

Изучение ассоциаций полиморфных локусов гена *ZNF483* с формированием миомы матки

И.В.Пономаренко¹, И.Н.Верзилина¹, И.Н.Сорокина¹, А.В.Полоников²

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

²Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

Цель. Изучить ассоциации полиморфных локусов rs10980926 и rs10441737 гена *ZNF483* с формированием миомы матки.

Материалы и методы. Исследование проведено на выборке 569 больных миомой матки и 981 женщины контрольной группы. Выполнено генотипирование полиморфных локусов rs10980926 и rs10441737 гена *ZNF483*.

Результаты. Полиморфный вариант C rs10441737 гена *ZNF483* ассоциирован с развитием миомы матки согласно доминантной модели (OR = 0,80; 95% CI 0,64–0,99, $p = 0,05$, $p_{perm} = 0,05$). Полиморфизм rs10441737 расположен в регионе модифицированных гистонов, маркирующих промоторы в различных органах и тканях, находится в регионе регуляторных мотивов ДНК, являющихся сайтами связывания с 9 транскрипционными факторами (Fox, Hoxa10, Hoxb8, Mef2_known4, Nkx6-2, Pou1f1_1, Pou2f2_known8, Pou3f3, Pou5f1_disc1) и ассоциирован с экспрессией генов *ZNF483* и *KIAA0368*.

Заключение. Установлены ассоциации полиморфизма rs10441737 гена *ZNF483* с развитием миомы матки.

Ключевые слова: ассоциации, миома матки, однонуклеотидный полиморфизм

Для цитирования: Пономаренко И.В., Верзилина И.Н., Сорокина И.Н., Полоников А.В. Изучение ассоциаций полиморфных локусов гена *ZNF483* с формированием миомы матки. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19(1): 40–44. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-1-40-44

Associations between *ZNF483* gene polymorphisms and the development of uterine leiomyoma

I.V.Ponomarenko¹, I.N.Verzilina¹, I.N.Sorokina¹, A.V.Polonikov²

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

²Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

Objective. To study associations between the polymorphic loci rs10980926 and rs10441737 of *ZNF483* gene and the development of uterine leiomyoma.

Materials and methods. The study was conducted on a sample of 569 patients with uterine leiomyoma and 981 women of the control group. We performed genotyping of rs10980926 and rs10441737 polymorphisms of *ZNF483* gene.

Results. The polymorphic variant C rs10441737 of *ZNF483* gene is associated with the development of uterine myoma in accordance with the dominant model (OR = 0.80; 95% CI 0.64–0.99, $p = 0.05$, $p_{perm} = 0.05$). Polymorphism rs10441737 is located in the region of modified histones marking promoters in various organs and tissues, it is in the region of regulatory DNA motifs that are binding sites with 9 transcription factors (Fox, Hoxa10, Hoxb8, Mef2_known4, Nkx6-2, Pou1f1_1, Pou2f2_known8, Pou3f3, Pou5f1_disc1) and is associated with expression of genes *ZNF483* and *KIAA0368*.

Conclusion. We have established associations between rs10441737 polymorphism of *ZNF483* gene and the development of uterine leiomyoma.

Key words: associations, uterine leiomyoma, single-nucleotide polymorphism

For citation: Ponomarenko I.V., Verzilina I.N., Sorokina I.N., Polonikov A.V. Associations between *ZNF483* gene polymorphisms and the development of uterine leiomyoma. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2020; 19(1): 40–44. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-1-40-44

Для корреспонденции:

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

Адрес: 308015, Белгород, ул. Победы, 85

Телефон: (4722) 30-1383

E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru

Статья поступила 26.06.2019 г., принята к печати 17.02.2020 г.

For correspondence:

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

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

Phone: (4722) 30-1383

E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru

The article was received 26.06.2019, accepted for publication 17.02.2020

Миома матки является доброкачественной моноклональной опухолью из гладкомышечных клеток миометрия [1, 2]. Миома матки встречается более чем у 30% женщин репродуктивного возраста и занимает ведущее место в структуре гинекологической заболеваемости [1–3]. Наиболее частыми клиническими проявлениями миомы матки являются маточные кровотечения, хронические тазовые боли, симптомы сдавления органов малого таза, дисменорея, бесплодие [1, 4, 5]. Миома матки является одной из самых частых причин гистерэктомии как в Российской Федерации, так и в странах Европы и США [1, 2, 5, 6]. Экономические затраты на лечение миомы матки в США составляют более 34 млрд долларов в год [7].

Согласно современным представлениям, важное значение в формировании миомы матки имеют генетические нарушения, стероидные гормоны, факторы роста и нарушение восстановления при инфекции и повреждении матки [1, 2, 4, 5]. Факторами риска развития миомы матки являются этническая принадлежность, возраст, ожирение, возраст менархе и менопаузы, дефицит витамина D, паритет, искусственные аборты, использование оральных контрацептивов, факторы образа жизни (диета, употребление кофеина и алкоголя, курение, физическая активность, стресс и др.) [1–7]. Показаны значимые ассоциации полиморфных локусов ряда генов-кандидатов с развитием заболевания [8–14]. Однако следует отметить, что, несмотря на результаты многочисленных исследований, в настоящее время нет единого представления об этиопатогенетических механизмах развития и роста миоматозных узлов [3].

Цель – изучить ассоциации полиморфных локусов rs10980926 и rs10441737 гена *ZNF483* с формированием миомы матки.

Материалы и методы

Данное исследование выполнено на выборке из 1550 женщин: 569 пациенток с миомой матки и 981 женщина контрольной группы. Всем пациенткам с миомой матки ($n = 569$, 100%) в гинекологическом отделении перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святого Иоасафа была проведена гистерэктомия с последующей морфологической верификацией диагноза. Пациентки, не имеющие клинических и УЗИ-признаков доброкачественных пролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы, составили контрольную группу. Выборки больных и контроля были сопоставимы [15] по национальности (русская национальность), месту рождения (уроженки Центрального Черноземья России) и возрасту (больные – $43,22 \pm 8,35$ года, группа контроля – $40,73 \pm 8,60$ года). Формирование выборок проводилось с 2008 по 2013 г. Исследование выполнено под контролем этического комитета медицинского института НИУ БелГУ. Все пациентки предварительно дали информированное согласие на проведение данного исследования.

В исследуемых группах больных и контроля проведено генотипирование двух полиморфных локусов rs10980926 и rs10441737 гена *ZNF483*. Выбор этих полиморфных локусов для исследования осуществлен с учетом критериев, изло-

женных в работе, и обусловлен их значимым регуляторным потенциалом и влиянием на экспрессию генов [16]. Выделение ДНК и генотипирование полиморфных локусов проводилось по методикам, изложенным ранее [17, 18].

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов между больными и контролем производился в программе STATISTICA for Windows 6.0 в таблицах сопряженности 2×2 с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Ассоциации полиморфных локусов с развитием миомы матки в аддитивной, доминантной и рецессивной генетических моделях изучались с помощью логистического регрессионного анализа с учетом в качестве ковариаты возраста женщин и коррекцией на множественные сравнения с использованием адаптивного пермутационного теста (p_{perm}) по методике, представленной ранее [19].

Связь исследуемых полиморфных локусов с эпигенетическими эффектами (регуляторный потенциал) изучали с помощью онлайн-программы HaploReg (v. 4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>) по методике, изложенной ранее [12].

Влияние полиморфных локусов на экспрессию генов в периферической крови изучалось с помощью онлайн-программы Blood eQTL browser (<http://genenetwork.nl/bloodeqtlbrowser/>). В работу включались данные с уровнем значимости $p < 5 \times 10^{-5}$, $p_{FDR} \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные результаты распределения полиморфных локусов rs10980926 и rs10441737 гена *ZNF483* у больных миомой матки и в контрольной группе представлены в таблице. Следует отметить, что как в группе больных, так и в контроле эмпирическое распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга ($p > 0,05$). Установлено, что полиморфный вариант С rs10441737 гена *ZNF483* ассоциирован с развитием миомы матки в рамках доминантной модели (OR = 0,80; 95% CI 0,64–0,99, $p = 0,05$, $p_{perm} = 0,05$).

По данным онлайн-программы HaploReg (v. 4.1) получено, что полиморфизм rs10441737 гена *ZNF483* расположен в регионе модифицированных гистонов H3K4me3, маркирующих промоторы в различных отделах головного мозга (гиппокамп, черная субстанция, и др.), мезенхимальных стволовых клетках, предшественниках адипоцитов, адипоцитах, печени, предшественниках моноцитов и др. Установлено, что rs10441737 находится в регионе регуляторных мотивов ДНК, являющихся сайтами связывания с девятью транскрипционными факторами – Fox, Hoxa10, Hoxb8, Mef2_known4, Nkx6-2, Pou1f1_1, Pou2f2_known8, Pou3f3, Pou5f1_disc1. При этом различия в LOD scores между аллелями С (alt) и Т (ref) равны –10,6 (Fox), 2,0 (Hoxa10), 2,9 (Hoxb8), 11,1 (Mef2_known4), 0,6 (Nkx6-2), –11,7 (Pou1f1_1), –5,4 (Pou2f2_known8), –6,5 (Pou3f3), –7,7 (Pou5f1_disc1). Таким образом, аллель С, являющийся протективным фактором развития миомы матки согласно доминантной модели, повышает афинность к транскрипционным факторам Hoxa10, Hoxb8, Mef2_known4, Nkx6-2 и снижает афинность к факторам транскрипции Fox, Pou1f1_1, Pou2f2_known8,

Таблица. Частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов rs10980926 и rs10441737 гена ZNF483 у больных миомой матки и в контрольной группе

Table. Frequency of alleles and genotypes of polymorphic loci rs10980926 and rs10441737 of ZNF483 gene in patients with uterine myoma and in controls

Локусы / Loci	Аллели, генотипы / Alleles, genotypes	Больные, абс. (%) / Patients, abs. (%) (n = 569)	Контроль, абс. (%) / Controls, abs. (%) (n = 981)	OR (95% CI)	p	
rs10980926	G	784 (69,88%)	1340 (68,51%)	1,07 (0,90–1,25)	0,45	
	A	338 (30,12%)	616 (31,49%)	0,94 (0,80–1,10)		
	G/G	278 (49,55%)	453 (46,32%)	1,14 (0,92–1,41)	0,24	
	G/A	228 (40,64%)	434 (44,38%)	0,86 (0,69–1,07)	0,17	
	A/A	55 (9,81%)	91 (9,30%)	1,06 (0,73–1,53)	0,82	
	G/G vs. G/A vs. A/A (аддитивная модель / additive model)				0,91 (0,77–1,08)	0,29
	G/G vs. G/A + A/A (доминантная модель / dominant model)				0,84 (0,67–1,04)	0,10
	G/G + G/A vs. A/A (рецессивная модель / recessive model)				1,08 (0,75–1,55)	0,69
10441737	T	735 (68,31%)	1201 (66,57%)	1,08 (0,92–1,28)	0,36	
	C	341 (31,69%)	603 (33,43%)	0,84 (0,78–1,09)		
	T/T	252 (46,84%)	392 (43,46%)	1,15 (0,92–1,43)	0,23	
	T/C	231 (42,94%)	418 (46,34%)	0,87 (0,70–1,09)	0,23	
	C/C	55 (10,22%)	92 (10,20%)	1,00 (0,69–1,45)	1,00	
	T/T vs. T/C vs. C/C (аддитивная модель / additive model)				0,88 (0,74–1,05)	0,15
	T/T vs. T/C + C/C (доминантная модель / dominant model)				0,80 (0,64–0,99)	0,05
T/T + T/C vs. C/C (рецессивная модель / recessive model)				1,00 (0,69–1,28)	0,99	

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

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

Pou3f3, Pou5f1_disc1. Наиболее выраженные изменения аффинности регуляторных мотивов ДНК, связанные с этим полиморфизмом, характерны для транскрипционных факторов Fox, Mef2_known4 и Pou1f1_1.

С использованием базы данных Blood eQTL browser установлено, что rs10441737 ассоциирован с экспрессией (cis-eQTL) гена KIAA0368 в периферической крови (Z -score = $-6,0$, $p = 1,9 \times 10^{-9}$, $p_{FDR} = 0,00$). Согласно данным международного проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx), интегрированным в базу HaploReg (v. 4.1), полиморфный локус rs10441737 связан с экспрессией гена ZNF483 в подкожной жировой ткани ($p = 7,1 \times 10^{-7}$, $p_{FDR} \leq 0,05$).

В ранее проведенных исследованиях rs10441737 гена ZNF483 показал ассоциации с возрастом менархе и ростом взрослых женщин [20, 21]. Итак, полиморфизм гена ZNF483, ассоциированный с возрастом менархе и ростом взрослых женщин, вовлечен и в формирование миомы матки. Следует отметить, что, согласно данным литературы, возраст менархе и индекс массы тела являются значимыми факторами риска развития миомы матки [1–4].

По данным GeneCards: The Human Gene Database (<http://www.genecards.org/>), продукт гена ZNF483 (Zinc Finger Protein 483) является членом семейства «цинковых пальцев» и относится к группе транскрипционных факторов. Связываясь с соответствующими мотивами ДНК, а также участвуя в белок-белковых и РНК-белковых взаимодействиях, транскрипционные факторы семейства «цинковых пальцев» являются регуляторами экспрессии генов и играют важную роль в процессах клеточной пролиферации и дифференцировки, эмбриональном развитии, онкогенезе. Также факторы транскрипции этого семейства участвуют в регуляции экспрессии толл-подобных рецепторов (экспрессируются во всех отделах женского репродуктивного тракта), которые могут играть важную роль в этиопатогенезе миомы матки [5, 22]. Следует отметить, что в полногеномном исследовании (GWAS) Borghese B. et al. выявлены ассоциации с развитием

эндометриом четырех полиморфных локусов одного из генов семейства «цинковых пальцев» – ZNF366 [23].

Ген KIAA0368 является белок-кодирующим, определяет синтез протеина-адаптера, взаимодействующего с протеасомой и другими специфическими белками. Участвует в процессах соединения протеасомы с эндоплазматическим ретикуломом, центросомой, эндосомой, играет значимую роль в инициации протеолиза (<http://www.genecards.org/>). Протеолитическая деградация белков (основная функция протеасом) имеет важное значение для процессов клеточного цикла, регуляции экспрессии генов и др. Эти процессы могут быть вовлечены в этиопатогенез миомы матки [1, 5].

Заключение

Полученные данные позволяют заключить, что полиморфизм rs10441737 гена ZNF483 ассоциирован с развитием миомы матки. Медико-биологической основой этих ассоциаций может являться значимый регуляторный потенциал этого полиморфного локуса (расположен в регионе модифицированных гистонов, маркирующих промоторы в различных органах и тканях, и регионе регуляторных мотивов ДНК, являющихся сайтами связывания с 9 транскрипционными факторами) и его связь с экспрессией генов ZNF483 и KIAA0368.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература

1. Давыдов АИ, Белоцерковцева ЛД, Шахламова МН. Лейомиома матки: вечная проблема. Перспективы лечения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018;17(6):5-11. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-6-5-11
2. Беженарь ВФ, Кондратьев АА, Аракелян БВ, Садыхова ЭЭ. Миомэктомия с позиций иммуногистохимической характеристики опухоли матки и выбора метода предоперационной подготовки. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(2):13-26. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-2-13-26
3. Пономаренко ИВ, Чурносоев МИ. Современные представления об этиопатогенезе и факторах риска лейомиомы матки. Акушерство и гинекология. 2018; 8:27-32. DOI: 10.18565/aig.2018.8.27-32
4. Бадмаева СЖ, Цхай ВБ, Каплунов ВА. Медикаментозное лечение пациенток репродуктивного возраста после миомэктомии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(6):16-20. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-16-20
5. Давыдов АИ, Пашков ВМ, Шахламова МН. Субмукозная миома матки в сочетании с аденомиозом. Принципы таргетной терапии в репродуктивном периоде. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(3):124-32. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-124-132
6. Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, Tinelli A. Epidemiology of Uterine Myomas: A Review. Int J Fertil Steril. 2016 Jan-Mar;9(4):424-35. Epub 2015 Dec 23.
7. Cardozo ER, Clark AD, Banks NK, Henne MB, Stegmann BJ, Segars JH. The Estimated Annual Cost of Uterine Leiomyomata in the United States. Am J Obstet Gynecol. 2012 Mar;206(3):211.e1-9. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.12.002. Epub 2011 Dec 11.
8. Churnosov MI, Altuchova OB, Demakova NA, Krivoshei IV, Evdokimov VI, Batlutskaya IV, et al. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2014;5(6):1344-7.
9. Rafnar T, Gunnarsson B, Stefansson OA, Sulem P, Ingason A, Frigge ML, et al. Variants associating with uterine leiomyoma highlight genetic background shared by various cancers and hormone-related traits. Nat Commun. 2018 Sep 7; 9(1):3636. DOI: 10.1038/s41467-018-05428-6
10. Krivoshei IV, Altuchova OB, Golovchenko OV, Orlova VS, Polonikov AV, Churnosov MI. Genetic factors of hysteryomyoma. Research Journal of Medical Sciences. 2015;9(4):182-5.
11. Edwards TL, Michels KA, Hartmann KE, Velez Edwards DR. *BET1L* and *TNRC6B* associate with uterine fibroid risk among European Americans. Hum Genet. 2013; 132:943-53. DOI: 10.1007/s00439-013-1306-3
12. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносоев МИ. Полиморфные локусы гена *LHCGR*, ассоциированные с развитием миомы матки. Акушерство и гинекология. 2018;10:86-91. DOI: 10.18565/aig.2018.10.86-91
13. 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 Sep 18;7. pii: e37110. DOI: 10.7554/eLife.37110
14. Krivoshei IV, Altuchova OB, Polonikov AV, Churnosov MI. Bioinformatic analysis of the liability to the hyperplastic processes of the uterus. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2015;6(5):1563-6.
15. Сорокина ИН, Рудых НА, Безменова ИН, Полякова ИС. Популяционно-генетические характеристики и генетико-эпидемиологическое исследование ассоциаций генов-кандидатов с мультифакториальными заболеваниями. Научные результаты биомедицинских исследований. 2018;4(4):20-30. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-3
16. Пономаренко ИВ. Отбор полиморфных локусов для анализа ассоциаций при генетико-эпидемиологических исследованиях. Научный результат. Медицина и фармация. 2018;4(2):40-54. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5
17. Пономаренко ИВ, Решетников ЕА, Полоников АВ, Чурносоев МИ. Полиморфный локус rs314276 гена *LIN28B* ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. Акушерство и гинекология. 2019;2: 98-104. DOI: 10.18565/aig.2019.2.98-104
18. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносоев МИ. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена *ESR2* с развитием гиперплазии эндометрия. Акушерство и гинекология. 2019;4:66-72. DOI: 10.18565/aig.2019.4.66-72
19. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Верзилина ИН, Сорокина ИН, Орлова ВС, Чурносоев МИ. Полиморфизм гена *UGT2B4* как фактор развития эндометриоза. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(3):15-20. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-15-20
20. Demerath EW, Liu C-T, Franceschini N, Chen G, Palmer JR, Smith EN, et al. Genome-wide association study of age at menarche in African-American women. Hum Mol Genet. 2013;22:3329-46. DOI: 10.1093/hmg/ddt181
21. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Altuchova O, Polonikov A, Sorokina I, Yermachenko A, et al. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women. Gene. 2019 Feb 20;686:228-36. DOI: 10.1016/j.gene.2018.11.042. Epub 2018 Nov 16.
22. Лебедева ОП, Кирко Р. Экспрессия толл-подобных рецепторов в женском репродуктивном тракте и ее гормональная регуляция (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2018;4(3):3-17. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-1
23. Borghese B, Tost J, de Surville M, Busato F, Letourneur F, Mondon F, et al. Identification of Susceptibility Genes for Peritoneal, Ovarian, and Deep Infiltrating Endometriosis Using a Pooled Sample-Based Genome-Wide Association Study. BioMed Research International. 2015;2015:461024. DOI: 10.1155/2015/461024

References

1. Davydov AI, Belotserkovtseva LD, Shakhlamova MN. Uterine leiomyoma: an everlasting problem. Treatment perspectives. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2018;17(6):5-11. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-6-5-11 (In Russian).
2. Bezhenar' VF, Kondratyev AA, Arakelyan BV, Sadykhova EE. Myomectomy from the positions of the immunohistochemical characteristic of a uterine tumour and the choice of a method of preoperative preparation. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2019;18(2):13-26. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-2-13-26 (In Russian).
3. Ponomarenko IV, Churnosov MI. Current views on the etiopathogenesis and risk factors of uterine leiomyoma. Obstetrics and Gynecology. 2018;8:27-32. DOI: 10.18565/aig.2018.8.27-32 (In Russian).
4. Badmaeva SZh, Tskhay VB, Kaplunov VA. Pharmaceutical treatment of female patients of reproductive age after myomectomy. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2019;18(6):16-20. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-16-20 (In Russian).
5. Davydov AI, Pashkov VM, Shakhlamova MN. Submucosal leiomyoma of the uterus in combination with adenomyosis. Principles of target therapy in the reproductive period. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2019;18(3):124-32. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-124-132 (In Russian).
6. Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, Tinelli A. Epidemiology of Uterine Myomas: A Review. Int J Fertil Steril. 2016 Jan-Mar;9(4):424-35. Epub 2015 Dec 23.
7. Cardozo ER, Clark AD, Banks NK, Henne MB, Stegmann BJ, Segars JH. The Estimated Annual Cost of Uterine Leiomyomata in the United States. Am J Obstet Gynecol. 2012 Mar;206(3):211.e1-9. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.12.002. Epub 2011 Dec 11.
8. Churnosov MI, Altuchova OB, Demakova NA, Krivoshei IV, Evdokimov VI, Batlutskaya IV, et al. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2014;5(6):1344-7.

9. Rafnar T, Gunnarsson B, Stefansson OA, Sulem P, Ingason A, Frigge ML, et al. Variants associating with uterine leiomyoma highlight genetic background shared by various cancers and hormone-related traits. *Nat Commun.* 2018 Sep 7; 9(1):3636. DOI: 10.1038/s41467-018-05428-6
10. Krivoshei IV, Altuchova OB, Golovchenko OV, Orlova VS, Polonikov AV, Churnosov MI. Genetic factors of hysteromyoma. *Research Journal of Medical Sciences.* 2015;9(4):182-5.
11. Edwards TL, Michels KA, Hartmann KE, Velez Edwards DR. *BET1L* and *TNRC6B* associate with uterine fibroid risk among European Americans. *Hum Genet.* 2013;132:943-53. DOI: 10.1007/s00439-013-1306-3
12. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic *LHCGR* gene loci associated with the development of uterine fibroids. *Obstetrics and Gynecology.* 2018;10:86-91. DOI: 10.18565/aig.2018.10.86-91 (In Russian).
13. 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 Sep 18;7. pii: e37110. DOI: 10.7554/eLife.37110
14. Krivoshei IV, Altuchova OB, Polonikov AV, Churnosov MI. Bioinformatic analysis of the liability to the hyperplastic processes of the uterus. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* 2015;6(5):1563-6.
15. Sorokina IN, Rudykh NA, Bezmenova IN, Polyakova IS. Population genetic characteristics and genetic epidemiological research of candidate genes associations with multifactorial diseases. *Research Results in Biomedicine.* 2018;4(4):20-30. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-3 (In Russian).
16. Ponomarenko IV. Selection of polymorphic loci for association analysis in genetic-epidemiological studies. *Research Result. Medicine and Pharmacy.* 2018; 4(2):40-54. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5 (In Russian).
17. Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Polonikov AV, Churnosov MI. The polymorphic locus rs314276 of the *LIN28B* gene is associated with the age of menarche in women of the Central Black Earth Region of Russia. *Obstetrics and Gynecology.* 2019;2:98-104. DOI: 10.18565/aig.2019.2.98-104 (In Russian).
18. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Association of *ESR2* rs4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology.* 2019;4:66-72. DOI: 10.18565/aig.2019.4.66-72 (In Russian).
19. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Verzilina IN, Sorokina IN, Orlova VS, Churnosov MI. The *UGT2B4* gene polymorphism as a factor of developing endometriosis. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2019;18(3): 15-20. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-15-20 (In Russian).
20. Demerath EW, Liu C-T, Franceschini N, Chen G, Palmer JR, Smith EN, et al. Genome-wide association study of age at menarche in African-American women. *Hum Mol Genet.* 2013;22:3329-46. DOI: 10.1093/hmg/ddt181
21. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Altuchova O, Polonikov A, Sorokina I, Yermachenko A, et al. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women. *Gene.* 2019 Feb 20;686:228-36. DOI: 10.1016/j.gene.2018.11.042. Epub 2018 Nov 16.
22. Lebedeva OP, Kirko R. Expression of toll-like receptors in the female reproductive tract and its hormone regulation (review). *Research Results in Biomedicine.* 2018;4(3):3-17. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-1 (In Russian).
23. Borghese B, Tost J, de Surville M, Busato F, Letourneur F, Mondon F, et al. Identification of Susceptibility Genes for Peritoneal, Ovarian, and Deep Infiltrating Endometriosis Using a Pooled Sample-Based Genome-Wide Association Study. *BioMed Research International.* 2015;2015:461024. DOI: 10.1155/2015/461024

Информация о соавторах:

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

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

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

Information about co-authors:

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

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

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