

Молекулярно-генетические факторы формирования миомы матки

М.С. Пономаренко , <https://orcid.org/0009-0009-0312-0829>, ponomarenkomc@yandex.ru

Е.А. Решетников, <https://orcid.org/0000-0002-5429-6666>, reshetnikov@bsu.edu.ru

И.В. Пономаренко, <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>, ponomarenko_i@bsu.edu.ru

М.И. Чурносков, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>, churnosov@bsu.edu.ru

Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85

Резюме

Миома матки представляет собой доброкачественную опухоль миометрия, поражающую более 70% женщин во всем мире. Из-за высокой распространенности, экономических затрат системы здравоохранения и существенного влияния на качество жизни женщин миома матки представляет серьезную проблему как для каждой отдельно взятой женщины с данным диагнозом, так и для системы здравоохранения в целом. Генетические факторы играют значительную роль в формировании миомы матки. В статье рассмотрены современные данные о генетических детерминантах развития миомы матки, полученные в результате анализа полногеномных исследований (GWAS) и последующих репликативных исследований. На данный момент времени в литературе представлены материалы 8 GWAS и 5 репликативных исследований миомы матки. По GWAS-данным установлено более 50 различных генов-кандидатов, вовлеченных в развитие заболевания. Однако только 19 генов (*CDC42/WNT4*, *GREB1*, *ACTRT3/TERC/MYNN/LRRC34*, *SCFD2/LNX1*, *SULT1B1*, *TERT*, *FGFR4*, *SYNE1/ESR1*, *KANK1/DMRT1*, *SLK/OBFC1*, *WT1/CD44/PDHX*, *BET1L/RIC8A/SIRT3/PSMD13*, *ATM/C11orf65*, *SLC38A2*, *LINCO/FOXO1/FLJ42392*, *SHBG/TP53*, *MCM8/TRMT6*, *TNRC6B*, *MED12/TEX11/SLC7A3*) показали связь с миомой матки в двух и более GWAS-исследованиях. В 5 проведенных репликативных исследованиях миомы матки подтверждена вовлеченность в формирование заболевания только для 2 (*BET1L* и *TNRC6B*) из более чем 50 известных к настоящему времени GWAS-значимых генов-кандидатов миомы матки. Это диктует необходимость продолжения дальнейших генетико-эпидемиологических исследований миомы матки в разных этнотерриториальных группах.

Ключевые слова: миома матки, полногеномные исследования, гены-кандидаты, генетические детерминанты, GWAS

Для цитирования: Пономаренко МС, Решетников ЕА, Пономаренко ИВ, Чурносков МИ. Молекулярно-генетические факторы формирования миомы матки. *Медицинский совет*. 2025;19(4):21–25. <https://doi.org/10.21518/ms2025-051>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Molecular genetic factors of uterine fibroids formation

Marina S. Ponomarenko , <https://orcid.org/0009-0009-0312-0829>, ponomarenkomc@yandex.ru

Evgeny A. Reshetnikov, <https://orcid.org/0000-0002-5429-6666>, reshetnikov@bsu.edu.ru

Irina V. Ponomarenko, <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>, ponomarenko_i@bsu.edu.ru

Mikhail I. Churnosov, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>, churnosov@bsu.edu.ru

Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Abstract

Uterine fibroids are benign tumors of the myometrium that affect more than 70% of women worldwide. Due to the high prevalence, the economic costs of the health system and the significant impact on women's quality of life, uterine fibroids pose a serious problem both for each individual woman with this diagnosis and for the health care system as a whole. Genetic factors play a significant role in the formation of uterine fibroids. The article examines current data on the genetic determinants of uterine fibroids, obtained as a result of the analysis of full-genomic studies (GWAS) and subsequent replicative studies. At this point in time, materials from 8 GWAS and 5 replicative studies of uterine fibroids are presented in the literature. According to GWAS data, more than 50 different candidate genes involved in the development of the disease have been identified. However, only 19 genes (*CDC42/WNT4*, *GREB1*, *ACTRT3/TERC/MYNN/LRRC34*, *SCFD2/LNX1*, *SULT1B1*, *TERT*, *FGFR4*, *SYNE1/ESR1*, *KANK1/DMRT1*, *SLK/OBFC1*, *WT1/CD44/PDHX*, *BET1L/RIC8A/SIRT3/PSMD13*, *ATM/C11orf65*, *SLC38A2*, *LINCO/FOXO1/FLJ42392*, *SHBG/TP53*, *MCM8/TRMT6*, *TNRC6B*, *MED12/TEX11/SLC7A3*) have shown an association with uterine fibroids in two or more GWAS studies. In 5 conducted replicative studies of uterine fibroids, the involvement in the formation of the disease was confirmed for only 2 (*BET1L* and *TNRC6B*) of more than 50 significant candidate genes for uterine fibroids known to date by GWAS. This dictates the need to continue further genetic and epidemiological studies of uterine fibroids in different ethno-territorial groups.

Keywords: uterine fibroids, genome-wide studies, candidate genes, genetic determinants, GWAS

For citation: Ponomarenko MS, Reshetnikov EA, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Molecular genetic factors of uterine fibroids formation. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(4):21–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-051>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Миома матки является наиболее часто встречающейся опухолью доброкачественного характера среди женщин репродуктивного возраста [1]. Клинические симптомы, связанные с миомой матки, включают обильные менструальные кровотечения, приводящие к анемии и хронической усталости, дискомфорт в области таза, снижение фертильности и осложнения беременности [2, 3]. Выраженность симптомов зависит от размера, локализации миоматозных узлов и их количества [1]. Во многих странах мира миома матки является ведущим показателем к гистерэктомии [4]. В России 50–70% случаев всех гистерэктомий осуществляется по поводу миомы матки, причем 30% случаев приходится на пациенток репродуктивного возраста [5, 6]. Ежегодно в США проводится более 200 000 гистерэктомий (33,3% случаев) и около 300 000 миомэктомий [7]. Расходы системы здравоохранения США, связанные с данным заболеванием, оцениваются примерно в 34 млрд долларов в год [7]. Таким образом, миома матки представляет собой глобальную проблему как системы здравоохранения во всем мире, так и значительной части женщин из-за существенного снижения качества их жизни, что выводит данное заболевание за рамки чисто гинекологической проблемы.

Согласно данным литературы, генетические факторы вовлечены в формирование миомы матки [1, 8]. Так, риск развития опухоли в 2,5 раза выше среди родственниц первой степени родства женщин, имеющих данное заболевание, чем в среднем в популяции [2, 9]. Исследования, посвященные изучению молекулярно-генетических детерминант формирования миомы матки для выявления генов-кандидатов данного заболевания (полногеномные исследования (GWAS), ассоциативные исследования генов-кандидатов) широко представлены в современной литературе [9–17]. На сегодняшний день каталог GWAS включает 8 работ по данной тематике.

ПОЛНОГЕНОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МИОМЫ МАТКИ

Первое GWAS-исследование миомы матки выполнено P.C. Cha et al. в 2011 г. на японской популяции [10]. Выборка включала 1 607 пациенток с данным заболеванием и 1 428 женщин контроля. Авторы проанализировали 457 044 полиморфных локуса и установили 3 SNPs, вовлеченных в развитие миомы матки, – rs12484776 *TNRC6B* (22q13.1, OR = 1,23), rs2280543 *BET1L* (11p15.5, OR = 1,39), rs7913069 *OBFC1* (10q24.33, OR = 1,47).

В работе J.N. Hellwege et al. 2017 г. проведено GWAS-исследование 3 399 пациенток с миомой матки и 4 764 индивидуумов контрольной группы афроамериканского происхождения [11]. Ученые продемонстрировали связь rs739187 *CYTH4* (22q13.1) с риском развития миомы матки (OR = 1,23). Кроме того, в работе показано влияние данного SNP на уровень экспрессии гена *CYTH4* в щитовидной железе (*in silico*).

В 2018 г. T. Rafnar et al. провели метаанализ 2 GWAS миомы матки. Выборка насчитывала 16 595 больных

миомой матки и 523 330 женщин контроля европеоидного происхождения [12]. Авторы выявили вовлеченность 21 SNPs 16 генов в развитие миомы матки. Наиболее значимую ассоциацию с заболеванием показал генетический вариант G rs7837822 *TP53* ($p = 4,03 \times 10^{-37}$, OR = 1,74). Следует отметить, что из 21 SNP генов-кандидатов миомы матки 4 локуса связаны с формированием эндометриоза и рака молочной железы (1q36.12, *CDC42/WNT4*; 2p25.1, *GREB1*; 20p12.3, *MCM8* и 6q26.2, *SYNE1/ESR1*), 5 вариантов ассоциированы с формированием различных злокачественных опухолей (рак щитовидной железы, аденокарцинома легкого, рак яичников и т. д.) (rs7837822 *TP53*, rs10069690 *TERT*, rs1800057 *ATM*, rs1801516 *ATM* и rs7907606 *OBFC1*) [12]. На основе полученных результатов T. Rafnar et al. выделили две группы генов-кандидатов миомы матки: первая группа генов связана с онкогенезом (*TP53*, *TERT*, *ATM* и *OBFC1*), а вторая – с метаболизмом гормонов (*CDC42/WNT4*, *GREB1*, *MCM8* и *SYN1/ESR1*).

N. Välimäki et al. в 2018 г. выполнили GWAS-исследование миомы матки с последующей репликацией полученных данных в шести когортах [9]. Выборка для анализа составила 15 453 пациентки с миомой матки и 392 628 женщин контроля африканского происхождения. Ученые показали значимые ассоциации с риском развития заболевания SNP 22 генов, из которых 14 генов являлись уже «известными» генами-кандидатами возникновения миомы матки. Среди них авторы выделили гены, участвующие в стабильности генома (*TERT*, *TERC*, *OBFC1*, *ATM* и *TP53*), и гены, вовлеченные в развитие мочеполовой системы (*ESR1*, *GREB1*, *WT1*, *MED12*, *WNT4*, *FOXO1*, *DMRT1*, *SALL1* и *CD44*) [9].

В работе T.L. Edwards et al. 2019 г. представлен двухэтапный метаанализ GWAS миомы матки среди женщин европеоидного и африканского происхождения [13]. Выборка составила 9 446 больных миомой матки и 67 048 индивидуумов контроля. Установлено 11 локусов, связанных с развитием миомы матки в объединенной выборке, из которых 3 полиморфизма являлись новыми – rs14361789 (1q24, $p = 4,7 \times 10^{-8}$), rs4785384 (16q12.1, $p = 1,5 \times 10^{-9}$) и rs6094982 (20q13.1, $p = 2,6 \times 10^{-8}$). Следует отметить, что в данной работе показаны этноспецифические особенности ассоциаций полиморфизма rs10917151 с заболеванием: среди европейских женщин данный SNP являлся фактором риска развития миомы матки (аллель A, OR = 1,16), тогда как у женщин африканского происхождения этот полиморфизм не был связан с заболеванием. Кроме того, следует отметить, что в метаанализе показана связь миомы матки с экспрессией нескольких генов (*LUZP1*, *OBFC1*, *NUDT13*, *HEATR3*) в различных органах и тканях [13].

Интересные данные получены T. Masuda et al. в 2019 г. при метаанализе GWAS 5 гинекологических заболеваний [14]. Выборка, сформированная из биобанка Японии, включала 46 837 женщин. Среди них 5 236 пациенток с миомой матки, 909 женщин, имеющих рак эндометрия матки, 647 больных с раком яичников, 645 женщин, имеющих эндометриоз, 538 больных с раком шейки матки и 39 556 женщин контроля. Авторы идентифицировали

четыре SNP, связанных с возникновением миомы матки (rs7412010 *CDC42/WNT4*, $p = 1,2 \times 10^{-12}$; rs12415148 *STN1/OBFC1*, $p = 3,5 \times 10^{-10}$; rs12225799 *BET1L/RIC8A*, $p = 1,1 \times 10^{-21}$; rs17332320 *TNRC6B*, $p = 1,6 \times 10^{-12}$), при этом показатель наследуемости по GWAS-значимым SNP составил 17%. В работе также установлены ассоциации с раком яичников rs79219469 *LINC02183* и rs567534295 *BRCA1* ($p = 3,3 \times 10^{-8}$ и $p = 3,1 \times 10^{-8}$ соответственно), с раком шейки матки – rs150806792 *INS-IGF2* и rs140991990 *SOX9* ($p = 4,9 \times 10^{-8}$ и $p = 3,3 \times 10^{-8}$ соответственно) [14].

Последующий метаанализ GWAS миомы матки и эндометриоза выполнен С.С. Gallagher et al. в 2019 г. [15]. Выборка была сформирована из европеоидных женщин и составила 35 474 больных и 267 505 женщин контроля. Авторы идентифицировали 8 новых полиморфных локусов, ассоциированных с миомой матки (2p23.2, 4q22.3, 6p21.31, 7q31.2, 10p11.22, 11p14.1, 12q15 и 12q24.31), установили общие для этих заболеваний рисковые молекулярно-генетические маркеры rs58415480 ($p = 1,86 \times 10^{-54}$), rs7412010 ($p = 2,43 \times 10^{-29}$), rs35417544 ($p = 2,32 \times 10^{-19}$) и rs11031006 ($p = 5,65 \times 10^{-15}$), а также продемонстрировали генетическую корреляцию ($r_G = 0,39$) между миомой матки и эндометриозом ($p = 9,77 \times 10^{-13}$). Кроме того, в метаанализе показана причинно-следственная связь между анализируемыми заболеваниями (использовался метод менделевской рандомизации) ($\beta = 0,36$, $p = 3,7 \times 10^{-3}$) [15].

Метаанализ GWAS данных по 220 заболеваниям, и в т. ч. по миоме матки, выполнили S. Sakaue et al. в 2021 г. [16]. В группу исследования вошли женщины азиатского ($n = 80208$) и европеоидного происхождения ($n = 258718$). В работе продемонстрированы ассоциации на полногеномном уровне значимости с миомой матки среди азиатских женщин 20 полиморфных локусов (rs3820282 *WNT4*, rs11887109 *REV1*, rs11692588 *GREB1*, rs2251795 *MYNN*, rs1604744 *SULT1B1*, rs4975538 *TERT*, rs2024233 *WNT2*, rs79314063 *POT1*, rs10098571 *CDCA2*, rs12674731 *RBPMS-AS1*, rs566396343 *LOC102724612*, rs7815798 *NCOA2*, rs79342925 *STN1*, rs12225799 *PSMD13*, rs5792315 *FERMT3*, rs17033114 *LINC00485*, rs2277339 *PRIM1*, rs6563799 *LINC00332*, rs2306022 *ITGA11*, rs2413620 *TNRC6B*). В объединенной популяции ученые выявили вовлеченность 53 полиморфных локусов в формирование данной патологии [16].

Таким образом, к настоящему времени, по данным GWAS, установлено более 50 генов-кандидатов миомы матки (*WNT4*, *GREB1*, *TERC*, *TERT*, *HMGA1*, *FOXO1*, *TP53* и т.д.), которые участвуют в репарации ДНК, гормональной и паракринной регуляции, апоптозе, развитии мочеполовой системы и др. Следует отметить, что по полиморфизмам 19 генов-кандидатов ассоциации с миомой матки были установлены в двух и более GWAS-исследованиях, что позволяет говорить о том, что 19 генов-кандидатов могут с высокой вероятностью являться генами, определяющими подверженность к заболеванию, и данная группа генов может быть рекомендована для генетико-эпидемиологических исследований в разных этнических и территориальных группах народонаселения.

Исследования этих генов в различных популяциях позволят выявить особенности их вовлеченности в формирование заболевания в разных этнотерриториальных группах и в перспективе рекомендовать их для практического использования в медицине.

РЕПЛИКАТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МИОМЫ МАТКИ

При оценке значимости данных, полученных при GWAS-исследованиях, важное значение имеют репликативные исследования, позволяющие их подтвердить в разных популяциях. Ряд репликативных исследований выполнен и для миомы матки [17–21]. Однако следует отметить, что они немногочисленны. В 2012 г. L. Wise et al. выполнили первое репликативное исследование среди афроамериканских женщин 3 GWAS-значимых для данного заболевания полиморфных локусов (rs12484776 *TNRC6B*, rs2280543 *BET1L*, rs7913069 *OBFC1*), установленных ранее для японской популяции Р.С. Cha et al. в 2011 г., и 32 SNPs, рядом расположенных с ними [17]. Выборка состояла из 2 453 пациенток с миомой матки и 2 102 женщин контроля (Black Women's Health Study). Авторы не подтвердили ассоциации, полученные Р.С. Cha et al. в 2011 г. Однако в работе показана вовлеченность 3 новых молекулярно-генетических маркеров в формирование миомы матки у афроамериканских женщин – rs7573626 (2q37), rs9715724 (4p16.1) и rs7100028 (10q26) [17].

В следующем репликативном исследовании Т.Л. Edwards et al. 2013 г., проведенном на выборке американских женщин европеоидного происхождения, включающем 1 086 пациенток с миомой матки и 1 549 женщин контроля, из 3 GWAS-значимых для миомы матки SNPs (данные Р.С. Cha et al., 2011 г.) подтверждены ассоциации с заболеванием для 2 полиморфных локусов – rs2280543 *BET1L* и rs12484776 *TNRC6B* [18]. Кроме того, в другой своей работе 2013 г. Т.Л. Edwards et al. показали вовлеченность rs2280543 *BET1L* в формирование интрамуральных миоматозных узлов и rs12484776 *TNRC6B* – в развитие более крупных опухолей [22].

N.S. Bondagji et al. в 2017 г. представили результаты репликативного исследования миомы матки на выборке женщин из Саудовской Аравии, состоящей из 105 больных миомой матки и 112 индивидуумов контроля [19]. Выявлена связь полиморфного локуса rs12484776 *TNRC6B* с формированием заболевания. Установлено, что у женщин, имеющих генотип AG rs12484776 *TNRC6B*, риск развития миомы матки в 2,6 раза выше по сравнению с женщинами с другими генотипами ($p < 0,001$).

Вовлеченность 2 GWAS-значимых генов-кандидатов миомы матки *BET1L* и *TNRC6B* в возникновение заболевания в китайской популяции Нап попытались подтвердить В. Liu et al. в 2018 г. [20]. Было проанализировано 55 SNPs, расположенных в регионах генов *TNRC6B* и *BET1L*. Выборка для исследования насчитывала 674 пациентки с миомой матки и 1 381 здоровую женщину. Авторы продемонстрировали разнонаправленные ассоциации 2 полиморфных локусов rs2280543 (C > T) *BET1L* (аллель T, OR = 0,64, $p = 1,87 \times 10^{-5}$) и rs12484776 *TNRC6B*

(аллель G, OR = 1,40, $p = 8,91 \times 10^{-6}$) с развитием миомы матки. Следует отметить, что эти результаты полностью соответствуют ранее полученным GWAS-данным Cha P.C. et al. 2011 г. (аллель C rs12484776 *TNRC6B*, OR = 1,23 и аллель G rs2280543 *BET1L*, OR = 1,39 [10]). В. Liu et al. также показали статистически значимую связь rs2280543 *BET1L* с количеством миоматозных узлов ($p = 0,0007$) и rs12484776 *TNRC6B* – с размером опухолей ($p = 3,44 \times 10^{-11}$). Кроме того, как установили авторы работы, данные молекулярно-генетические маркеры обладают выраженным eQTL-потенциалом: связаны с экспрессией генов *BET1L* и *TNRC6B* в различных органах и тканях [20].

Репликативное исследование миомы матки S.C. Lee et al. 2022 г. выполнено на выборке тайваньских женщин (Taiwan Biobank), в которую вошли 41 пациентка с миомой матки и 1 656 индивидуумов контроля [21]. Авторы оценивали влияние полиморфизма rs2280543 гена *BET1L* и вегетарианской диеты на риск развития данного заболевания у женщин Тайваня. В работе получено, что генотип СТ/ТТ rs2280543 гена *BET1L* ассоциировался с более низким риском развития миомы матки (OR = 0,69), особенно среди вегетарианцев. Следует отметить, что статистически значимой связи между вегетарианской диетой и миомой авторы не выявили [21].

Таким образом, в 5 проведенных репликативных исследованиях миомы матки подтверждена вовлеченность в формирование заболевания только для 2 (*BET1L* и *TNRC6B*) из более чем 50 известных к настоящему времени GWAS-значимых генов-кандидатов миомы матки. Обращает на себя внимание то, что репликативных исследований миомы матки в литературе представлено крайне

мало, что диктует необходимость продолжения их выполнения в разных этнотерриториальных группах.

Активно проводятся различными научными коллективами, как отечественными, так и зарубежными, ассоциативные исследования миомы матки в отношении генов-кандидатов заболевания разных групп, связанных с патогенезом миомы матки (гормоны, менархе, клеточная пролиферация, апоптоз и т. д.) [2, 23–25]. Причем данные исследования направлены на поиск не только генов-кандидатов миомы матки, но и коморбидных с ней других гиперпластических заболеваний матки (эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия) [26–28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературы свидетельствует об активном исследовании генетических детерминант миомы матки различными научными коллективами. Полученные на сегодняшний момент времени GWAS-данные указывают на вовлеченность в развитие заболевания более 50 различных генов-кандидатов. Причем лишь меньшая часть из них (19 генов) показала связь с заболеванием в двух и более GWAS-исследованиях. Количество репликативных исследований крайне ограничено. Очевидна необходимость продолжения дальнейших генетико-эпидемиологических исследований миомы матки в различных популяциях.



Поступила / Received 09.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 10.02.2025

Принята в печать / Accepted 10.02.2025

Список литературы / References

- Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, Ali M, Elkafas H, Boyer TG et al. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr Rev.* 2022;43(4):678–719. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnab039>.
- Koltsova AS, Efimova OA, Pendina AA. A View on Uterine Leiomyoma Genesis through the Prism of Genetic, Epigenetic and Cellular Heterogeneity. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5752. <https://doi.org/10.3390/ijms24065752>.
- Alsudairi HN, Alrasheed AT, Dvornyk V. Estrogens and uterine fibroids: an integrated view. *Res Result Biomed.* 2021;7(2):156–163. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-6>.
- Stewart EA, Nowak RA. Uterine Fibroids: Hiding in Plain Sight. *Physiology (Bethesda).* 2022;37(1):16–27. <https://doi.org/10.1152/physiol.00013.2021>.
- Яшук АГ, Мусин ИИ, Гумерова ИА. Современные аспекты в изучении этиологии миомы матки. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2019;19(3):49–56. <https://doi.org/10.17116/rosakush20191903149>. Iashchuk AG, Musin II, Gumerova IA. Current aspects of the study of uterine myoma etiology. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2019;19(3):49–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20191903149>.
- Аганезова НВ, Аганезов СС, Шило ММ. Миома матки: современные практические аспекты заболевания. *Проблемы репродукции.* 2022;28(4):97–105. <https://doi.org/10.17116/repro20222804197>. Aganezova NV, Aganezov SS, Shilo MM. Uterine fibroids: modern practical aspects of the disease. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2022;28(4):97–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20222804197>.
- Lou Z, Huang Y, Li S, Luo Z, Li C, Chu K et al. Global, regional, and national time trends in incidence, prevalence, years lived with disability for uterine fibroids, 1990–2019: an age-period-cohort analysis for the global burden of disease 2019 study. *BMC Public Health.* 2023;23(1):916. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-15765-x>.
- Пономаренко ИВ, Чурносов МИ. Современные представления об этиопатогенезе и факторах риска лейомиомы матки. *Акушерство и гинекология.* 2018;(8):27–32. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.27-32>. Ponomarenko IV, Churnosov MI. Current views on the etiopathogenesis and risk factors of uterine leiomyoma. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2018;(8):27–32. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8.27-32>.
- 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;18(7):e37110. <https://doi.org/10.7554/eLife.37110>.
- Cha PC, Takahashi A, Hosono N, Low SK, Kamatani N, Kubo M et al. A genome-wide association study identifies three loci associated with susceptibility to uterine fibroids. *Nat Genet.* 2011;43(5):447–450. <https://doi.org/10.1038/ng.805>.
- Hellwege JN, Jeff JM, Wise LA, Gallagher CS, Wellons M, Hartmann KE et al. A multi-stage genome-wide association study of uterine fibroids in African Americans. *Hum Genet.* 2017;136(10):1363–1373. <https://doi.org/10.1007/s00439-017-1836-1>.
- 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;9(1):3636. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05428-6>.
- Edwards TL, Giri A, Hellwege JN, Hartmann KE, Stewart EA, Jeff JM et al. A Trans-Ethnic Genome-Wide Association Study of Uterine Fibroids. *Front Genet.* 2019;12(10):511. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00511>.
- Masuda T, Low SK, Akiyama M, Hirata M, Ueda Y, Matsuda K et al. GWAS of five gynecologic diseases and cross-trait analysis in Japanese. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(1):95–107. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0495-1>.
- Gallagher CS, Mäkinen N, Harris HR, Rahmioglu N, Uimari O, Cook JP et al. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis. *Nat Commun.* 2019;10(1):4857. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12536-4>.
- Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, Karjalainen J, Kurki M, Koshiba S et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nat Genet.* 2021;53(10):1415–1424. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x>.
- Wise LA, Ruiz-Narvaez EA, Palmer JR, Cozier YC, Tandon A, Patterson N et al. African ancestry and genetic risk for uterine leiomyomata. *Am J Epidemiol.* 2012;176(12):1159–1168. <https://doi.org/10.1093/aje/kws276>.
- Edwards TL, Michels KA, Hartmann KE, Velez Edwards DR. *BET1L* and *TNRC6B* associate with uterine fibroid risk among European

- Americans. *Hum Genet.* 2013;132(8):943–953. <https://doi.org/10.1007/s00439-013-1306-3>.
19. Bondagji NS, Morad FA, Al-Nefaei AA, Khan IA, Elango R, Abdullah LS et al. Replication of GWAS loci revealed the moderate effect of TNRC6B locus on susceptibility of Saudi women to develop uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(2):330–338. <https://doi.org/10.1111/jog.13217>.
 20. Liu B, Wang T, Jiang J, Li M, Ma W, Wu H et al. 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://doi.org/10.1038/s41598-018-25792-z>.
 21. Lee SC, Chou YH, Tantoh DM, Hsu SY, Nfor ON, Tyan YS et al. Risk of uterine leiomyoma based on BET1L rs2280543 single nucleotide polymorphism and vegetarian diet. *BMC Womens Health.* 2022;22(1):139. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-01721-1>.
 22. Edwards TL, Hartmann KE, Velez Edwards DR. Variants in BET1L and TNRC6B associate with increasing fibroid volume and fibroid type among European Americans. *Hum Genet.* 2013;132(12):1361–1369. <https://doi.org/10.1007/s00439-013-1340-1>.
 23. Tyan YS, Shen CY, Tantoh DM, Hsu SY, Chou YH, Nfor ON et al. Association between ESR1 rs2234693 single nucleotide polymorphism and uterine fibroids in Taiwanese premenopausal and postmenopausal women. *J Health Popul Nutr.* 2023;42(1):16. <https://doi.org/10.1186/s41043-023-00357-7>.
 24. 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://doi.org/10.3389/fgene.2020.512940>.
 25. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносов МИ. Полиморфные локусы гена *LHCGR*, ассоциированные с развитием миомы матки. *Акушерство и гинекология.* 2018;(10):86–91. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>.
 - Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic loci of the *LHCGR* gene are associated with the development of uterine leiomyoma. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2018;(10):86–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>.
 26. Демакова НА. Молекулярно-генетические характеристики пациенток с гиперплазией и полипами эндометрия. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2018;4(2):26–39. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4>.
 - Demakova NA. Molecular and genetic characteristics of patients with hyperplasia and endometrial polyps. *Research Results in Biomedicine.* 2018;4(2):26–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4>.
 27. Ponomarenko MS, Reshetnikov EA, Churnosova MM, Reshetnikova YN, Churnosov VI, Ponomarenko IV. Comorbidity and syntropy of benign proliferative diseases of the female reproductive system: non-genetic, genetic, and epigenetic factors (review). *Res Result Biomed.* 2023;9(4):544–556. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-9>.
 28. Радзинский ВЕ, Алтухова ОБ. Молекулярно-генетические детерминанты бесплодия при генитальном эндометриозе. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2018;4(3):28–37. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3>.
 - Radzinsky VE, Altuchova OB. Molecular-genetic determinants of infertility in genital endometriosis. *Research Results in Biomedicine.* 2018;4(3):28–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.И. Чурносов
 Написание текста – М.С. Пономаренко, И.В. Пономаренко
 Обзор литературы – М.С. Пономаренко, Е.А. Решетников
 Анализ материала – М.С. Пономаренко, Е.А. Решетников, И.В. Пономаренко
 Редактирование – М.И. Чурносов

Contribution of authors:

Concept of the article – Mikhail I. Churnosov
 Text development – Marina S. Ponomarenko, Irina V. Ponomarenko
 Literature review – Marina S. Ponomarenko, Evgeny A. Reshetnikov
 Material analysis – Marina S. Ponomarenko, Evgeny A. Reshetnikov, Irina V. Ponomarenko
 Editing – Mikhail I. Churnosov

Информация об авторах:

Пономаренко Марина Сергеевна, аспирант кафедры медико-биологических дисциплин Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; ponomarenkomc@yandex.ru
Решетников Евгений Александрович, д.б.н., доцент, профессор кафедры медико-биологических дисциплин Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; reshetnikov@bsu.edu.ru
Пономаренко Ирина Васильевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры медико-биологических дисциплин Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; ponomarenko_i@bsu.edu.ru
Чурносов Михаил Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; churnosov@bsu.edu.ru

Information about the authors:

Marina S. Ponomarenko, Postgraduate Student, Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; ponomarenkomc@yandex.ru
Evgeny A. Reshetnikov, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Professor of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; reshetnikov@bsu.edu.ru
Irina V. Ponomarenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; ponomarenko_i@bsu.edu.ru
Mikhail I. Churnosov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; churnosov@bsu.edu.ru