

©Коллектив авторов, 2021

О.Б. АЛТУХОВА¹, В.Е. РАДЗИНСКИЙ², И.С. ПОЛЯКОВА¹, С.С. СИРОТИНА¹, М.И. ЧУРНОСОВ¹**РОЛЬ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА В РАЗВИТИИ МИОМЫ МАТКИ**¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Министерства образования и науки Российской Федерации, Белгород, Россия

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Министерства образования и науки Российской Федерации, Москва, Россия

Цель: Изучить связь между полиморфными вариантами генов фолатного цикла и миомой матки.**Материалы и методы:** Обследовано 977 женщин – 188 женщин с изолированной миомой матки и 789 женщин контрольной группы. Для исследования отобраны пять полиморфных локусов генов фолатного цикла: MTRR с.66A>G rs1801394, SHMT1 с.1420C>T rs1979277, TYMS с.*19C>T rs699517, TYMS с.*89A>G rs2790, MTR с.2756A>G rs180508. Исследование осуществлялось с помощью полимеразной цепной реакции на термоциклере CFX-96 Real-TimeSystem.**Результаты:** Выявлены ассоциации молекулярно-генетических маркеров SHMT1 с.1420C>T rs1979277, TYMS с.*19C>T rs699517, TYMS с.*89A>G rs2790, MTR с.2756A>G rs180508 с формированием изолированной миомы матки. Частота встречаемости аллеля С гена rs1979277 SHMT1 у больных с миомой матки выше (70,92%) в сравнении с контрольной группой (ОШ=1,30; p=0,04). Фактором риска развития изолированной миомы матки является комбинация генотипа TT rs1979277 SHMT1 и аллеля G rs180508 MTR (ОШ=0,29; p=0,01), а также комбинация генотипа CC rs1979277 SHMT1 и аллеля C rs699517 TYMS (ОШ=1,41; p=0,02). Сочетание генотипа TT rs1979277 SHMT1 и аллеля G rs2790 TYMS является протективным фактором развития изолированной миомы матки (ОШ=0,26; p=0,03).**Заключение:** Полиморфные локусы генов SHMT1 с.1420C>T rs1979277, TYMS с.*19C>T rs699517, TYMS с.*89A>G rs2790, MTR с.2756A>G rs180508 ассоциированы с развитием изолированной миомы матки.**Ключевые слова:** миома матки, полиморфизм, гены фолатного цикла.**Вклад авторов:** Радзинский В.Е., Чурносков М.И., Алтухова О.Б. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Алтухова О.Б., Чурносков М.И., Сиротина С.С. – сбор и обработка материала; Полякова И.С. – написание текста.**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов.**Финансирование:** Работа выполнена без спонсорской поддержки.**Согласие пациентов на публикацию:** Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.**Обмен исследовательскими данными:** Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.Для цитирования: Алтухова О.Б., Радзинский В.Е., Полякова И.С., Сиротина С.С., Чурносков М.И. Роль генов фолатного цикла в развитии миомы матки. Акушерство и гинекология. 2021; 12: 96-101 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.12.96-101>

©A group of authors, 2021

O.B. ALTUKHOVA¹, V.E. RADZINSKY², I.S. POLYAKOVA¹, S.S. SIROTINA¹, M.I. CHURNOSOV¹**THE ROLE OF THE FOLATE CYCLE GENES
IN DEVELOPMENT OF UTERINE FIBROIDS**¹Belgorod State National Research University, Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Belgorod, Russia²Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University),

Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Moscow, Russia

Aim: To study association between polymorphic variants of the folate cycle genes and uterine fibroids.**Materials and methods:** 977 women were examined. Among them, 188 women had uterine fibroids alone, and 789 were included in the control group. Five polymorphic loci of the folate cycle genes were selected for the study: MTRR с.66A>G rs1801394, SHMT1 с.1420C>T rs1979277, TYMS с.*19C>T rs699517, TYMS с.*89A>G rs2790, MTR с.2756A>G rs180508. The study was carried out using Thermal Cycler CFX96 Real-Time System for polymerase chain reaction.**Results:** Associations between molecular and genetic markers in genes SHMT1 с.1420C>T rs1979277, TYMS с.*19C>T rs699517, TYMS с.*89A>G rs2790, MTR с.2756A>G rs180508 and formation of uterine fibroids alone were detected. The frequency of SHMT1 rs1979277 C allele in patients with uterine fibroids was higher (70.92%) versus the control group (OR=1.30, p=0.04). Risk factor for development of uterine fibroids alone was combination of SHMT1 rs1979277 TT genotype and MTR rs180508 G allele (OR=0.29, p=0.01), as well as the combination of SHMT1 rs1979277 CC genotype and of TYMS rs699517 C allele (OR=1.41, p=0.02). The combination of SHMT1 rs1979277 TT genotype and TYMS rs2790 G allele was a protective factor for development of uterine fibroids alone (OR=0.26, p=0.03).

Conclusion: Polymorphic loci of the folate cycle genes *SHMT1* c.1420C>T rs1979277, *TYMS* c.*19C>T rs699517, *TYMS* c.*89A>G rs2790, *MTR* c.2756A>G rs180508 are associated with development of uterine fibroids alone.

Keywords: uterine fibroids, polymorphism, the folate cycle genes.

Author's contributions: Radzinsky V.E., Churnosov M.I., Altukhova O.B. – the concept and design of the study, editing the article; Altukhova O.B., Churnosov M.I., Sirotina S.S. – material collection and processing; Polyakova I.S. – writing the article.

Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.

Funding: The study was carried out without any sponsorship.

Patients' Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.

Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Altukhova O.B., Radzinsky V.E., Polyakova I.S., Sirotina S.S., Churnosov M.I. The role of the folate cycle genes in development of uterine fibroids. *Akusherstvo i Gynecologia/Obstetrics and Gynecology*. 2021; 12: 96-101 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.12.96-101>

Миома матки – доброкачественное новообразование, возникающее в мышечном слое матки. У женщин репродуктивного возраста миома матки диагностируется с частотой 25–30% [1, 2]. В основном для лечения миомы матки применяются хирургические методы [3, 4], что связано со значительными экономическими затратами на медицинское обслуживание женщин репродуктивного возраста.

Механизмам развития пролиферативных заболеваний матки посвящено много исследований [5, 6]. В литературе имеются данные о генетических факторах развития данного заболевания, но они еще не до конца изучены [7–9]. Гены фолатного цикла могут быть ассоциированы с возникновением миомы матки. Это может быть связано со снижением активности ферментов фолатного цикла, что ведет к нарушению метаболизма фолиевой кислоты и повышению содержания гомоцистеина, обладающего самостоятельным мутагенным и прооксидантным действием [10, 11]. Кроме того, при гипергомоцистеинемии снижается синтез простаглицина и усиливается пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки [12–14], что может повышать риск развития миомы матки.

Цель исследования: изучить связь между полиморфными вариантами генов фолатного цикла и миомой матки.

Материалы и методы

В исследование включены женщины с изолированной миомой матки ($n=188$) и женщины контрольной группы ($n=789$), являющиеся русскими жительницами Центрально-Черноземного региона России, не имеющими родственных связей.

Исследуемые группы сформированы на базе отделения гинекологии ОГБУЗ БОКБ Святителя Иоасафа. Критерием включения в группу больных являлось наличие изолированной миомы матки, верифицированной эхографическими и гистероскопическими методами с последующим гистологическим исследованием полученного материала. Выборка контроля формировалась из женщин без пролиферативных заболеваний матки, проходивших диспансеризацию в клинко-диагностическом отделении Перинатального центра. Все участницы исследования подписали согласие на обработку дан-

ных. Работа выполнена под контролем Этического комитета медицинского института НИУ БелГУ.

Материалом для исследования являлась геномная ДНК, выделенная стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции из лейкоцитов периферической крови. Проводилось генотипирование пяти полиморфных локусов генов фолатного цикла: *MTR* c.66A>G rs1801394, *SHMT1* c.1420C>T rs1979277, *TYMS* c.*19C>T rs699517, *TYMS* c.*89A>G rs2790, *MTR* c.2756A>G rs180508. Согласно данным работы [15], эти полиморфизмы имеют значимый регуляторный потенциал.

Анализ полиморфных локусов генов фолатного цикла проведен методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием олигонуклеотидных праймеров и зондов, синтезированных ООО «Синтол» (Россия) [16].

Статистический анализ

Проведена оценка распределения аллелей и генотипов полиморфных локусов в сравниваемых группах.

Распределение частот аллелей и генотипов в исследуемых выборках оценивали с помощью таблиц сопряженности 2×2 с использованием критерия χ^2 с учетом поправки Йейтса на непрерывность. Для выявления ассоциаций аллельных вариантов с формированием миомы матки использовали показатель отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (95% ДИ). Статистическую обработку данных производили в программе STATISTICA for Windows 10.0.

Анализ ассоциаций сочетаний аллелей и генотипов исследуемых полиморфных вариантов с развитием миомы матки проводили с помощью программы APSampler (<https://sourceforge.net/projects/apsampler/>), использующей метод Монте-Карло–Марковских цепей и байесовскую непараметрическую статистику [17, 18]. Для валидации найденных ассоциаций использовался пермутационный анализ (p_{perm}). За статистически значимый уровень принимали $p_{perm} < 0,05$.

Оценка влияния изученных полиморфных вариантов на уровень экспрессии генов проводилась *in silico* [19] с помощью базы данных программы GTExportal (<https://www.gtexportal.org/>). В исследование вошли результаты с $p < 8 \times 10^{-5}$, FDR $\leq 0,05$. О направленности связи аллельных вариантов

полиморфизма с уровнем транскрипции генов судили по коэффициенту линейной регрессии β , который характеризует изменение нормализованного показателя генной экспрессии на один полиморфный (альтернативный) генетический вариант [20].

Регуляторные эффекты полиморфных локусов выявляли по данным программы SNPinfo (<https://pinfo.niehs.nih.gov/>).

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов в исследуемых выборках представлен в таблицах 1 и 2. Распределение частот аллелей и генотипов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга для всех изученных полиморфных локусов (табл. 1, 2).

Анализ распределения аллелей и генотипов генов *SHMT1* с.1420C>T rs1979277, *MTRR* с.66A>G rs1801394, *MTR* с.2756A>G rs180508, *TYMS* с.*19C>T rs699517, *TYMS* с.*89A>G rs2790 выявил различия в частоте встречаемости аллеля С локуса rs1979277 *SHMT1* между больными с миомой матки (261/368, 70,92%) и контрольной группой (970/1490; 65,11%; $\chi^2=4,21$; $p=0,04$; ОШ=1,30; 95% ДИ 1,01–1,69).

Между другими исследуемыми генами фолатного цикла в сравниваемых группах значимых различий не выявлено ($p>0,05$).

Анализ носительства сочетаний аллелей и генотипов исследуемых локусов выявил низкую встречаемость сочетания генотипа ТТ rs1979277 *SHMT1* и аллеля G rs180508 *MTR* среди пациенток с миомой матки (3/176; 1,71%) в сравнении с контрольной группой (40/721; 5,54%; $p=0,01$; ОШ=0,29; 95% ДИ 0,09–0,96).

Выявлено, что среди пациенток с миомой матки частота комбинации генотипа СС rs1979277 *SHMT1* и аллеля С rs699517 *TYMS* (90/184; 48,91%) значимо выше по сравнению с группой контроля (294/730; 40,27%; $p=0,02$; ОШ=1,41; 95% ДИ 1,02–1,96).

Наряду с этим сочетание генотипа ТТ rs1979277 *SHMT1* и аллеля G rs2790 *TYMS* встречается в 3,7 раза реже у женщин с миомой матки (2/183; 1,09%) по сравнению с контрольной группой (30/742; 4,04%) и является протективным фактором развития изолированной миомы матки ($p=0,03$; ОШ=0,26; 95% ДИ 0,06–1,10).

С использованием онлайн-программы GTExportal (<http://www.gtexportal.org/>) выявлены три полиморфизма, связанные ($p<8\times 10^{-5}$; $FDR\leq 0,05$) с уровнем экспрессии mRNA (cis-eQTL) четырех генов в разных органах.

Установлено, что полиморфный вариант А rs1801394 гена *MTRR* ассоциирован с низким уровнем экспрессии гена *MTRR* в яичниках ($\beta=-0,42$; $FDR\leq 0,05$), щитовидной железе ($\beta=-0,13$; $FDR\leq 0,05$), фибробластах ($\beta=0,26$; $FDR\leq 0,05$), базальных ганглиях головного мозга ($\beta=-0,47$; $FDR\leq 0,05$), подкожной жировой клетчатке ($\beta=-0,16$; $FDR\leq 0,05$).

Полиморфный вариант Т rs699517 гена *TYMS* ассоциирован с высоким уровнем экспрессии гена *RP11-806L2.6* в фибробластах ($\beta=0,23$; $FDR\leq 0,05$), щитовидной железе ($\beta=0,38$; $FDR\leq 0,05$), надпочечниках ($\beta=0,38$; $FDR\leq 0,05$), гена *ENOSF1* в фибробластах ($\beta=0,24$; $FDR\leq 0,05$) и низким уровнем транскрипции гена *ENOSF1* в скелетной мускулатуре ($\beta=-0,40$; $FDR\leq 0,05$), гена *TYMS* в яичниках ($\beta=-0,28$; $FDR\leq 0,05$).

Таблица 1. Распределение аллелей полиморфных генов фолатного цикла у женщин с миомой матки и в контрольной выборке

Локус	Аллели	Больные (n=188) абс. (%)	Контроль (n=789) абс. (%)	p
<i>SHMT1</i> с.1420C>T	n	368 (100)	1490 (100)	0,04
	C	261 (70,92)	970 (65,11)	
	T	107 (29,08)	520 (34,90)	
<i>MTRR</i> с.66A>G	n	366 (100)	1572 (100)	1,00
	A	156 (42,62)	700 (44,53)	
	G	210 (57,38)	872 (55,47)	
<i>MTR</i> с.2756A>G	n	360 (100)	1518 (100)	0,82
	G	82 (22,78)	345 (22,73)	
	A	278 (77,22)	1173 (77,27)	
<i>TYMS</i> с.*89A>G	n	374 (100)	1572 (100)	0,45
	A	313 (83,69)	1287 (81,87)	
	G	61 (16,31)	285 (18,13)	
<i>TYMS</i> с.*19C>T rs699517	n	376 (100)	1534 (100)	0,46
	C	277 (73,67)	1098 (71,58)	
	T	99 (26,33)	436 (28,42)	

Полиморфный вариант G гена rs2790 *TYMS* ассоциирован с высоким уровнем экспрессии гена *ENOSF1* в фибробластах ($\beta=0,29$; $FDR \leq 0,05$) и надпочечниках ($\beta=0,43$; $FDR \leq 0,05$), гена *RP11-806L2.6* в щитовидной железе ($\beta=0,40$; $FDR \leq 0,05$) и низкой экспрессией гена *ENOSF1* в скелетной мускулатуре ($\beta=-0,49$; $FDR \leq 0,05$), щитовидной железе ($\beta=-0,90$; $FDR \leq 0,05$), влагалище ($\beta=-0,51$; $FDR \leq 0,05$), гена *TYMS* в яичниках ($\beta=-0,29$; $FDR \leq 0,05$).

Таким образом, данные базы GTEportal свидетельствуют о значимом влиянии изученных полиморфизмов на уровень экспрессии генов *MTRR*, *RP11-806L2.6*, *ENOSF1*, *TYMS* в органах женской репродуктивной системы (яичники и др.) и органах, принимающих непосредственное участие в регуляции их деятельности (щитовидная железа, надпочечники, подкожная жировая клетчатка и др.) и вовлеченных, соответственно, в патогенез миомы матки [21–24].

Полиморфный локус *MTRR* с.66A>G rs1801394 расположен в регионе энхансера экзонного сплайсинга (ESE) растворимого рецептора цитокина TNF α (spr55) (score=2,82). В базе данных SNPinfo регуляторный потенциал (RegPotential) локуса rs1801394 гена *MTRR* равен 0,25 (SNPinfo <https://manticore.niehs.nih.gov/>). Следует отметить, что показатель регуляторного потенциала характе-

ризует степень участия локуса в регуляции экспрессии гена. Выявленное нами *in silico* значение регуляторного потенциала для локуса rs1801394, равное 0,25, указывает на его значимую роль в регуляции транскрипционной активности гена *MTRR*.

Полиморфный локус *TYMS* с.*19C>T rs699517 участвует в синтезе микро-РНК hsa-miR-151-3p (Score=144, Energy=-18,84), hsa-miR-28-5p (Score=165, Energy=-18,04), hsa-miR-338-5p (Score=156, Energy=-17,16), hsa-miR-498 (Score=141, Energy=-18,51), hsa-miR-548a-3p (Score=141, Energy=-15,15), hsa-miR-708 (Score=156, Energy=-17,16), hsa-miR-548e (Score=140, Energy=-12,36). Регуляторный потенциал изучаемого полиморфизма гена *TYMS* с.*19C>T rs699517 равен 0,12.

Полиморфный локус *TYMS* с.*89A>G rs2790 участвует в синтезе микро-РНК hsa-miR-1248 (Score=151, Energy=-13,54), hsa-miR-192 (Score=140, Energy=-9,42), hsa-miR-215 (Score=140, Energy=-9,70), hsa-miR-515-3p (Score=143, Energy=-21,97). Регуляторный потенциал данного полиморфизма гена *TYMS* с.*89A>G rs2790 равен 0,20.

В ходе нашего исследования было установлено, что комбинации полиморфных вариантов генов фолатного цикла связаны с формированием миомы

Таблица 2. Распределение генотипов полиморфных генов фолатного цикла у женщин с миомой матки и в контрольной группе

Локус	Генотип	Больные (n=193) абс. (%)	Контроль (n=789) абс. (%)	p
<i>SHMT1</i> с.1420C>T	n	184 (100)	745 (100)	
	CC	94 (51,08)	325 (43,62)	0,08
	CT	73 (39,67)	320 (42,95)	0,47
	TT	17 (9,25)	100 (13,43)	0,16
<i>MTRR</i> с.66A>G	n	183 (100)	786 (100)	
	AA	27 (14,75)	153 (19,46)	0,17
	AG	102 (55,73)	394 (50,12)	0,20
	GG	54 (29,52)	239 (30,42)	0,88
<i>MTR</i> с.2756A>G	n	180 (100)	759 (100)	
	AA	108 (60,00)	458 (60,34)	1,00
	AG	62 (34,44)	257 (33,86)	0,95
	GG	10 (5,56)	44 (5,80)	1,00
<i>TYMS</i> с.*89A>G	n	187 (100)	786 (100)	
	AA	132 (70,58)	529 (67,30)	0,44
	AG	49 (26,20)	229 (29,13)	0,48
	GG	6 (3,22)	28 (3,57)	0,99
<i>TYMS</i> с.*19C>T rs699517	n	188 (100)	767 (100)	
	CC	104 (55,31)	397 (51,76)	0,43
	TC	69 (36,70)	304 (39,63)	0,51
	TT	15 (7,99)	66 (8,61)	0,90

матки. В литературе имеются данные об ассоциации аллеля G rs180508 *MTR* с высокой концентрацией гомоцистеина [25]. У женщин с быстро развивающейся миомой матки выявлено наличие полиморфных вариантов с.2756A>G rs180508 *MTR* и с.66A>G rs1801394 *MTRR*.

В литературе имеются сведения, подтверждающие ассоциации гена *SHMT1* с.1420C>T (rs1979277) с развитием изолированной миомы матки [26]. Данный полиморфный локус может нарушать работу фермента серингидроксиметилтрансферазы, продуктом которого будет выработка кофактора для тимилатсинтазы и глицина [27], что будет приводить к нарушению биосинтеза тимидилата и, как следствие, обуславливать развитие патологической пролиферации клеток [28]. В ряде исследований показаны взаимосвязи полиморфизма *SHMT1* с.1420C>T (rs1979277) с развитием синдрома задержки роста плода [29], неходжкинских злокачественных лимфом [30], рака прямой кишки [31].

Заключение

В результате проведенного исследования установлена значимая роль генов фолатного цикла *TYMS* с.*19C>T rs699517, *TYMS* с.*89A>G rs2790, *SHMT1* с.1420C>T rs1979277, *MTR* с.2756A>G rs180508, *MTRR* с.66A>G rs1801394 в формировании изолированной миомы матки. Аллель С гена rs1979277 *SHMT1* служит фактором риска развития миомы матки (ОШ=1,30). Также фактором риска развития миомы матки является сочетание генотипа СС rs1979277 *SHMT1* и аллеля С rs699517 *TYMS* (ОШ=1,41). Протективным фактором риска развития миомы матки является комбинация генотипа ТТ rs1979277 *SHMT1* и аллеля G rs2790 *TYMS* (ОШ=0,26).

Литература/References

1. Адамян Л.В., ред. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). Проект клинических рекомендаций по ведению больных. М.: Изд-во Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова; 2015. 92с. [Adamyan L.V., ed. Combined benign tumors and hyperplastic processes of the uterus (fibroids, adenomyosis, endometrial hyperplasia). Draft clinical guidelines for the management of patients. Adamyan L.V., Andreeva E.N., Apolikhina I.A., Balan V.E., Bezhenar V.F., Gevorkyan M.A. and others. M.: Publishing house of the Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology them. V.I. Kulakov; 2015. 92p. (in Russian)].
2. De La Cruz M.S., Buchanan E.M. Uterine fibroids: diagnosis and treatment. Am. Fam. Physician. 2017; 95(2): 100-17.
3. Giuliani E., As-Sanie S., Marsh E.E. Epidemiology and management of uterine fibroids. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2020; 149(1): 3-9. <https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13102>.
4. Stewar E.A., Cookson C.L., Gandolfo R.A., Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. BJOG. 2017; 124(10): 1501-12. <https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14640>.
5. McWilliams M.M., Chennathukuzhi V.M. Recent advances in uterine fibroid Etiology. Semin. Reprod. Med. 2017; 35(2): 181-9. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1599090>.
6. Pavone D., Clemenza S., Sorbi F., Fambrini M., Petraglia F. Epidemiology and risk factors of uterine fibroids. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2018; 46: 3-11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004>.
7. Churnosov M.I., Altuchova O.B., Demakova N.A., Batlutskaya I.V., Polonikov A.V. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes. Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci. 2014; 5(6):1344-7.
8. Пономаренко И.В., Чурносов М.И. Современные представления об этиопатогенезе и факторах риска лейомиомы матки. Акушерство и гинекология. 2018; 8: 27-32. [Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Current views on the etiopathogenesis and risk factors of uterine leiomyoma. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2018;8: 27-32. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8.27-32>.
9. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И. Полиморфные локусы гена LHCGR ассоциированы с развитием миомы матки. Акушерство и гинекология. 2018; 10: 86-91. [Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Polymorphic loci of the LHCGR gene are associated with the development of uterine leiomyoma. Obstetrics and Gynecology/Akusherstvo i ginekologiya. 2018; (10): 86-91. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>.
10. Иванов А.М., Гильманов А.Ж., Малютин Н.Н., Ховаева Я.Б., Ненашева О.Ю., Элькин Г.И., Соснин Д.Ю. Полиморфизм генов фолатного цикла как фактор риска формирования гипергомоцистеинемии. Анализ риска здоровью. 2020; 4: 137-46. [Ivanov A.V., Gilmanov A.J., Malyutina N.N., Novaeva Ya.B., Nenasheva O.Y., Elkin G.I., Sosnin D.Y. Polymorphism of folate cycle genes as a risk factor for the formation of hyperhomocysteinemia. Health risk analysis: 2020; 4: 137-46. (in Russian)].
11. Мальцев Д.В. Клинический полиморфизм генетического дефицита энзимов цикла фолевой кислоты. Украинський неврологічний журнал. 2016; 2: 7-16. [Maltsev D.V. Clinical polymorphism of genetic deficiency of enzymes of the folic acid cycle. Ukrainian Neurological Journal: 2016; 2:7-16.]
12. Суховольская М.А., Субботина Т.Н. Концентрация гомоцистеина в сыворотке крови спортсменов-разрядников с мутациями в генах MTHFR и MTR. Гематология и трансфузиология. 2012; 57(Приложение 3): 81. [Sukhovolskaya M.A., Subbotina T.N. The concentration of homocysteine in the blood serum of athletes-dischargers with mutations in the MTHFR and MTR genes. Hematology and Transfusiology: 2012; 57(Suppl 3): 81. (in Russian)].
13. Фетисова И.Н. Полиморфизм генов фолатного цикла и болезни человека. Вестник Ивановской медицинской академии. 2006; 11(1-2): 77-82. [Fetisova I.N. Polymorphism of folate cycle genes and human disease. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy: 2006; 11 (1-2): 77-82. (in Russian)].
14. Шмелева В.М. Гипергомоцистеинемия в патогенезе тромботических заболеваний. Трансфузиология. 2006; 1: 33-47. [Shmeleva V.M. Hyperhomocysteinemia in the pathogenesis of thrombotic diseases. Transfusiology. 2006; 1: 33-47. (in Russian)].
15. Krivoshei I.V., Altuchova O.B., Golovchenko O.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Genetic factors of hysteryomyoma. Res. J. Med. Sci. 2015; 9(4): 182-5. <https://dx.doi.org/10.3923/rjmsci.2015.182.185>.
16. Skibola C.F., Forrest C., Agana L., Hubbard A., Smith M.T., Bracci P.M., Holly E.A. Polymorphisms and haplotypes in folate-metabolizing genes and risk of non-Hodgkin lymphoma. Blood. 2004; 104(7): 2155-62. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2004-02-0557>.
17. Favorov A.V., Andreevski T.V., Sudomoina M.A., Favorova O.O., Parmigiani M.F. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. Genetics. 2005; 171(4): 2113-21. <https://dx.doi.org/10.1534/genetics.105.048090>.
18. Lvovs D., Favorova O.O., Favorov A.V. A polygenic approach to the study of polygenic diseases. Acta Nat. 2012; 4(3): 59-71.
19. Пономаренко И.В., Решетников Е.А., Полоников А.В., Чурносов М.И. Полиморфный локус rs314276 гена LIN28B ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. Акушерство и гинекология. 2019; 2: 98-104. [Ponomarenko I.V., Reshetnikov E.A., Polonikov A.V., Churnosov M.I. The rs314276 polymorphic locus of the

- LIN28B gene is associated with the age of menarche in women in the Central Black Earth Region of Russia. *Obstetrics and Gynecology/Akusherstvo i ginekologiya*. 2019; 2: 98-104. (in Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>.
20. The GTEx Consortium. Genetic effects on gene expression across human tissues. *Nature*. 2017; 550: 204-13.
 21. Kim M.H., Park Y.R., Lim D.J., Yoon K.H., Kang M.I., Cha B.Y., Lee K.W., Son H.Y. The relationship between thyroid nodules and uterine fibroids. *Endocr. J.* 2010; 57(7): 615-21. <https://dx.doi.org/10.1507/endocrj.k10e-024>.
 22. Manta L., Suciu N., Toader O., Purcărea R.M., Constantin A., Popa F. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis. *J. Med. Life*: 2016; 9(1): 39-45.
 23. Alsudairi H.N., Alrasheed A.T., Dvornyk V. Estrogens and uterine fibroids: an integrated view. *Res. Results Biomed.* 2021; 7(2): 156-63. <https://dx.doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-6>.
 24. Spinos N., Terzis G., Crysanthopoulou A., Adonakis G., Markou K.B., Vervita V. et al. Increased frequency of thyroid nodules and breast fibroadenomas in women with uterine fibroids. *Thyroid*. 2007; 17(12): 1257-9. <https://dx.doi.org/10.1089/thy.2006.0330>.
 25. Дюжев Ж.А. Полиморфизм генов фолатного обмена у женщин с лейомиомой матки. *Мать и дитя в Кузбассе* 2011; 1: 215-9. [Dyuzhev Zh.A. Polymorphism of folate metabolism genes in women with uterine leiomyoma. *Mother and child in Kuzbass*: 2011; 1: 215-9. (in Russian)].
 26. Niclot S. Implication of the folate-methionine metabolism pathways in susceptibility to follicular lymphomas. *Blood*: 2006;108(1): 278-85.
 27. Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Фолатный цикл: обзор и практические рекомендации по интерпретации генетических тестов. *Медицинская генетика*. 2015; 14(11): 3-8. [Kokh N.V., Slepukhina A.A., Lifshits G.I. The Folate Cycle: An Overview and Practical Guidelines for the Interpretation of Genetic Tests. *Medical Genetics*: 2015; 14(11): 3-8. (in Russian)].
 28. Ефремова О.А. Изучение ассоциации полиморфных локусов генов фолатного цикла с развитием синдрома задержки роста плода 2-3 степени. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020; 6(1): 37-50. [Efremova O.A. Study of the association of polymorphic loci of folate cycle genes with the development of fetal growth retardation syndrome of 2-3 degrees. *Research Results in Biomedicine*: 2020; 6(1): 37-50 (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-4>.
 29. Березина О.В. Ассоциация полиморфных вариантов генов фолатного цикла с риском развития агрессивных и индолентных лимфом. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2011; 31(2): 20-5. [Berezina O.V. Association of polymorphic variants of folate cycle genes with the risk of developing aggressive and indolent lymphomas. *Siberian Scientific Medical Journal*: 2011; 31(2): 20-5. (in Russian)].
 30. Березина О.В. Гены фолатного цикла и системы биотрансформации ксенобиотиков как маркеры предрасположенности к развитию неходжкинских злокачественных лимфом у жителей г. Новосибирска. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2014; 34(2): 10-7. [Berezina O.V. Folate cycle genes and biotransformation systems of xenobiotics as markers of predisposition to the development of non-Hodgkin malignant lymphomas in residents of Novosibirsk. *Siberian Scientific Medical Journal*: 2014; 34(2): 10-7. (in Russian)].
 31. Komlósi V., Hitre E., Pap E., Adleff V., Réti A., Székely E. et al. SHMT1 1420 and MTHFR 677 variants are associated with rectal but not colon cancer. *BMC Cancer*. 2010; 10: 525. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-10-525>.

Поступила 26.07.2021

Принята в печать 08.11.2021

Received 26.07.2021

Accepted 08.11.2021

Сведения об авторах:

Алтухова Оксана Борисовна, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, +7(4722)30-13-83, 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.

Радзинский Виктор Евсеевич, д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, академик Международной академии наук Высшей школы, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Медицинского факультета, Российский университет дружбы народов, +7(495) 360-46-69, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Полякова Ирина Сергеевна, к.б.н., доцент кафедры медико-биологических дисциплин, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, +7(4722)30-13-83, polyakovairina@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0228-3513>, 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.

Сиротина Светлана Сергеевна, к.б.н., доцент кафедры медико-биологических дисциплин Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, +7(4722)30-13-83, <https://orcid.org/0000-0002-4163-7863>, 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.

Чурносов Михаил Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, +7(4722)30-13-83, churnosov@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>, 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.

Автор, ответственный за переписку: Ирина Сергеевна Полякова, polyakovairina@bsu.edu.ru

Authors' information:

Oksana B. Altukhova, Dr. Med. Sci., Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Institute, Belgorod State National Research University, +7(4722)30-13-83, 308015, Russia, Belgorod, Victory str., 85.

Viktor E. Radzinsky, Dr. Med. Sci., Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Academician of the International Academy of Sciences of the Higher School, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, RUDN University, +7(495)360-46-69, 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6.

Irina S. Polyakova, PhD (Bio), Associate Professor of the Department of Biomedical Disciplines, Belgorod State National Research University, +7(4722)30-13-83, polyakovairina@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0228-3513>, 308015, Russia, Belgorod, Victory str., 85.

Svetlana S. Sirotnina, PhD (Bio), Associate Professor of the Department of Biomedical Disciplines, Medical Institute, Belgorod State National Research University, +7(4722)30-13-83, <https://orcid.org/0000-0002-4163-7863>, 308015, Russia, Belgorod, Victory str., 85.

Mikhail I. Churnosov, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Biomedical Disciplines, Medical Institute, Belgorod State National Research University, +7(4722)30-13-83, churnosov@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>, 308015, Russia, Belgorod, Victory str., 85.

Corresponding author: Irina S. Polyakova, polyakovairina@bsu.edu.ru