perm}} = 0,04$). Данный аллель повышает риск развития заболевания (OR=1,42).

Данные, представленные в онлайн программе HaploReg (v4.1), свидетельствуют о существенном регуляторном потенциале полиморфизма rs4986938 гена *ESR2*. Установлено, что этот полиморфный локус расположен в регионе гистонов, маркирующих энхансеры в клетках 17 различных органов и тканей (в т.ч. в мезенхимных стволовых клетках, являющихся предшественниками адипоцитов, стволовых клетках костного мозга, клетках периферической крови, печени, жировой и мышечной ткани и др.), регионе гиперчувствительности к ДНКазе-1 в 6 тканях и регионе регуляторных мотивов ДНК, являющихся сайтами связывания с 5 факторами транскрипции – CTCF_known1, Nr2f2, Pax-6_1, Pax-8_1, RAR. При этом аллель А, являющийся «рисковым» для развития гиперплазии эндометрия, повышает аффинность к транскрипционным факторам CTCF_known1 (различие между LOD scores аллелей А (alt) и G (ref) составляет 0,6), Pax-6_1 (различие между LOD scores аллелей А (alt) и G (ref) составляет 11,1), RAR (различие между LOD scores аллелей А (alt) и G (ref) составляет 0,1) и снижает аффинность к факторам транскрипции Nr2f2 (различие между LOD scores аллелей А (alt) и G (ref) составляет -2,6) и Pax-8_1 (различие между LOD scores аллелей А (alt) и G (ref) составляет -1,6).

Согласно литературным данным, CTCF является многофункциональным транскрипционным фактором и играет важную роль в различных ДНК-зависимых процессах в организме: участвует в регуляции экспрессии генов за счет образования функциональных хроматиновых доменов, обеспечивает активность инсуляторов, участвует в инактивации X-хромосомы, импринтинге генетической информации, регулирует процесс сплайсинга РНК и др. [13, 14]. Следует отметить, что мезенхимные стволовые клетки, значимый регуляторный потенциал в которых имеет полиморфизм rs4986938 гена *ESR2*, вовлечены в процессы, происходящие в переход-

ной зоне миометрия/эндометрия, и играют важную роль в этиопатогенезе доброкачественных пролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы [15, 16].

С помощью он-лайн программы GTExpress (содержит данные об экспрессии генов в 48 различных органах и тканях) *in silico* выявлена ассоциация полиморфизма rs4986938 с уровнем транскрипции генов *ESR2* в коже и большеберцовом нерве (коэффициент линейной регрессии для аллеля А равен $\beta = -0,40$, $p = 5,60 \times 10^{-13}$ и $\beta = -0,57$, $p = 5,60 \times 10^{-8}$ соответственно, $p_{\text{FDR}} < 0,05$), гена *SYNE2* в сердце (коэффициент линейной регрессии для аллеля А равен $\beta = 0,22$, $p = 5,60 \times 10^{-8}$, $p_{\text{FDR}} < 0,05$) и гена *MTHFD1* в большеберцовом нерве (коэффициент линейной регрессии для аллеля А равен $\beta = -0,34$, $p = 0,000049$, $p_{\text{FDR}} < 0,05$). Следует отметить, что в рамках международного проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) [17] (<http://www.gtexportal.org>) изучена связь полиморфных локусов с экспрессией генов в 48 различных органах и тканях, но при этом эндометрий не являлся объектом исследования, что не позволяет в полной мере рассмотреть связь исследуемого полиморфного локуса rs4986938 *ESR2* с экспрессией генов в ткани-мишени (эндометрий) при развитии гиперплазии эндометрия.

Нами впервые показаны ассоциации полиморфизма rs4986938 гена *ESR2* с развитием гиперплазии эндометрия. В ранее проведенных исследованиях установлены ассоциации полиморфного локуса rs4986938 гена *ESR2* с возрастом менархе [18], развитием гинекомастии у подростков [19], формированием эндометриоза [20] и бесплодия, ассоциированного с эндометриозом [21]. Выявлен более высокий уровень экспрессии генов эстрогеновых рецепторов в очагах аденомизации и в миометрии больных миомой матки [22]. Ген *ESR2* кодирует бета-рецепторы эстрогенов, которые опосредуют эффекты женских половых гормонов в тканях (<http://www.genecards.org/>) и в т.ч., процессы эстроген-зависимой клеточной пролиферации, что имеет важное значение в этиопатогенезе гиперплазии эндометрия [1, 3]. Согласно данным базы GeneCards: The Human Gene Database (<http://www.genecards.org/>) ген *MTHFD1* (Methylenetetrahydrofolate Dehydrogenase, Cyclohydrolase And Formyltetrahydrofolate Synthetase 1) является белок-кодирующим, его продукт задействован в биохимических процессах с участием трех ферментов – 5,10-метилентетрагидрофолат дегидрогеназы, 5,10-метилентетрагидрофолат циклогидролазы и 10-формилтетрагидрофолат синтетазы. Данные ферменты катализируют три последовательные реакции превращения одноуглеродных производных тетрагидрофолата, являющихся субстратами для синтеза метионина, тимидилата и пурина. Следует отметить значимую роль метаболизма фолатов в процессах клеточной пролиферации, что важно для пролиферирующих тканей (к ним относится и эндометрий) и является одним из механизмов туморогенеза [23]. Белковый продукт гена *SYNE2* (Spectrin Repeat Containing Nuclear Envelope Protein 2) является ядерным

мембранным протеином, который взаимодействует с цитоплазматическим F-актином. Это взаимодействие «привязывает» ядро к цитоскелету и обеспечивает поддержание структурной целостности ядра. В ранее проведенном полногеномном исследовании (GWAS) Sarkota Y. et al. [24] выявлены ассоциации с развитием эндометриоза полиморфизма гена *SYNE1*. Следует отметить, что гены *SYNE1* и *SYNE2* являются паралоогичными генами (образовались в результате дупликации предкового гена с последующей дивергенцией) (<http://www.genecards.org/>). Наши результаты дополняют полученные ранее данные о молекулярно-генетических детерминантах гиперплазии эндометрия, бесплодия при генитальном эндометриозе у женщин Центрального Черноземья России [25, 26].

Заключение

Получены данные об ассоциации полиморфизма rs4986938 гена *ESR2* с развитием гиперплазии эндометрия. Генотип А/А является фактором риска развития заболевания (OR=1,43). Полиморфизм rs4986938 гена *ESR2* имеет значимые регуляторные эффекты (находится в регионе гистонов, маркирующих энхансеры в 17 различных органах и тканях, регионе гиперчувствительности к DNКазе-1 в 6 тканях и регионах регуляторных мотивов DNК, являющихся сайтами связывания с 5 факторами транскрипции – CTCF_known1, Nr2f2, Pax-6_1, Pax-8_1, RAR) и влияет на экспрессию генов *ESR2*, *SYNE2*, *MTHFD1*.

Литература/References

1. 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. 468с. [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. 468p. (in Russian)].
2. Адамян Л.В., ред. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). Проект клинических рекомендаций по ведению больных. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., Балан В.Е., Беженарь В.Ф., Геворкян М.А. и др. М.: Изд-во Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова; 2015. 92с. [Adamyan L.V., ed. Combined benign tumors and hyperplastic processes of the uterus (fibroids, adenomyosis, endometrial hyperplasia). Draft clinical guidelines for the management of patients. Adamyan L.V., Andreeva E.N., Apolikhina I.A., Balan V.E., Bezhenar V.F., Gevorkyan M.A. and others. M.: Publishing house of the Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology them. V.I. Kulakov; 2015. 92p. (in Russian)].
3. Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M., Dwivedi A., Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. Journal of Gynecologic Oncology. 2016;27(1):e8. doi:10.3802/jgo.2016.27.e8.
4. Kadirogullari P., Atalay C.R., Ozdemir O., Erkan M. Sari Prevalence of Co-existing Endometrial Carcinoma in Patients with Preoperative Diagnosis of Endometrial Hyperplasia. J. Clin. Diagn. Res. 2015;9(10):QC10–QC14.
5. 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):1512-1519. doi:10.1111/1471-0528.13763.
6. Чернуха Г.Е., Асатурова А.В., Иванов И.А., Думановская М.Р. Структура патологии эндометрия в различные возрастные периоды. Акушерство и гинекология. 2018; 8: 129-34. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8.129-134>. [Chernukha G.E., Asaturova A.V., Ivanov I.A., Dumanovskaya M.R. The structure of the pathology of the endometrium at different ages. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2018; 8: 129-34. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8.129-134>. (in Russian)].
7. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносков М.И. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, факторы риска, полиморфизм генов-кандидатов. Акушерство и гинекология. 2019; 1: 13-18. [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: 13-18. (in Russian)].
8. Рудых Н.А., Сиротина С.С. Генетические соотношения русских и украинских популяций Белгородской области. Научный результат. Медицина и фармация. 2015;1(3):72-79. [Rudyh N.A., Sirotina S.S. Genetic interrelations of Russian and Ukrainian populations of Belgorod region]. Research Result. Medicine and Pharmacy. 2015;1(3):72-79. (in Russian). DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-72-79
9. 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)]. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5
10. Ward L.D., Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. Nucleic Acids Res. 2016;44:877–881.
11. Пономаренко И.В., Решетников Е.А., Полоников А.В., Чурносков М.И. Полиморфный локус rs314276 гена LIN28B ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. Акушерство и гинекология. 2019; 2: 98-104. [Ponomarenko I.V., Reshetnikov E.A., Polonikov A.V., Churnosov M.I. The polymorphic locus rs314276 of the gene LIN28B is associated with the age of menarche in women of the Central Black Soil Region of Russia. Akusherstvo I Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2019; 2: 98-104.(in Russian)]
12. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносков М.И. Полиморфные локусы гена LHCGR ассоциированы с развитием лейомиомы матки. Акушерство и гинекология. 2018; 10: 86-91. [Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. The polymorphic loci of the LHCGR gene are associated with the development of uterine leiomyoma. Akusherstvo I Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2018; 10: 86-91. (in Russian)].
13. Ong C.-T., Corces V.G. CTCF: An Architectural Protein Bridging Genome Topology and Function. Nature reviews Genetics. 2014;15(4):234-246. doi:10.1038/nrg3663.
14. Tang Z., Luo O.J., Li X., Zheng M., Zhu J.J., Szalaj P., et al. CTCF-Mediated Human 3D Genome Architecture Reveals Chromatin Topology for Transcription. Cell. 2015;163(7):1611–1627. doi.org/10.1016/j.cell.2015.11.024.
15. Фархат К.Н., Савилова А.М., Макиян З.Н., Адамян Л.В. Эндометриоз: роль стволовых клеток в развитии заболевания (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2016; 22(1): 20-27. [Farhat K.N., Savilova A.M., Makiyan Z.N., Adamyan L.V. Endometriosis: the role of stem cells in the development of the disease (literature review). Reproduction problems. 2016; 22 (1): 20-27. (in Russian)].
16. Baranov V.S., Ivaschenko T.E., Yarmolinskaya M.I. Comparative system genetics view of endometriosis and uterine leiomyoma: Two sides of the same coin? Systems Biology in Reproductive Medicine. 2016;62(2):93-105.
17. The GTEx Consortium. Genetic effects on gene expression across human tissues. Nature. 2017;550: 204–213.
18. Stavrou I., Zois C., Chatzikyriakidou A., Georgiou I., Tsatsoulis A. Combined estrogen receptor α and estrogen receptor β genotypes influence the age of menarche. Hum. Reprod. 2006;21:554–557.

19. Eren E., Koca B., Ture M., Guzel B. Epicardial Adiposity in Children with Obesity and Metabolic Syndrome. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2014;24(4):411-417.
20. Silva R.C., Costa I.R., Bordin B.M., Silva C.T., Souza S.R., Júnior C.L., et al. RsaI polymorphism of the ER β gene in women with endometriosis. *Genet Mol Res*. 2011;10:465-470. doi: 10.4238/vol10-1gmr940.
21. Zulli K., Bianco B., Mafra F.A., Teles J.S., Christofolini D.M., Barbosa C.P. Polymorphism of the estrogen receptor β gene is related to infertility and infertility-associated endometriosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(6):567-571.
22. Шрамко С.В., Гуляева Л.Ф., Баженова Л.Г., Левченко В.Г. Миома матки и аденомиоз: молекулярная характеристика по экспрессии генов стероидных рецепторов. *Акушерство и гинекология*. 2018; 4: 58-63. [Shramko S.V., Gulyaeva L.F., Bazhenova L.G., Levchenko V.G. Uterine fibroids and adenomyosis: a molecular characterization of the expression of steroid receptor genes. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2018; 4: 58-63. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.4.58-63>
23. Ducker G.S., Rabinowitz J.D. One-Carbon Metabolism in Health and Disease. *Cell metabolism*. 2017;25(1):27-42. doi:10.1016/j.cmet.2016.08.009.
24. Sapkota Y., Steinhorsdottir V., Morris A.P., Fassbender A., Rahmioglu N., De Vivo I., et al. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. *Nature Communications*. 2017;8:15539. doi:10.1038/ncomms15539.
25. Демакова Н.А. Молекулярно-генетические характеристики пациенток с гиперплазией и полипами эндометрия. *Научный результат. Медицина и фармация*. 2018; 4(2):26-39. [Demakova N.A. Molecular and genetic characteristics of patients with hyperplasia and endometrial polyps. *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2018;4(2):26-39. (in Russian)]. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4
26. Радзинский В.Е., Алтухова О.Б. Молекулярно-генетические детерминанты бесплодия при генитальном эндометриозе. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2018; 4(3):21-30. [Radzinsky V.E., Altuchova O.B. Molecular-genetic determinants of infertility in genital endometriosis. *Research Results in Biomedicine*. 2018;4(3):21-30. (in Russian)]. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3

Поступила 08.06.2018

Принята в печать 22.06.2018

Received 08.06.2018

Accepted 22.06.2018

Сведения об авторах:

Пonomаренко Ирина Васильевна, к.м.н, доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Адрес: 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85. Телефон: 8 (4722) 30-13-83. E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>.

Полоников Алексей Валерьевич, д.м.н., профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. Телефон: 8 (4712) 58-81-47. E-mail: polonikovav@kursksmu.net.

Чурносков Михаил Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Адрес: 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85. Телефон: 8 (4722) 30-13-83. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. <http://orcid.org/0000-0003-1254-6134>.

About the authors:

Ponomarenko, Irina V., MD, associate professor, Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University. 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str. 85. Tel.: +74722301383. E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>.

Polonikov, Alexey V., MD, professor, head of the Department of Biology, Medical Genetics and Ecology, Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia of the Ministry of Health of Russia. 305041, Russia, Kursk, K. Marx str. 3. Tel.: +74712588147. E-mail: polonikovav@kursksmu.net.

Churnosov, Mikhail I., MD, professor, head of the Department of Biomedical Disciplines Medical Faculty, Belgorod State National Research University. 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str. 85. Tel.: +74722301383. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. <http://orcid.org/0000-0003-1254-6134>