



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-3

УДК 575.16

Ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов с уровнем половых гормонов у больных гиперплазией эндометрия

В.И. Чурносов 

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский
университет»,

ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация

Автор для переписки: В.И. Чурносов (vladimitchurnosov@rambler.ru)

Резюме

Актуальность: Гиперплазия эндометрия (ГЭ) является одним из распространенных гинекологических заболеваний, в патофизиологии которого важное значение имеют половые гормоны. Возникновение гиперэстрогении на фоне недостатка прогестерона имеет ключевое значение в индукции ГЭ. Генетические факторы, связанные с уровнем половых гормонов в организме, могут иметь существенное значение в патогенетике заболевания. **Цель исследования:** Дать характеристику гормонального профиля больных ГЭ и оценить связь полиморфных локусов генов-кандидатов с уровнем половых гормонов. **Материалы и методы:** На выборке из 66 больных ГЭ оценены ассоциации девяти SNP генов-кандидатов (в ранее проведенных полногеномных исследованиях (GWAS) показали значимые ассоциации с уровнем половых гормонов) с уровнем половых гормонов в сыворотке крови (эстрадиол, прогестерон, фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны, тестостерон, пролактин, дегидроэпиандростерон). Анализ ассоциаций проводился методом линейной регрессии в программе gPLINK (в расчетах использовались трансформированные значения концентраций половых гормонов) в рамках трех генетических моделей – аллельной, аддитивной и доминантной с учетом ковариат и пермутационных процедур. **Результаты:** С уровнем половых гормонов у пациенток с ГЭ ассоциированы следующие полиморфизмы: C>G rs112295236 *SLC22A10* (эстрадиол; $\beta=-0,647$, $p_{perm}\leq 0,013$), T>C rs148982377 *ZNF789* (тестостерон; $\beta=-0,870$ - $-0,917$, $p_{perm}\leq 0,021$ и прогестерон; $\beta=1,051$ - $1,571$, $p_{perm}\leq 0,049$) и G>T rs34670419 *ZKSCAN5* (тестостерон; $\beta=-0,870$ - $-0,934$, $p_{perm}\leq 0,013$ и прогестерон; $\beta=1,025$, $p_{perm}\leq 0,041$), T>A rs11031002 *FSHB* (фолликулостимулирующий гормон; $\beta=0,466$, $p_{perm}=0,050$) и T>C rs11031005 *FSHB* (фолликулостимулирующий гормон; $\beta=0,469$, $p_{perm}\leq 0,050$), C>T rs727428 *SHBG* (лютеинизирующий гормон; $\beta=-0,335$ - $-0,357$, $p_{perm}\leq 0,050$), C>T rs1641549 *TP53* (фолликулостимулирующий гормон; $\beta=-0,295$ - $-0,373$, $p_{perm}\leq 0,049$ и лютеинизирующий гормон; $\beta=-0,319$ - $-0,362$, $p_{perm}\leq 0,033$). Выявлены ассоциации с концентрацией половых гормонов следующих гаплотипов: тестостерон - TG*rs148982377-rs34670419 ($\beta=0,952$, $p_{perm}=0,001$) и CT*rs148982377-rs34670419 ($\beta=-0,858$, $p_{perm}=0,042$); прогестерон – CT*rs148982377-rs34670419 ($\beta=1,570$, $p_{perm}=0,029$) и TG*rs148982377-rs34670419 ($\beta=-1,030$, $p_{perm}=0,047$); фолликулостимулирующий гормон - AC*rs11031002-rs11031005 ($\beta=0,466$, $p_{perm}=0,050$) и TT*rs11031002-rs11031005 ($\beta=-0,466$, $p_{perm}=0,050$). **Заключение:** GWAS-

значимые полиморфные локусы генов-кандидатов ассоциированы с уровнем половых гормонов у больных ГЭ.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия; гены половых гормонов; полиморфизм; ассоциации

Для цитирования: Чурносов В.И. Ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов с уровнем половых гормонов у больных гиперплазией эндометрия. Научные результаты биомедицинских исследований. 2025;11(2):243-262. DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-3

Associations of polymorphic loci of candidate genes with the level of sex hormones in patients with endometrial hyperplasia

Vladimir I. Churnosov 

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

Corresponding author: Vladimir I. Churnosov (vladimirchurnosov@rambler.ru)

Abstract

Background: Endometrial hyperplasia (EH) is one of the most common gynaecological conditions in which sex hormones play an important role in the pathophysiology. The occurrence of hyperestrogenia against the background of a lack of progesterone is of key importance in the induction of EH. Genetic factors related to the level of sex hormones in the body can be essential in the pathogenesis of the disease. **The aim of the study:** To characterize the hormonal profile of patients with EH and to assess the relationship of polymorphic loci of candidate genes with the level of sex hormones. **Materials and methods:** In a sample of 66 patients with EH, the associations of nine SNP candidate genes were evaluated (in previously conducted genome-wide studies (GWAS) showed significant associations with the level of sex hormones) with the level of sex hormones in blood serum (estradiol, progesterone, follicle-stimulating and luteinizing hormones, testosterone, prolactin, dehydroepiandrosterone). The association analysis was carried out using the linear regression method in the gPLINK program (transformed values of sex hormone concentrations were used in the calculations) within the framework of three genetic models – allelic, additive and dominant, taking into account covariates and permutation procedures. **Results:** The following polymorphisms were associated with the level of sex hormones in patients with EH: C>G rs112295236 *SLC22A10* (estradiol; $\beta=-0.647$, $p_{perm}\leq 0.013$), T>C rs148982377 *ZNF789* (testosterone; $\beta=-0.870 - -0.917$, $p_{perm}\leq 0.021$ and progesterone; $\beta=1.051 - 1.571$, $p_{perm}\leq 0.049$) and G>T rs34670419 *ZKSCAN5* (testosterone; $\beta=-0.870 - -0.934$, $p_{perm}\leq 0.013$ and progesterone; $\beta=1.025$, $p_{perm}\leq 0.041$), T>A rs11031002 *FSHB* (follicle stimulating hormone; $\beta=0.466$, $p_{perm}=0.050$) and T>C rs11031005 *FSHB* (follicle stimulating hormone; $\beta=0.469$, $p_{perm}\leq 0.050$), C>T rs727428 *SHBG* (luteinizing hormone; $\beta=-0.335 - -0.357$, $p_{perm}\leq 0.050$), C>T rs1641549 *TP53* (follicle stimulating hormone; $\beta=-0.295 - -0.373$, $p_{perm}\leq 0.049$ and luteinizing hormone; $\beta=-0.319 - -0.362$, $p_{perm}\leq 0.033$). Associations with the concentration of sex hormones of the following haplotypes were revealed: testosterone – TG*rs148982377-rs34670419 ($\beta=0.952$, $p_{perm}=0.001$) and CT*rs148982377-rs34670419 ($\beta=-0.858$, $p_{perm}=0.042$); progesterone – CT*rs148982377-rs34670419 ($\beta=1.570$, $p_{perm}=0.029$) and TG*rs148982377-rs34670419 ($\beta=-1.030$, $p_{perm}=0.047$); follicle stimulating hormone – AC*rs11031002-rs11031005 ($\beta=0.466$, $p_{perm}=0.050$) and TT*rs11031002-rs11031005 ($\beta=-0.466$, $p_{perm}=0.050$).

Conclusion: GWAS-significant polymorphic loci of candidate genes are associated with the level of sex hormones in patients with EH.

Keywords: endometrial hyperplasia; sex hormone genes; polymorphism; associations

For citation: Churnosov VI. Associations of polymorphic loci of candidate genes with the level of sex hormones in patients with endometrial hyperplasia. Research Results in Biomedicine. 2025;11(2):243-262. Russian. DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-3

Введение. Гиперплазия эндометрия (ГЭ) является одним из распространенных гинекологических заболеваний, при котором происходит выраженная пролиферация желез эндометрия, обуславливающее увеличение железисто-стромального соотношения [1-4]. Частота выявления ГЭ у женщин в возрасте 18-90 лет составляет 132 на 100 000 женщин-лет, среди которых простая гиперплазия регистрируется в 58 случаях на 100 000 женщин-лет, сложная ГЭ – в 63 и атипичная – в 17 на 100 000 женщин-лет [5]. Распространенность простой и сложной гиперплазии наиболее высока у женщин в возрасте 50-54 лет (142 и 212 на 100 000 женщин-лет соответственно), а встречаемость атипичной гиперплазии имеет максимальные значения у женщин в возрасте 60-64 лет (54 на 100 000 женщин-лет) [5]. Распространенность ГЭ в целом является минимальной у женщин в возрасте до 30 лет (6 на 100 000 женщин-лет), неуклонно увеличивается с каждым 5-летним интервалом между 30 и 54 годами и достигает наиболее высоких значений у женщин в возрасте 50-54 лет (386 на 100 000 женщин-лет) [5]. При прогрессии ГЭ вероятность развития рака эндометрия в 4 раза выше при атипичной ГЭ (как простые, так и сложные варианты) по сравнению с ГЭ при отсутствии атипичии [6].

В патофизиологии ГЭ важное значение имеют половые гормоны – возникновение гиперэстрогении на фоне недостатка прогестерона имеет ключевое значение в индукции ГЭ [7-15]. Эстрогены, взаимодействия со своими «специфическими» рецепторами, способствуют повышенной пролиферативной активности клеток эндометрия [10,15,16]. Генетические

факторы, связанные с уровнем половых гормонов в организме, могут иметь существенное значение в патогенетике заболевания. В литературе имеются многочисленные данные полногеномных исследований (GWAS) о связи ряда полиморфных локусов (T>C rs148982377 *ZNF789*, G>T rs34670419 *ZKSCAN5*, T>A rs11031002 *FSHB*, T>C rs11031005 *FSHB*, C>G rs112295236 *SLC22A10*, C>A rs117585797 *ANO2*, A>C rs117145500 *CHD9*, C>T rs727428 *SHBG*, C>T rs1641549 *TP53* и др.) с содержанием половых гормонов (эстрадиол, прогестерон, тестостерон, глобулин, транспортирующий половые гормоны, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, дегидроэпиандростерон, индекс свободных андрогенов) и их метаболитов в организме [17-27]. Исходя из вышеприведенных данных можно предположить наличие потенциальных связей между GWAS-значимыми для уровня половых гормонов полиморфными локусами и содержанием половых гормонов у больных ГЭ.

Целью исследования. Дать характеристику гормонального профиля больных ГЭ и оценить связь полиморфных локусов генов-кандидатов с уровнем половых гормонов.

Материалы и методы исследования. На выборке из 66 больных ГЭ оценены ассоциации SNP генов-кандидатов с уровнем половых гормонов в сыворотке крови (эстрадиол, прогестерон, фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны, тестостерон, пролактин, дегидроэпиандростерон). В изучаемой выборке 66 женщин с ГЭ лишь 13,63% индивидов (n=9) имели изолированную ГЭ, тогда как подавляющее большинство исследуемых женщин

(86,37%, $n=57$) имели различные сочетанные гиперпластические заболевания матки: сочетание ГЭ и миомы – 25,76% ($n=17$), ГЭ и эндометриоза – 40,91% ($n=27$), ГЭ, миомы и эндометриоза – 19,70% ($n=13$). У 10% ($n=6$) обследуемых женщин было зарегистрировано ожирение. Таким образом, исследование гормонального профиля и ассоциаций SNP генов-кандидатов с уровнем половых гормонов нами проводилось в группе женщин, имеющих в основном сочетанные пролиферативные заболевания матки (более 86%) и не имеющих в подавляющем большинстве ожирения (90%).

Для молекулярно-генетического исследования нами были отобраны ряд полиморфных локусов (9 SNP): T>C rs148982377 *ZNF789* (7 xp), G>T rs34670419 *ZKSCAN5* (7 xp), T>A rs11031002 *FSHB* (11 xp), T>C rs11031005 *FSHB* (11 xp), C>G rs112295236 *SLC22A10* (11 xp), C>A rs117585797 *ANO2* (12 xp), A>C rs117145500 *CHD9* (16 xp), C>T rs727428 *SHBG* (17 xp), C>T rs1641549 *TP53* (17 xp), которые в ранее проведенных полно-геномных исследованиях показали ассоциации с содержанием половых гормонов (эстрадиол, прогестерон, тестостерон, глобулин, транспортирующий половые гормоны, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, дегидроэпиандростерон, индекс свободных андрогенов) и их метаболитов в организме [17-27]. Для генотипирования использовалась ДНК, хранящаяся в биобанке кафедры медико-биологических дисциплин НИУ БелГУ (хранение ДНК осуществляется в кельвинаторах при температуре -80°C). Генотипирование SNP выполнялось в режиме «real-time PCR» на оборудовании кафедры медико-биологических дисциплин НИУ «БелГУ» (амплификаторы CFX-96 Touch (BioRad, США)) с использованием специально изготовленных «Тест – Ген» (г. Ульяновск) для тестирования этих полиморфизмов наборов реагентов (содержат специфические праймеры и зонды).

Анализ ассоциаций проводился методом линейной регрессии в программе gPLINK (версия 2.050) в рамках трех генетических моделей – аллельной, аддитивной и доминантной. Параметры рецессивной модели не рассчитывались в связи с низкой частотой полиморфных (альтернативных) вариантов по подавляющему числу рассмотренных локусов. В связи с тем, что, распределение количественных характеристик (концентрация в сыворотке крови) вышеуказанных половых гормонов отличалось от нормального (оценивалась стандартным способом с помощью критерия Шапиро-Уилка) для линейного регрессионного анализа использовались их трансформированные значения. Процедура трансформации количественных характеристик (приведение их к нормальному распределению) была выполнена в программной среде R (версия 3.4.0, дата доступа 15.12.2023) с использованием команды QQ-plot функции «b<-qqnorm(a,plot=F)\$x» [28].

Ассоциации SNP с уровнем половых гормонов оценивались на основе рассчитанных при линейном регрессионном анализе показателей коэффициентов регрессии (β) и их ошибок (SE), «описывающих» направленность изменения трансформированных значений уровня отдельных половых гормонов на один минорный аллель. При проведении вычислений были использованы следующие ковариаты: возраст женщины, ее ИМТ, наличие различных коморбидных гиперпластических заболеваний матки (эндометриоз, миома матки). Для коррекции на множественные сравнения был использован пермутационный тест [29], и в качестве «порогового» уровня выделения статистически значимых результатов было выбрано значение $p_{\text{perm}} \leq 0,05$ [30]. Пермутационные процедуры проводились для каждой из трех рассмотренных генетических моделей в программе gPLINK (версия 2.050).

Результаты и их обсуждение.

Проведено исследование показателей гормонального статуса 66 женщин с ГЭ. Средний возраст рассматриваемой выборки составил $35,51 \pm 5,94$ лет (варьировал от 22

до 53 лет), средний ИМТ был равен $24,03 \pm 4,54$ (варьировал от 18 до 37). Характеристика гормонального профиля изучаемой выборки с ГЭ приведена в таблице 1.

Таблица 1

Показатели гормонального статуса изучаемой группы больных ГЭ

Table 1

Indicators of hormonal status of the studied group of EH patients

Показатели	n	$\bar{X} \pm SD$	$M_e (Q1-Q3)$	P
1. Возраст, лет	66	$35,51 \pm 5,94$	35,00 (32,00-39,00)	0,356
2. ИМТ, кг/м ²	66	$24,03 \pm 4,54$	23,00 (21,00-27,00)	0,0006
3. FSH, мМЕ/мл	63	$10,40 \pm 12,77$	8,40 (6,46-9,60)	<0,00001
4. LH, мМЕ/мл	63	$8,60 \pm 13,35$	6,55 (4,21-8,82)	<0,00001
5. Prol, мкМЕ/мл	64	$446,15 \pm 292,04$	385,70 (236,35-547,00)	<0,00001
6. Estr, пг/мл	62	$67,57 \pm 61,56$	51,70 (36,00-68,50)	<0,00001
7. PG, нмоль/л	41	$8,36 \pm 18,29$	0,76 (0,40-5,60)	<0,00001
8. Test, нмоль/л	62	$0,53 \pm 0,39$	0,46 (0,29-0,61)	<0,00001

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; FSH – фолликулостимулирующий гормон; LH – лютеинизирующий гормон; Prol – пролактин; Estr – эстрадиол; PG – прогестерон; Test – тестостерон; уровень значимости приведен согласно критерию Шапиро-Уилка.

Note: IMT – body mass index; FSH – follicle-stimulating hormone; LH – luteinising hormone; Prol – prolactin; Estr – estradiol; PG – progesterone; Test – testosterone; significance level is given according to the Shapiro-Wilk criterion.

Для всех рассматриваемых гормонов распределение не соответствовало нормальному (при оценке характера распределения использовался критерий Шапиро-Уилка) ($p < 0,00001$) (Табл. 1). В соответствии с этим при дальнейшем сравнительном статистическом анализе мы использовали критерий Манна-Уитни. Статистически значимых различий в уровне изучаемых половых гормонов в группах женщин с наличием/отсутствием ожирения и группах женщин с изолированным и сочетанным ГЭ мы не обнаружили (Табл. 2).

Выявлены положительные корреляционные связи между возрастом больных ГЭ и уровнем эстрадиола ($R = 0,294$ $p = 0,020$) и пролактина ($R = 0,385$ $p = 0,002$) (Табл. 3). Проведенный анализ корреляционных связей между содержанием половых гормонов в изучаемой выборке 66 женщин с ГЭ показал следующие статистически достоверные результаты: а) уровни фолликулостимулирующего и

лютеинизирующего гормонов положительно коррелировали между собой ($R = 0,490$ $p = 0,00004$); б) уровень лютеинизирующего гормона положительно коррелировал с уровнем фолликулостимулирующего гормона (указано выше), пролактина ($R = 0,268$ $p = 0,037$) и отрицательно – с уровнем прогестерона ($R = -0,355$ $p = 0,024$); в) уровень прогестерона положительно взаимосвязан с уровнем лютеинизирующего гормона (указано выше) и отрицательно – с уровнем тестостерона ($R = -0,407$ $p = 0,009$) (Табл. 4). Итак, в изучаемой нами выборке 66 больных ГЭ (преимущественно имеют сочетанные пролиферативные заболевания матки и не имеют ожирения) обнаружены статистически значимые корреляции разной направленности (положительные и отрицательные) между уровнем ряда половых гормонов (фолликулостимулирующего, лютеинизирующего, пролактина, прогестерона, тестостерона).

Таблица 2

Уровень половых гормонов у женщин с ГЭ в зависимости от наличия/отсутствия ожирения и коморбидности с другими гиперпластическими заболеваниями матки

Table 2

Sex hormone levels in women with EH according to the presence/absence of obesity and comorbidity with other uterine hyperplastic diseases

Изучаемые показатели		Ожирение			Коморбидность с другими гиперпластическими заболеваниями матки		
		наличие (n=6)	отсутствие (n=60)	P	изолированная ГЭ (n=9)	Сочетанная ГЭ (n=57)	P
1.Возраст	$\bar{X} \pm SD$	35,83±9,41	35,48±5,60	0,654	31,22±3,92	36,19±5,94	0,009
	$M_c (Q1-Q3)$	32,50 (29,00-46,00)	35,50 (32,00-38,50)		31,00 (29,00-33,00)	36,00 (33,00-39,00)	
2.ИМТ	$\bar{X} \pm SD$	33,83±2,93	23,05±3,35	0,00006	25,00±4,85	23,88±4,52	0,452
	$M_c (Q1-Q3)$	34,50 (31,00-36,00)	22,50 (20,00-25,50)		25,00 (20,00-28,00)	23,00 (21,00-26,00)	
3.FSH	$\bar{X} \pm SD$	7,67±1,69	10,63±13,29	0,584	23,46±33,07	8,49±4,08	0,321
	$M_c (Q1-Q3)$	8,40 (6,90-8,56)	8,40 (6,46-9,70)		8,25 (7,25-24,98)	8,40 (6,00-9,50)	
4.LH	$\bar{X} \pm SD$	4,44±3,01	8,96±13,85	0,088	6,25±4,07	8,94±14,20	0,463
	$M_c (Q1-Q3)$	2,81 (2,80-6,26)	6,75 (4,70-9,04)		6,30 (3,70-7,40)	6,70 (4,21-9,04)	
5.PROL	$\bar{X} \pm SD$	409,36±414,71	449,96±281,09	0,181	369,06±222,80	457,17±300,62	0,345
	$M_c (Q1-Q3)$	236,45 (194,30-389,00)	405,85 (246,90-548,00)		286,60 (205,20-494,45)	393,00 (242,85-556,00)	
6.ESTR	$\bar{X} \pm SD$	88,90±88,61	65,70±59,36	0,660	40,67±19,23	70,99±64,30	0,119
	$M_c (Q1-Q3)$	51,80 (47,69-66,00)	51,60 (36,00-68,50)		41,80 (21,60-62,20)	52,50 (36,00-73,00)	
7.PG	$\bar{X} \pm SD$	3,10±3,90	8,93±19,16	1,000	5,27±10,58	8,79±19,18	0,719
	$M_c (Q1-Q3)$	1,75 (0,46-5,75)	0,76 (0,40-5,60)		0,71 (0,40-0,71)	0,88 (0,42-7,15)	
8.TEST	$\bar{X} \pm SD$	0,73±0,69	0,50±0,35	0,446	0,52±0,32	0,53±0,40	0,911
	$M_c (Q1-Q3)$	0,48 (0,43-0,56)	0,44 (0,29-0,62)		0,41 (0,35-0,60)	0,46 (0,29-0,62)	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; FSH – фолликулостимулирующий гормон; LH – лютеинизирующий гормон; PROL – пролактин; ESTR – эстрадиол; PG – прогестерон; TEST – тестостерон; уровень значимости приведен согласно критерию Манна-Уитни.

Note: IMT – body mass index; FSH – follicle-stimulating hormone; LH – luteinising hormone; PROL – prolactin; ESTR – estradiol; PG – progesterone; TEST – testosterone; significance level is given according to the Mann-Whitney test.

Таблица 3

Показатели корреляционных связей между возрастом, ИМТ и содержанием половых гормонов у женщин с ГЭ (представлены коэффициенты корреляции Спирмена)

Table 3

Correlation rates between age, body mass index and sex hormone content in women with EH (Spearman correlation coefficients are presented)

Гормоны	Возраст		ИМТ	
	R	p	R	p
1.FSH	0,154	0,226	-0,143	0,262
2.LH	0,195	0,124	-0,177	0,165
3.PROL	0,385	0,002	-0,085	0,500
4.ESTR	0,294	0,020	-0,090	0,482
5.PG	-0,250	0,114	-0,144	0,368
6.TEST	0,070	0,588	0,073	0,568

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; FSH – фолликулостимулирующий гормон; LH – лютеинизирующий гормон; PROL – пролактин; ESTR – эстрадиол; PG – прогестерон; TEST – тестостерон.

Note: IMT – body mass index; FSH – follicle-stimulating hormone; LH – luteinising hormone; PROL – prolactin; ESTR – estradiol; PG – progesterone; TEST – testosterone.

Таблица 4

Корреляционные взаимосвязи между уровнем половых гормонов у больных ГЭ

Table 4

Correlations between sex hormone levels in EH patients

Гормоны	1.FSH	2.LH	3.PROL	4.ESTR	5.PG	6.TEST
1.FSH	1	0,00004	0,353	0,244	0,214	0,196
2.LH	0,490	1	0,037	0,528	0,024	0,593
3.PROL	0,121	0,268	1	0,985	0,247	0,527
4.ESTR	0,150	-0,081	0,002	1	0,939	0,398
5.PG	-0,201	-0,355	-0,184	0,012	1	0,009
6.TEST	-0,168	0,069	0,083	-0,110	-0,407	1

Примечание: в таблице слева даны коэффициенты корреляции Спирмена, справа – их уровни значимости; FSH – фолликулостимулирующий гормон; LH – лютеинизирующий гормон; PROL – пролактин; ESTR – эстрадиол; PG – прогестерон; TEST – тестостерон.

Note: in the table on the left are Spearman correlation coefficients, on the right are their significance levels; FSH – follicle-stimulating hormone; LH – luteinising hormone; PROL – prolactin; ESTR – estradiol; PG – progesterone; TEST – testosterone.

В работе Ruth K.S. et al. (выполнена на выборке из 2913 индивидов (90% из которых были женщины) из когорты Twins UK) [17] были установлены следующие взаимосвязи: FAI положительно коррелировал с тестостероном ($r=0,69$) и отрицательно – с SHBG ($r=-0,61$), что, как указывают авторы и следовало ожидать, поскольку FAI – это рассчитанный показатель количества андрогенов, не связанного с SHBG. Тестостерон и SHBG не коррелировали между собой ($r=0,04$). Прогестерон положительно коррелировал с DHEAS ($r=0,60$) и, в меньшей степени, с тестостероном ($r=0,44$). Так как прогестерон

коррелировал с тестостероном он так же показал взаимосвязи и с FAI ($r=0,39$) DHEAS также положительно коррелировал с тестостероном ($r=0,55$) и, как следствие, с FAI ($r=0,52$). Наблюдалась сильная положительная корреляция между FSH и LH ($r=0,63$). Эстрадиол менее выраженно положительно коррелировал с тестостероном ($r=0,22$) и отрицательно коррелировал с FSH ($r=-0,24$).

Таким образом, наши данные и результаты, полученные Ruth K.S. et al. [17], были в полной мере схожи по корреляциям FSH и LH ($R=0,490$ и $r=0,63$ соответственно). Вместе с этим в нашей работе содержание

прогестерона отрицательно коррелировало с уровнем тестостерона ($R=-0,407$), тогда как в работе Ruth K.S. et al. [17] между ними были обнаружены положительные корреляции ($r=0,44$). Эти различия могут быть обусловлены тем, что в работе Ruth K.S. et al. изучалась выборка относительно здоровых индивидумов [17], а в нашем исследовании изучены женщины с ГЭ, которые преимущественно имели различные сочетания доброкачественных пролиферативных заболеваний матки.

На следующем этапе мы оценили ассоциации SNP генов-кандидатов с уровнем половых гормонов в вышеуказанной группе 66 женщин с ГЭ. При проведении

вычислений были использованы следующие ковариаты: возраст женщины, ее ИМТ, наличие различных коморбидных гиперпластических заболеваний матки (миома, эндометриоз).

Данные о распределении изучаемых полиморфных вариантов генов-кандидатов половых гормонов среди 66 женщин с ГЭ представлены в таблице 5. Важно отметить, что распределение всех исследуемых 9 SNP находится в полном соответствии с законом Харди-Вайнберга при $p_{HWE} > 0,05$. Частоты минорных аллельных вариантов по разным локусам находятся в пределах от 0,031 (G>T rs34670419 ZKSCAN5) – 0,032 (C>A rs117585797 ANO2) до 0,395 (C>T rs727428 SHBG).

Таблица 5

Распределение полиморфных локусов генов половых гормонов у пациенток с ГЭ с изученным гормональным профилем

Table 5

Distribution of polymorphic loci of sex hormone genes in patients with EH with the studied hormonal profile

SNP (хромосома)	Частота минор. аллеля	Число изучен. хромосом	Распред. генотипов*	Н _о	Н _е	P _{HWE}
T>C rs148982377 ZNF789 (7 xp)	0,047	128	1/4/59	0,063	0,089	0,115
G>T rs34670419 ZKSCAN5 (7 xp)	0,031	128	0/4/60	0,063	0,061	1,000
T>A rs11031002 FSHB (11 xp)	0,074	122	0/9/52	0,148	0,137	1,000
T>C rs11031005 FSHB (11 xp)	0,071	126	0/9/54	0,143	0,133	1,000
C>G rs112295236 SLC22A10 (11 xp)	0,063	128	0/8/56	0,125	0,117	1,000
C>A rs117585797 ANO2 (12 xp)	0,032	126	0/4/59	0,063	0,061	1,000
A>C rs117145500 CHD9 (16 xp)	0,079	126	1/8/54	0,127	0,146	0,321
C>T rs727428 SHBG (17 xp)	0,395	124	10/29/23	0,468	0,478	1,000
C>T rs1641549 TP53 (17 xp)	0,230	126	3/23/37	0,365	0,354	1,000

Примечание: * – количество гомозигот по минорному аллелю / гетерозигот / гомозигот по частому аллелю; Н_о – наблюдаемая гетерозиготность; Н_е – ожидаемая гетерозиготность.

Note: * – number of homozygotes for minor allele / heterozygotes / homozygotes for frequent allele; Н_о – observed heterozygosity; Н_е – expected heterozygosity.

Далее мы провели анализ связи полиморфизма генов-кандидатов половых гормонов с уровнем половых гормонов у 66 женщин с ГЭ; полученные результаты представлены в таблицах 6-11. Следует отметить, что рецессивная модель ассоциаций SNP с содержанием половых гормонов в связи с низким уровнем полиморфизма большинства рассматриваемых локусов (для семи SNP из

деяти изучаемых локусов частота минорного аллеля была в пределах 0,031-0,079) нами не рассматривалась.

Согласно полученным данным с уровнем эстрадиола у больных ГЭ был ассоциирован полиморфизм C>G rs112295236 SLC22A10 в рамках аддитивной ($\beta=-0,647$, $p=0,010$, $p_{perm}=0,013$) и доминантной ($\beta=-0,647$, $p=0,010$, $p_{perm}=0,010$) моделей (Табл. 6).

Таблица 6

SNP генов-кандидатов половых гормонов и уровень эстрадиола у больных ГЭ

Table 6

SNPs of sex hormone candidate genes and estradiol levels in EH patients

SNP (хромосома)	N	Модель 1 (аллельная)			Модель 2 (аддитивная)			Модель 3 (доминантная)		
		β	SE	P	β	SE	P	β	SE	P
T>C rs148982377 ZNF789 (7 xp)	62	0,018	0,307	1,000	0,021	0,311	0,945	0,021	0,311	0,945
G>T rs34670419 ZKSCAN5 (7 xp)	62	0,105	0,307	1,000	0,117	0,318	0,714	0,117	0,318	0,714
T>A rs11031002 FSHB (11 xp)	60	-0,039	0,232	0,867	0,106	0,230	0,647	0,106	0,230	0,647
T>C rs11031005 FSHB (11 xp)	62	0,054	0,237	1,000	0,139	0,238	0,561	0,139	0,238	0,561
C>G rs112295236 SLC22A10 (11 xp)	62	-0,431	0,243	0,082	-0,647	0,242	0,010	-0,647	0,242	0,010
C>A rs117585797 ANO2 (12 xp)	62	0,267	0,339	0,433	0,286	0,331	0,391	0,286	0,331	0,391
A>C rs117145500 CHD9 (16 xp)	62	-0,257	0,190	0,181	-0,172	0,195	0,381	-0,125	0,225	0,582
C>T rs727428 SHBG (17 xp)	61	-0,025	0,117	0,832	-0,034	0,120	0,775	-0,107	0,173	0,539
C>T rs1641549 TP53 (17 xp)	62	-0,047	0,142	0,744	0,022	0,144	0,880	-0,032	0,172	0,855

Примечание: результаты получены методом линейного регрессионного анализа с учетом коррекции на ковариаты; β – коэффициент линейной регрессии (изменение трансформированного показателя уровня эстрадиола на минорный аллель), SE – его ошибка, p – уровень значимости.

Note: the results were obtained by linear regression analysis with correction for covariates; β – linear regression coefficient (change of transformed indicator of estradiol level by minor allele), SE – its error, p – significance level.

Таблица 7 (начало)

SNP генов-кандидатов половых гормонов и уровень тестостерона у больных ГЭ

Beginning of Table 7

SNPs of sex hormone candidate genes and testosterone levels in EH patients

SNP (хромосома)	N	Модель 1 (аллельная)			Модель 2 (аддитивная)			Модель 3 (доминантная)		
		β	SE	P	β	SE	P	β	SE	P
T>C rs148982377 ZNF789 (7 xp)	62	-0,870	0,286	0,003	-0,917	0,298	0,003	-0,917	0,298	0,003
G>T rs34670419 ZKSCAN5 (7 xp)	62	-0,870	0,286	0,003	-0,934	0,306	0,003	-0,934	0,306	0,003
T>A rs11031002 FSHB (11 xp)	60	-0,150	0,237	0,528	-0,189	0,247	0,448	-0,189	0,247	0,448
T>C rs11031005 FSHB (11 xp)	62	-0,130	0,237	0,585	-0,172	0,248	0,491	-0,172	0,248	0,491
C>G rs112295236 SLC22A10 (11 xp)	62	0,287	0,247	0,249	0,381	0,262	0,152	0,381	0,262	0,152
C>A rs117585797 ANO2 (12 xp)	62	0,267	0,339	0,433	0,276	0,344	0,426	0,276	0,344	0,426

Таблица 7 (окончание)

SNP генов-кандидатов половых гормонов и уровень тестостерона у больных ГЭ

End of Table 7

SNPs of sex hormone candidate genes and testosterone levels in EH patients

SNP (хромосома)	N	Модель 1 (аллельная)			Модель 2 (аддитивная)			Модель 3 (доминантная)		
		β	SE	P	β	SE	P	β	SE	P
A>C rs117145500 <i>CHD9</i> (16 xp)	62	-0,091	0,198	0,649	-0,147	0,208	0,485	-0,199	0,242	0,414
C>T rs727428 <i>SHBG</i> (17 xp)	61	0,000	0,123	1,000	-0,026	0,132	0,843	-0,122	0,186	0,515
C>T rs1641549 <i>TP53</i> (17 xp)	62	0,047	0,142	0,744	0,045	0,150	0,766	0,051	0,179	0,777

Примечание: результаты получены методом линейного регрессионного анализа с учетом коррекции на ковариаты; β – коэффициент линейной регрессии (изменение трансформированного показателя уровня тестостерона на минорный аллель), SE – его ошибка, p – уровень значимости.

Note: the results were obtained by linear regression analysis with correction for covariates; β – linear regression coefficient (change in the transformed index of testosterone level by minor allele), SE – its error, p – significance level.

Таблица 8

SNP генов-кандидатов половых гормонов и уровень фолликулостимулирующего гормона у больных ГЭ

Table 8

SNPs of sex hormone candidate genes and follicle-stimulating hormone levels in EH patients

SNP (хромосома)	N	Модель 1 (аллельная)			Модель 2 (аддитивная)			Модель 3 (доминантная)		
		β	SE	P	β	SE	P	β	SE	P
T>C rs148982377 <i>ZNF789</i> (7 xp)	63	-0,217	0,303	0,476	-0,142	0,313	0,651	-0,142	0,313	0,651
G>T rs34670419 <i>ZKSCAN5</i> (7 xp)	63	-0,217	0,303	0,476	-0,052	0,321	0,871	-0,052	0,321	0,871
T>A rs11031002 <i>FSHB</i> (11 xp)	61	0,391	0,234	0,100	0,466	0,237	0,050	0,466	0,237	0,050
T>C rs11031005 <i>FSHB</i> (11 xp)	63	0,389	0,230	0,096	0,469	0,233	0,049	0,469	0,233	0,049
C>G rs112295236 <i>SLC22A10</i> (11 xp)	63	0,000	0,247	1,000	-0,040	0,260	0,879	-0,040	0,260	0,879
C>A rs117585797 <i>ANO2</i> (12 xp)	63	0,267	0,336	0,429	0,301	0,334	0,371	0,301	0,334	0,371
A>C rs117145500 <i>CHD9</i> (16 xp)	63	-0,342	0,186	0,071	-0,373	0,190	0,055	-0,393	0,220	0,079
C>T rs727428 <i>SHBG</i> (17 xp)	62	-0,097	0,118	0,413	-0,128	0,123	0,304	-0,034	0,180	0,849
C>T rs1641549 <i>TP53</i> (17 xp)	63	-0,322	0,134	0,019	-0,295	0,139	0,039	-0,373	0,165	0,027

Примечание: результаты получены методом линейного регрессионного анализа с учетом коррекции на ковариаты; β – коэффициент линейной регрессии (изменение трансформированного показателя уровня тестостерона на минорный аллель), SE – его ошибка, p – уровень значимости.

Note: the results were obtained by linear regression analysis with correction for covariates; β – linear regression coefficient (change in the transformed index of testosterone level by minor allele), SE – its error, p – significance level.

Таблица 9

SNP генов-кандидатов половых гормонов и уровень лютеинизирующего гормона у больных ГЭ

Table 9

SNPs of sex hormone candidate genes and luteinising hormone levels in EH patients

SNP (хромосома)	N	Модель 1 (аллельная)			Модель 2 (аддитивная)			Модель 3 (доминантная)		
		β	SE	P	β	SE	P	β	SE	P
T>C rs148982377 ZNF789 (7 xp)	63	0,002	0,304	1,000	0,003	0,311	0,993	0,003	0,311	0,993
G>T rs34670419 ZKSCAN5 (7 xp)	63	0,217	0,303	0,476	0,195	0,317	0,542	0,195	0,317	0,542
T>A rs11031002 FSHB (11 xp)	61	0,261	0,237	0,276	0,339	0,239	0,162	0,339	0,239	0,162
T>C rs11031005 FSHB (11 xp)	63	0,259	0,233	0,270	0,337	0,235	0,157	0,337	0,235	0,157
C>G rs112295236 SLC22A10 (11 xp)	63	0,286	0,244	0,246	0,179	0,256	0,488	0,179	0,256	0,488
C>A rs117585797 ANO2 (12 xp)	63	0,267	0,336	0,429	0,250	0,332	0,455	0,250	0,332	0,455
A>C rs117145500 CHD9 (16 xp)	63	-0,085	0,190	0,656	-0,015	0,195	0,940	-0,022	0,224	0,921
C>T rs727428 SHBG (17 xp)	62	-0,357	0,109	0,002	-0,335	0,115	0,005	-0,345	0,172	0,050
C>T rs1641549 TP53 (17 xp)	63	-0,322	0,134	0,019	-0,319	0,137	0,023	-0,362	0,164	0,031

Примечание: результаты получены методом линейного регрессионного анализа с учетом коррекции на ковариаты; β – коэффициент линейной регрессии (изменение трансформированного показателя уровня тестостерона на минорный аллель), SE – его ошибка, p – уровень значимости.

Note: the results were obtained by linear regression analysis with correction for covariates; β – linear regression coefficient (change in the transformed index of testosterone level by minor allele), SE – its error, p – significance level.

Таблица 10 (начало)

SNP генов-кандидатов половых гормонов и уровень прогестерона у больных ГЭ

Beginning of Table 10

SNPs of sex hormone candidate genes and progesterone levels in EH patients

SNP (хромосома)	N	Модель 1 (аллельная)			Модель 2 (аддитивная)			Модель 3 (доминантная)		
		β	SE	P	β	SE	P	β	SE	P
T>C rs148982377 ZNF789 (7 xp)	41	1,051	0,491	0,039	1,571	0,541	0,006	1,571	0,541	0,006
G>T rs34670419 ZKSCAN5 (7 xp)	41	0,719	0,414	0,090	1,025	0,472	0,037	1,025	0,472	0,037
T>A rs11031002 FSHB (11 xp)	41	0,000	0,297	1,000	-0,021	0,309	0,947	-0,021	0,309	0,947
T>C rs11031005 FSHB (11 xp)	41	0,001	0,297	1,000	-0,021	0,309	0,947	-0,021	0,309	0,947
C>G rs112295236 SLC22A10 (11 xp)	41	0,001	0,316	1,000	0,011	0,353	0,976	0,011	0,353	0,976
C>A rs117585797 ANO2 (12 xp)	41	-0,526	0,512	0,311	-0,371	0,554	0,508	-0,371	0,554	0,508

Таблица 10 (окончание)

SNP генов-кандидатов половых гормонов и уровень прогестерона у больных ГЭ

End of Table 10

SNPs of sex hormone candidate genes and progesterone levels in EH patients

SNP (хромосома)	N	Модель 1 (аллельная)			Модель 2 (аддитивная)			Модель 3 (доминантная)		
		β	SE	P	β	SE	P	β	SE	P
A>C rs117145500 <i>CHD9</i> (16 xp)	41	0,281	0,265	0,295	0,249	0,282	0,383	0,409	0,363	0,267
C>T rs727428 <i>SHBG</i> (17 xp)	41	0,001	0,153	1,000	0,037	0,168	0,825	0,023	0,246	0,927
C>T rs1641549 <i>TP53</i> (17 xp)	41	-0,071	0,190	0,712	-0,040	0,206	0,847	0,009	0,248	0,972

Примечание: результаты получены методом линейного регрессионного анализа с учетом коррекции на ковариаты; β – коэффициент линейной регрессии (изменение трансформированного показателя уровня тестостерона на минорный аллель), SE – его ошибка, p – уровень значимости.

Note: the results were obtained by linear regression analysis with correction for covariates; β – linear regression coefficient (change in the transformed index of testosterone level by minor allele), SE – its error, p – significance level.

Таблица 11

SNP генов-кандидатов половых гормонов и уровень пролактина у больных ГЭ

Table 11

SNPs of sex hormone candidate genes and prolactin levels in EH patients

SNP (хромосома)	N	Модель 1 (аллельная)			Модель 2 (аддитивная)			Модель 3 (доминантная)		
		β	SE	P	β	SE	P	β	SE	P
T>C rs148982377 <i>ZNF789</i> (7 xp)	64	0,135	0,237	0,572	0,231	0,243	0,346	0,281	0,308	0,365
G>T rs34670419 <i>ZKSCAN5</i> (7 xp)	64	0,267	0,333	0,426	0,202	0,348	0,563	0,202	0,348	0,563
T>A rs11031002 <i>FSHB</i> (11 xp)	61	0,261	0,237	0,276	0,365	0,239	0,131	0,365	0,239	0,131
T>C rs11031005 <i>FSHB</i> (11 xp)	63	0,259	0,233	0,270	0,362	0,234	0,127	0,362	0,234	0,127
C>G rs112295236 <i>SLC22A10</i> (11 xp)	64	0,143	0,244	0,561	0,036	0,254	0,887	0,036	0,254	0,887
C>A rs117585797 <i>ANO2</i> (12 xp)	63	-0,267	0,336	0,429	-0,276	0,330	0,406	-0,276	0,330	0,406
A>C rs117145500 <i>CHD9</i> (16 xp)	63	-0,096	0,202	0,636	-0,014	0,204	0,944	-0,019	0,238	0,938
C>T rs727428 <i>SHBG</i> (17 xp)	62	-0,066	0,119	0,582	-0,039	0,123	0,754	0,214	0,175	0,228
C>T rs1641549 <i>TP53</i> (17 xp)	63	-0,185	0,138	0,187	-0,179	0,142	0,212	-0,297	0,167	0,081

Примечание: результаты получены методом линейного регрессионного анализа с учетом коррекции на ковариаты; β – коэффициент линейной регрессии (изменение трансформированного показателя уровня тестостерона на минорный аллель), SE – его ошибка, p – уровень значимости.

Note: the results were obtained by linear regression analysis with correction for covariates; β – linear regression coefficient (change in the transformed index of testosterone level by minor allele), SE – its error, p – significance level.

При этом маркером низкого уровня эстрадиола у женщин с ГЭ является минорный аллель G rs112295236 *SLC22A10* ($\beta < 0$).

Содержание тестостерона в исследуемой группе женщин было связано с двумя полиморфизмами – T>C rs148982377 *ZNF789* и G>T rs34670419 *ZKSCAN5* (Табл. 7), в трех генетических моделях – аллельной ($\beta = -0,870$, $p = 0,003$, $p_{perm} = 0,021$ и $\beta = -0,870$, $p = 0,003$, $p_{perm} = 0,013$ соответственно), аддитивной ($\beta = -0,917$, $p = 0,003$, $p_{perm} = 0,004$ и $\beta = -0,934$, $p = 0,003$, $p_{perm} = 0,006$ соответственно) и доминантной ($\beta = -0,917$, $p = 0,003$, $p_{perm} = 0,005$ и $\beta = -0,934$, $p = 0,003$, $p_{perm} = 0,008$ соответственно). Минорные аллельные варианты этих полиморфизмов (C rs148982377 *ZNF789* и T rs34670419 *ZKSCAN5*) маркируют более низкое содержание тестостерона в сыворотке больных ГЭ ($\beta < 0$). Вместе с этим, с уровнем тестостерона ассоциированы и два гаплотипа вышеуказанных полиморфизмов: гаплотип TG*rs148982377-rs34670419 (частота данного гаплотипа составляет 95,20%) связан с более высокой концентрацией тестостерона ($\beta = 0,952$, $p = 0,0007$, $p_{perm} = 0,001$), а гаплотип СТ*rs148982377-rs34670419 (частота данного гаплотипа составляет 3,22%) связан с более низким содержанием тестостерона ($\beta = -0,858$, $p = 0,016$, $p_{perm} = 0,042$).

Согласно полученных нами данных содержание фолликулостимулирующего гормона у женщин с ГЭ ассоциировано с тремя полиморфизмами – T>A rs11031002 *FSHB*, T>C rs11031005 *FSHB* и C>T rs1641549 *TP53* (Табл. 8). Полиморфные локусы T>A rs11031002 *FSHB* и T>C rs11031005 *FSHB* ассоциированы с уровнем данного гормона в рамках аддитивной ($\beta = 0,466$, $p = 0,050$, $p_{perm} = 0,050$ и $\beta = 0,469$, $p = 0,049$, $p_{perm} = 0,050$ соответственно) и доминантной ($\beta = 0,466$, $p = 0,050$, $p_{perm} = 0,050$ и $\beta = 0,469$, $p = 0,049$, $p_{perm} = 0,049$ соответственно) моделей. Так же, два гаплотипа вышеуказанных полиморфизмов связаны с концентрацией фолликулостимулирующего гормона в

изучаемой группе женщин с ГЭ: AC*rs11031002-rs11031005 ($\beta = 0,466$, $p = 0,050$, $p_{perm} = 0,050$) и TT*rs11031002-rs11031005 ($\beta = -0,466$, $p = 0,050$, $p_{perm} = 0,050$). SNP C>T rs1641549 *TP53* показал ассоциацию с содержанием фолликулостимулирующего гормона в рамках всех трех рассмотренных генетических моделей – аллельной ($\beta = -0,322$, $p = 0,019$, $p_{perm} = 0,033$), аддитивной ($\beta = -0,295$, $p = 0,039$, $p_{perm} = 0,049$) и доминантной ($\beta = -0,373$, $p = 0,027$, $p_{perm} = 0,028$). Важно отметить, что аллельные варианты A rs11031002 *FSHB* и C rs11031005 *FSHB* являются маркерами более высокого уровня FSH в организме больных ГЭ ($\beta > 0$), а аллель T rs1641549 *TP53* маркирует пониженное содержание этого гормона ($\beta < 0$).

С уровнем лютеинизирующего гормона ассоциированы однонуклеотидные полиморфизмы C>T rs727428 *SHBG* и C>T rs1641549 *TP53* в рамках всех трех рассмотренных генетических моделей (Табл. 9): аллельной ($\beta = -0,357$, $p = 0,002$, $p_{perm} = 0,002$ и $\beta = -0,322$, $p = 0,019$, $p_{perm} = 0,041$ соответственно), аддитивной ($\beta = -0,335$, $p = 0,005$, $p_{perm} = 0,005$ и $\beta = -0,319$, $p = 0,023$, $p_{perm} = 0,024$ соответственно) и доминантной ($\beta = -0,345$, $p = 0,050$, $p_{perm} = 0,050$ и $\beta = -0,362$, $p = 0,031$, $p_{perm} = 0,033$ соответственно). Минорные аллели этих полиморфизмов (аллели T) связаны с низким содержанием лютеинизирующего гормона у пациенток с ГЭ ($\beta < 0$).

Два рядом расположенных и сильно сцепленных полиморфизма – T>C rs148982377 *ZNF789* и G>T rs34670419 *ZKSCAN5*, «показали» значимые ассоциации с уровнем прогестерона у больных ГЭ (Табл. 10). SNP T>C rs148982377 *ZNF789* связан с содержанием прогестерона согласно трех генетических моделей: аллельной ($\beta = 1,051$, $p = 0,039$, $p_{perm} = 0,049$), аддитивной ($\beta = 1,571$, $p = 0,006$, $p_{perm} = 0,012$), доминантной ($\beta = 1,571$, $p = 0,006$, $p_{perm} = 0,019$). Локус G>T rs34670419 *ZKSCAN5* был ассоциирован с уровнем данного гормона в рамках аддитивной ($\beta = 1,025$, $p = 0,037$, $p_{perm} = 0,039$)

и доминантной ($\beta=1,025$, $p=0,037$, $p_{perm}=0,041$) генетических моделей. При этом, альтернативные аллельные варианты этих локусов (С rs148982377 *ZNF789* и Т rs34670419 *ZKSCAN5*) являются маркерами более высокого содержания прогестерона у пациенток с ГЭ ($\beta>0$). Нами установлена связь с уровнем прогестерона двух гаплотипов этих полиморфизмов: гаплотип СТ*rs148982377-rs34670419 (частота этого гаплотипа равна 2,44%) маркирует более высокий уровень прогестерона ($\beta=1,570$, $p=0,006$, $p_{perm}=0,029$), тогда как гаплотип TG*rs148982377-rs34670419 (частота гаплотипа – 96,30%) является маркером более низкого содержания прогестерона ($\beta=-1,030$, $p=0,037$, $p_{perm}=0,047$). Статистически значимых ассоциаций, рассматриваемых в настоящей работе девяти полиморфных локусов генов-кандидатов половых гормонов с уровнем пролактина у женщин с ГЭ нами не установлено (Табл. 11).

Итак, следует отметить наличие значительного количества ассоциативных связей, рассмотренных в работе SNP генов-кандидатов половых гормонов с уровнем половых гормонов у больных ГЭ. Семь из девяти изученных SNP «продemonстрировали» вовлеченность в формированием гормонального профиля пациенток с ГЭ (пять из шести рассмотренных гормонов – тестостерон, эстрадиол, прогестерон, фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны, были ассоциированы с изучаемыми SNP) и в том числе C>G rs112295236 *SLC22A10* (эстрадиол), T>C rs148982377 *ZNF789* и G>T rs34670419 *ZKSCAN5* (тестостерон и прогестерон), T>A rs11031002 *FSHB* и T>C rs11031005 *FSHB* (фолликулостимулирующий гормон), C>T rs727428 *SHBG* (лютеинизирующий гормон), C>T rs1641549 *TP53* (фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны). При этом, с более низким содержанием эстрадиола у женщин с ГЭ связан минорный аллель G

rs112295236 *SLC22A10*, тестостерона – C rs148982377 *ZNF789* и T rs34670419 *ZKSCAN5*, гаплотип СТ*rs148982377-rs34670419, фолликулостимулирующего гормона – T rs1641549 *TP53*, гаплотип TT*rs11031002-rs11031005, лютеинизирующего гормона – T rs727428 *SHBG* и T rs1641549 *TP53*, прогестерона – гаплотип TG*rs148982377-rs34670419, а с более высокими уровнями прогестерона ассоциированы альтернативные аллели C rs148982377 *ZNF789* и T rs34670419 *ZKSCAN5*, фолликулостимулирующего гормона – A rs11031002 *FSHB* и C rs11031005 *FSHB*, гаплотип AC*rs11031002-rs11031005, тестостерона – гаплотип TG*rs148982377-rs34670419.

Обращает на себя внимание факт того, что полиморфные варианты C rs148982377 *ZNF789* и T rs34670419 *ZKSCAN5*, гаплотип СТ*rs148982377-rs34670419 одновременно связаны с низким уровнем тестостерона и высоким содержанием прогестерона, тогда как гаплотип TG*rs148982377-rs34670419 одновременно коррелирует с высокими концентрациями тестостерона и низкими – прогестерона у пациенток с ГЭ. Так же нами обнаружена связь аллеля T rs1641549 *TP53* с более низким уровнем как фолликулостимулирующего гормона, так и лютеинизирующего гормона.

В ранее проведенном исследовании этой же панели SNP у больных эндометриозом из этой же популяции (Центральное Черноземье РФ) Головченко И.О. показал, что генетическими маркерами уровня половых гормонов у женщин с эндометриозом являются rs148982377 *ZNF789* и rs34670419 *ZKSCAN5* (эстрадиол, тестостерон), rs117585797 *ANO2* (лютеинизирующий гормон), rs117145500 *CHD9* (прогестерон), rs1641549 *TP53* (пролактин) [31]. Следует отметить, «совпадение» наших данных с результатами, полученными Головченко И.О., лишь по вовлеченности полиморфизмов T>C rs148982377 *ZNF789* и G>T rs34670419 *ZKSCAN5* в формирование уровня тестостерона. Остальные

генетические детерминанты, маркирующие уровень отдельных половых гормонов у больных ГЭ (наши данные) и больных эндометриозом (данные Головченко И.О. [31]) отличаются. При этом наши результаты и данные Головченко И.О. «совпадают» не только по факту наличия ассоциаций этих полиморфизмов с содержанием тестостерона у больных женщин (ГЭ – наши данные и эндометриоз – данные Головченко И.О. [31]), но и что более важно – по направленности выявленных ассоциаций. Согласно наших данных полиморфные варианты С rs148982377 *ZNF789* и Т rs34670419 *ZKSCAN5*, гаплотип СТ*rs148982377-rs34670419 связаны с низким уровнем тестостерона, а гаплотип ТG*rs148982377-rs34670419 – с высокой концентрацией тестостерона у больных ГЭ; по материалам работы, проведенной Головченко И.О., гаплотип ТG rs148982377 *ZNF789* и rs34670419 *ZKSCAN5* ассоциирован с более высокой концентрацией тестостерона в сыворотке крови женщин, имеющих эндометриоз ($\beta=0,492$) [31]. Так же среди больных эндометриозом, как показано в работе Пономаревой Т.А. [32], уровень тестостерона маркируется полиморфным локусом rs440837 *ZBTB10* (аллель G, $\beta=-0,322$ – $-0,215$), являющегося GWAS значимым для содержания SHBG [21]. Дополнительно мы обнаружили связь полиморфных вариантов С rs148982377 *ZNF789* и Т rs34670419 *ZKSCAN5*, гаплотипа СТ*rs148982377-rs34670419 с высоким содержанием прогестерона, а гаплотипа ТG*rs148982377-rs34670419 - с низким уровнем прогестерона у пациенток с ГЭ.

Так же, в ранее выполненном полно геномном исследовании Ruth K.S. et al. [17] на выборке из 2913 индивидов (90% из которых были женщины) из когорты Twins UK показана связь rs34670419 *ZKSCAN5* с уровнем прогестерона (согласуется с полученными нами данными), при этом аллель Т rs34670419 был ассоциирован с низким уровнем этого гормона ($\beta=-0,55$), а референсный для него аллель G rs34670419

- с высоким уровнем прогестерона ($\beta=0,55$) [17]. Отличия в направленности ассоциаций отдельных аллельных вариантов SNP G>T rs34670419 *ZKSCAN5* с концентрацией прогестерона между нашими данными и данными Ruth K.S. et al. (по нашим данным аллель Т rs34670419 *ZKSCAN5* связан с высоким уровнем прогестерона, а по данным Ruth K.S. et al. данный аллель ассоциирован с низким уровнем прогестерона [17]) могут быть связаны с тем, что в работе Ruth K.S. et al. изучалась выборка относительно здоровых индивидов [17], тогда как в нашем исследовании рассмотрена когорта женщин с ГЭ (преимущественно имели различные сочетания доброкачественных пролиферативных заболеваний матки). Кроме этого, как отмечается в работе Ruth K.S. et al., они не выявили связи одного из локусов, который так же был ассоциирован с уровнем прогестерона – rs112295236, с различными признаками/заболеваниями для механизмов развития которых важен данный гормон – возраст менархе, возраст менопаузы, ИМТ, рост, вес новорожденного, эндометриоз, и др. [17].

Нами установлено, что ГЭ-значимые полиморфизмы – Т>А rs11031002 *FSHB* и Т>С rs11031005 *FSHB*, ассоциированы с уровнем фолликулостимулирующего гормона у женщин с ГЭ: маркерами низкой концентрации FSH у больных является гаплотип ТТ*rs11031002-rs11031005, тогда как минорные аллельные варианты этих локусов - А rs11031002 *FSHB* и С rs11031005 *FSHB*, и гаплотип АС*rs11031002-rs11031005 коррелируют с высоким уровнем FSH больных. Полученные нами данные отличаются от результатов ранее выполненных полно-геномных исследования Ruth K.S. et al. [17] и Gudjonsson A. et al. [24], в которых аллель А rs11031002 *FSHB* был ассоциирован с высоким уровнем LH [17] и низким содержанием FSHB [24], а аллель С rs11031005 *FSHB* был связан с пониженной концентрацией FSH [17]. Следует отметить, что полиморфизм rs11031002 *FSHB* как показано в других полно-геномных

исследованиях, имеет важное значение в регуляции уровня таких половых гормонов в организме (и в том числе женском организме) как общий и биодоступный тестостерон [20,25,26], соотношение тестостерон/SHBG (FAI) [26]. Различия наших результатов с данными Ruth K.S. et al. [17] и Gudjonsson A. et al. [24] по характеру направленности ассоциаций отдельных аллелей могут быть связаны с тем, что в вышеуказанных полно-геномных исследованиях изучались выборки относительно здоровых индивидуумов, тогда как в нашем исследовании рассмотрена группа пациенток с ГЭ (преимущественно имели различные сочетания доброкачественных пролиферативных заболеваний матки).

Литературные материалы так же содержат данные, в которых отмечаются расхождения в оценках характера ассоциаций отдельных SNP (и в том числе расположенных в регионе гена *FSHB*) с содержанием определенных гормонов [33]. Один из таких «примеров» расхождений в оценке направленности фенотипического эффекта гормон-значимого SNP - rs11031006 *FSHB*, приведен в обзорной работе McGrath et al. [33]. Авторы отмечают, что rs11031006, находящийся внутри энхансера гена *FSHB* (данный участок генома является зоной открытого хроматина в гонадотропных клетках гипофиза [34]), определяет повышенную экспрессию *FSHB in vitro*: минорный аллель А этого локуса способствует «лучшему» связыванию стероидогенного фактора 1 (SF1, является активатором транскрипции значительного количества генов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [35]) [34]. При этом ассоциация минорного аллеля этого локуса с повышенной экспрессией *FSHB* была неожиданной, поскольку этот SNP по данным другого исследования, в котором рассматривались генетические факторы развития поликистоза яичников, был связан с более низкими концентрациями циркулирующего FSH [36]. Авторы отмечают, что необходимы дальнейшие

исследования, чтобы «устранить» эти различия и определить однозначно направленность фенотипических эффектов гормон-значимых локусов [33].

Заключение. Полученные в работе данные позволяют сделать вывод о том, что с уровнем половых гормонов у пациенток с ГЭ ассоциированы следующие GWAS-значимые локусы: C>G rs112295236 *SLC22A10* (эстрадиол), T>C rs148982377 *ZNF789* и G>T rs34670419 *ZKSCAN5* (тестостерон и прогестерон), T>A rs11031002 *FSHB* и T>C rs11031005 *FSHB* (фолликулостимулирующий гормон), C>T rs727428 *SHBG* (лютеинизирующий гормон), C>T rs1641549 *TP53* (фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны).

Информация о финансировании

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-00034, <https://rscf.ru/project/25-25-00034/>.

Financial support

The research was supported by the Russian Science Foundation grant No. 25-25-00034, <https://rscf.ru/project/25-25-00034/>.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The author has no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Cree IA, White VA, Indave BI, et al. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. *Histopathology*. 2020;76(1):151-156. DOI: <https://doi.org/10.1111/his.13977>
2. Клинические рекомендации. Гиперплазия эндометрия [Электронный ресурс]. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021 [дата обращения 20.01.2024]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/646_1
3. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, et al. Candidate genes for age at menarche are associated with endometrial hyperplasia. *Gene*. 2020;757:144933. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144933>

4. Petersdorf K, Groettrup-Wolfers E, Overton PM, et al. Endometrial hyperplasia in premenopausal women: A systematic review of incidence, prevalence, and risk factors. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2022;271:158-171. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.02.015>
5. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2009;200(6):678.e1-678.e6786. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.02.032>
6. Lacey JV, Ioffe OB, Ronnett BM, et al. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. *British Journal of Cancer*. 2008;98:45-53. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604102>
7. Sanderson PA, Critchley HOD, Williams ARW, et al. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Human Reproduction Update*. 2017;23(2):232-254. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw042>
8. Демакова Н.А. Молекулярно-генетические характеристики пациенток с гиперплазией и полипами эндометрия. Научный результат. Медицина и фармация. 2018;4(2):26-39. DOI: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4>
9. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносоев МИ. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, факторы риска, полиморфизм генов – кандидатов. *Акушерство и гинекология*. 2019;1:13-18. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.1.13-18>
10. Свиридова НИ, Ткаченко ЛВ, Яхонтова МА, и др. Гиперпластические процессы эндометрия: современные подходы к диагностике и лечению. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(1):83-95. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.464>
11. Протасова АЭ, Адамян ЛВ, Собивчак МС, и др. Эндометриальная гиперплазия: современные концепции этиопатогенеза. *Проблемы репродукции*. 2023;29(4):75-80. DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20232904175>
12. Думановская МР, Чернуха ГЕ, Табеева ГИ, и др. Гиперплазия эндометрия: поиск оптимальных решений и стратегий. *Акушерство и гинекология*. 2021;4:23-31. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.23-31>
13. Ponomarenko MS, Reshetnikov EA, Churnosova MM, et al. Comorbidity and syntropy of benign proliferative diseases of the female reproductive system: non-genetic, genetic, and epigenetic factors (review). *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(4):544-556. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-9>
14. Подзолкова НМ, Коренная ВВ. Современные представления об этиологии, патогенезе и принципах лечения гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2021;8:192-199. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.8.192-199>
15. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2022;306(2):407-421. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06380-5>
16. Alsudairi HN, Alrasheed AT, Dvornyk V. Estrogens and uterine fibroids: an integrated view. *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(2):156-163. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-6>
17. Ruth KS, Beaumont RN, Tyrrell J, et al. Genetic evidence that lower circulating FSH levels lengthen menstrual cycle, increase age at menopause and impact female reproductive health. *Human Reproduction*. 2016;31(2):473-481. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dev318>
18. Prescott J, Thompson DJ, Kraft P, et al. Genome-wide association study of circulating estradiol, testosterone, and sex hormone-binding globulin in postmenopausal women. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e37815. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037815>
19. Wood AR, Perry JRB, Tanaka T, et al. Imputation of variants from the 1000 Genomes Project modestly improves known associations and can identify low-frequency variant-phenotype associations undetected by HapMap based imputation. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e64343. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064343>
20. Ruth KS, Day FR, Tyrrell J, et al. Using human genetics to understand the disease impacts of testosterone in men and women. *Nature Medicine*. 2020;26(2):252-258. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0751-5>
21. Harrison S, Davies NM, Howe LD, et al. Testosterone and socioeconomic position: Mendelian randomization in 306,248 men and women in UK Biobank. *Science Advances*. 2021;7(31):eabf8257. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abf8257>
22. Chen Y, Lu T, Pettersson-Kymmer U, et al. Genomic atlas of the plasma metabolome prioritizes metabolites implicated in human

diseases. *Nature Genetics*. 2023;55(1):44-53. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01270-1>

23. Hysi PG, Mangino M, Christofidou P, et al. Metabolome Genome-Wide Association Study Identifies 74 Novel Genomic Regions Influencing Plasma Metabolites Levels. *Metabolites*. 2022;12(1):61. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo12010061>

24. Gudjonsson A, Gudmundsdottir V, Axelsson GT, et al. A genome-wide association study of serum proteins reveals shared loci with common diseases. *Nature Communications*. 2022;13:480. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27850-z>

25. Haas CB, Hsu L, Lampe JW, Wernli KJ, Lindström S. Cross-ancestry Genome-wide Association Studies of Sex Hormone Concentrations in Pre- and Postmenopausal Women. *Endocrinology*. 2022;163(4):bqac020. DOI: <https://doi.org/10.1210/endocr/bqac020>

26. Leinonen JT, Mars N, Lehtonen LE, et al. Genetic analyses implicate complex links between adult testosterone levels and health and disease. *Communications Medicine*. 2023;3:4. DOI: <https://doi.org/10.1038/s43856-022-00226-0>

27. Thareja G, Belkadi A, Arnold M, et al. Differences and commonalities in the genetic architecture of protein quantitative trait loci in European and Arab populations. *Human Molecular Genetics*. 2023;32(6):907-916. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac243>

28. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Altuchova O, et al. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women. *Gene*. 2019;686:228-236. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.042>

29. Che R, Jack JR, Motsinger-Reif AA, et al. An adaptive permutation approach for genome-wide association study: evaluation and recommendations for use. *BioData Mining*. 2014;7:9. DOI: <https://doi.org/10.1186/1756-0381-7-9>

30. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносов МИ. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2019;4:66-72. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>

31. Головченко ИО. Генетические детерминанты уровня половых гормонов у больных эндометриозом. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2023;9(1):5-21. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1>

32. Пономарева ТА. Генетические варианты глобулина, связывающего половые

гормоны, и гормональный профиль больных генитальным эндометриозом. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2025;11(1):75-90. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2025-11-1-0-4>

33. McGrath IM, Mortlock S, Montgomery GW. Genetic Regulation of Physiological Reproductive Lifespan and Female Fertility. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(5):2556. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22052556>

34. Bohaczuk SC, Thackray VG, Shen J, et al. *FSHB* Transcription is Regulated by a Novel 5' Distal Enhancer With a Fertility-Associated Single Nucleotide Polymorphism. *Endocrinology*. 2021;162(1):bqaa181. DOI: <https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa181>

35. Jameson JL. Of Mice and Men: The Tale of Steroidogenic Factor-1. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(12):5927-5929. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2047>

36. Day FR, Hinds DA, Tung JY, et al. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. *Nature Communications*. 2015;6:8464. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms9464>

References

1. Cree IA, White VA, Indave BI, et al. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. *Histopathology*. 2020;76(1):151-156. DOI: <https://doi.org/10.1111/his.13977>

2. Clinical guidelines. Endometrial hyperplasia [Internet]. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2021 [cited 2024 Jan 20]. Russian. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/646_1

3. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, et al. Candidate genes for age at menarche are associated with endometrial hyperplasia. *Gene*. 2020;757:144933. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144933>

4. Petersdorf K, Groettrup-Wolfers E, Overton PM, et al. Endometrial hyperplasia in premenopausal women: A systematic review of incidence, prevalence, and risk factors. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2022;271:158-171. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.02.015>

5. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.

- 2009;200(6):678.e1-678.e6786. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.02.032>
6. Lacey JV, Ioffe OB, Ronnett BM, et al. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. *British Journal of Cancer*. 2008;98:45-53. DOI:
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604102>
7. Sanderson PA, Critchley HOD, Williams ARW, et al. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Human Reproduction Update*. 2017;23(2):232-254. DOI:
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmw042>
8. Demakova NA. Molecular and genetic characteristics of patients with hyperplasia and endometrial polyps. *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2018;4(2):26-39. Russian. DOI:
<https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4>
9. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Endometrial hyperplastic processes: etiopathogenesis, risk factors, polymorphism of candidate genes. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;1:13-18. Russian. DOI:
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.1.13-18>
10. Sviridova NI, Tkachenko LV, Yakhontova MA, et al. Endometrial hyperplastic processes: modern approaches to diagnosis and treatment. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(1):83-95. Russian. DOI:
<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.464>
11. Protasova AE, Adamyan LV, Sobivchak MS, et al. Endometrial hyperplasia: modern concepts of etiopathogenesis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2023;29(4):75-80. Russian. DOI:
<https://doi.org/10.17116/repro20232904175>
12. Dumanovskaya MR, Chernukha GE, Tabeeva GI, et al. Endometrial hyperplasia: search for optimal solutions and strategies. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;4:23-31. Russian. DOI:
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.23-31>
13. Ponomarenko MS, Reshetnikov EA, Churnosova MM, et al. Comorbidity and syntropy of benign proliferative diseases of the female reproductive system: non-genetic, genetic, and epigenetic factors (review). *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(4):544-556. DOI:
<https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-9>
14. Podzolkova NM, Korennaya VV. Modern ideas about the etiology, thogenesis and principles of treatment of endometrial hyperplasia. *Obstetrics and gynecology*. 2021;8:192-199. Russian. DOI:
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.8.192-199>
15. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2022;306(2):407-421. DOI:
<https://doi.org/10.1007/s00404-021-06380-5>
16. Alsudairi HN, Alrasheed AT, Dvornyk V. Estrogens and uterine fibroids: an integrated view. *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(2):156-163. DOI:
<https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-6>
17. Ruth KS, Beaumont RN, Tyrrell J, et al. Genetic evidence that lower circulating FSH levels lengthen menstrual cycle, increase age at menopause and impact female reproductive health. *Human Reproduction*. 2016;31(2):473-481. DOI:
<https://doi.org/10.1093/humrep/dev318>
18. Prescott J, Thompson DJ, Kraft P, et al. Genome-wide association study of circulating estradiol, testosterone, and sex hormone-binding globulin in postmenopausal women. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e37815. DOI:
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037815>
19. Wood AR, Perry JRB, Tanaka T, et al. Imputation of variants from the 1000 Genomes Project modestly improves known associations and can identify low-frequency variant-phenotype associations undetected by HapMap based imputation. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e64343. DOI:
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064343>
20. Ruth KS, Day FR, Tyrrell J, et al. Using human genetics to understand the disease impacts of testosterone in men and women. *Nature Medicine*. 2020;26(2):252-258. DOI:
<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0751-5>
21. Harrison S, Davies NM, Howe LD, et al. Testosterone and socioeconomic position: Mendelian randomization in 306,248 men and women in UK Biobank. *Science Advances*. 2021;7(31):eabf8257. DOI:
<https://doi.org/10.1126/sciadv.abf8257>
22. Chen Y, Lu T, Pettersson-Kymmer U, et al. Genomic atlas of the plasma metabolome prioritizes metabolites implicated in human diseases. *Nature Genetics*. 2023;55(1):44-53. DOI:
<https://doi.org/10.1038/s41588-022-01270-1>
23. Hysi PG, Mangino M, Christofidou P, et al. Metabolome Genome-Wide Association Study Identifies 74 Novel Genomic Regions Influencing Plasma Metabolites Levels. *Metabolites*. 2022;12(1):61. DOI:
<https://doi.org/10.3390/metabo12010061>

24. Gudjonsson A, Gudmundsdottir V, Axelsson GT, et al. A genome-wide association study of serum proteins reveals shared loci with common diseases. *Nature Communications*. 2022;13:480. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27850-z>
25. Haas CB, Hsu L, Lampe JW, Wernli KJ, Lindström S. Cross-ancestry Genome-wide Association Studies of Sex Hormone Concentrations in Pre- and Postmenopausal Women. *Endocrinology*. 2022;163(4):bqac020. DOI: <https://doi.org/10.1210/endocr/bqac020>
26. Leinonen JT, Mars N, Lehtonen LE, et al. Genetic analyses implicate complex links between adult testosterone levels and health and disease. *Communications Medicine*. 2023;3:4. DOI: <https://doi.org/10.1038/s43856-022-00226-0>
27. Thareja G, Belkadi A, Arnold M, et al. Differences and commonalities in the genetic architecture of protein quantitative trait loci in European and Arab populations. *Human Molecular Genetics*. 2023;32(6):907-916. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac243>
28. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Altuchova O, et al. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women. *Gene*. 2019;686:228-236. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.042>
29. Che R, Jack JR, Motsinger-Reif AA, et al. An adaptive permutation approach for genome-wide association study: evaluation and recommendations for use. *BioData Mining*. 2014;7:9. DOI: <https://doi.org/10.1186/1756-0381-7-9>
30. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Association of ESR2 rs4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;4:66-72. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>
31. Golovchenko IO. Genetic determinants of sex hormone levels in endometriosis patients. *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(1):5-21. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1>
32. Ponomareva TA. Genetic variants of sex hormone-binding globulin and hormonal profile in patients with genital endometriosis. *Research Results in Biomedicine*. 2025; 11(1):75-90. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2025-11-1-0-4>
33. McGrath IM, Mortlock S, Montgomery GW. Genetic Regulation of Physiological Reproductive Lifespan and Female Fertility. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(5):2556. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22052556>
34. Bohaczuk SC, Thackray VG, Shen J, et al. *FSHB* Transcription is Regulated by a Novel 5' Distal Enhancer With a Fertility-Associated Single Nucleotide Polymorphism. *Endocrinology*. 2021;162(1):bqaa181. DOI: <https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa181>
35. Jameson JL. Of Mice and Men: The Tale of Steroidogenic Factor-1. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(12):5927-5929. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2047>
36. Day FR, Hinds DA, Tung JY, et al. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. *Nature Communications*. 2015;6:8464. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms9464>

Статья поступила в редакцию 12 января 2025 г.
Поступила после доработки 19 февраля 2025 г.
Принята к печати 27 февраля 2025 г.

Received 12 January 2025
Revised 19 February 2025
Accepted 27 February 2025

Информация об авторе

Владимир Иванович Чурносов, аспирант по научной специальности 1.5.7 – Генетика ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: vladimirchurnosov@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8519-4594>.

Information about the author

Vladimir I. Churnosov, Post-graduate Student in Scientific Specialty 1.5.7 – Genetics, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: vladimirchurnosov@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8519-4594>.