

УДК 618.14-006

Генетические маркеры лейомиом и предрасположенность к развитию и рецидивированию заболевания

М.В. Кузнецова, к.б.н., с.н.с., Н.С. Согоян, к.м.н.,
Д.Ю. Трофимов, д.б.н., профессор

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. В работе выявлены клинико-анамнестические и молекулярно-генетические маркеры, которые могут быть использованы для прогнозирования риска развития и рецидивирования миомы матки. Исследована частота соматических мутаций в экзоне 2 гена *MED12* среди пациенток с одиночной и множественной лейомиомой, а также с рецидивами заболевания. Мутации достоверно чаще встречаются в миомах женщин с отягощенным анамнезом. Множественные лейомиомы больше подвержены рецидивированию, чем одиночные. Проведено генотипирование по шести локусам (*rs3020434*, *rs11742635*, *rs124577644*, *rs12637801*, *rs2861221*, *rs17677069*) генов *ESR1*, *FBN2*, *CELF4*, *KCWMB2*. Частоты полиморфизмов достоверно различаются не только между общей выборкой женщин с миомами и группой сравнения, но и между пациентками, разделенными на группы в зависимости от отягощенности анамнеза и наличия рецидивов. Показано, что маркерами высокого риска рецидивирования лейомиомы являются отягощенный семейный анамнез по данному заболеванию, наличие множественной миомы матки, а также повышенный индекс массы тела.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: МИОМА МАТКИ, *MED12*, РЕЦИДИВИРОВАНИЕ ЛЕИОМИОМЫ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кузнецова М.В., Согоян Н.С., Трофимов Д.Ю. Генетические маркеры лейомиом и предрасположенность к развитию и рецидивированию заболевания. Медицинский оппонент 2021; 2 (14): 12–17.

KEYWORDS: UTERINE MYOMA, *MED12*, RECURRENCE OF LEIOMYOMA

FOR CITATION: Kuznetsova M.V., Sogoyan N.S., Trofimov D.Yu. Leiomyoma's genetic markers and a predisposition to disease development and recurrences. *Meditsinskiy opponent* = Medical Opponent 2021; 2 (14): 12–17.

UDC 618.14-006

Leiomyoma's Genetic Markers and a Predisposition to Disease Development and Recurrences

M.V. Kuznetsova, N.S. Sogoyan,
D.Yu. Trofimov

FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov»,
Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. The study identified clinical-anamnestic and molecular-genetic markers of leiomyoma that could be used for prognosis of a disease risk and an appearance of recurrences.

We also estimated the frequency of somatic mutations in exon 2 of the *MED12* gene in two groups of patients: 1) patients with solitary myoma; 2) with multiple myoma. In each group, we also investigated a number of patients with recurrences. We compared frequencies of *MED12* somatic mutations between patients with familiar history of myoma, and estimated that such mutations occur more frequently in this patient's cohort. Multiple myoma is a reason of recurrence more often than solitary one. Genotyping of *rs3020434*, *rs11742635*, *rs124577644*, *rs12637801*, *rs2861221*, *rs17677069* (located on genes *ESR1*, *FBN2*, *CELF4*, and *KCWMB2* respectively) was performed. The reliable difference between analyzed groups was detected. The three groups (all patients with myomas, patients with familiar history of myoma and patients with recurrent myoma) differ from a control group per allelic frequencies. We also demonstrated that a familiar history of myoma, multiple myoma and a high body mass index could be used as clinical markers of an elevated risk of recurrent myoma.

Введение



Лейомиома — моноклональная опухоль из гладкомышечных клеток шейки или тела матки [1], занимающая первое место среди доброкачественных новообразований женской репродуктивной системы. Обнаруживается у 70–80% женщин, обычно в репродуктивном возрасте [1, 2, 3]. При этом все чаще диагностируется у молодых пациенток до 30 лет, не реализовавших репродуктивную функцию [4].

В структуре гинекологической заболеваемости в настоящее время миома матки уверенно занимает второе место, уступая лишь воспалительным заболеваниям органов репродуктивной системы. Однако, несмотря на доброкачественность процесса, его симптоматика достаточно многообразна: дисфункция тазовых органов, аномальные маточные кровотечения, анемия, болевой синдром [5, 6]. Это существенно ухудшает качество жизни современных женщин, снижая их работоспособность в связи с повышенной утомляемостью и слабостью, развивающимися на фоне меноррагии и хронической анемии, с диспареунией, увеличивая частоту госпитализаций в гинекологические стационары. Такая распространенность делает данное заболевание главной причиной гистерэктомии во многих странах [7, 8]. Так, в России, согласно различным источникам, по поводу симптомной миомы матки производится до 50–70% операций в гинекологических стационарах. Среди них проводится до 370 тысяч гистерэктомий ежегодно [9, 10], что характеризует миому матки как одну из важнейших угроз репродуктивному здоровью женщин.

Социальная значимость заболевания высока также в связи с важной ролью данной гинекологической патологии в структуре женского бесплодия. Миому матки обнаруживают в 23,5% случаев у женщин как с первичным бесплодием (наблюдается почти у каждой четвертой-пятой больной с этим диагнозом), так и со вторичным [11, 12, 13].

Частота рецидивирования заболевания после проведения реконструктивно-пластических операций является довольно острой проблемой. Согласно опубликованным данным, процент рецидивов после миомэктомии может достигать 90%, что обуславливает необходимость повторного хирургического лечения у 1,3–27% больных. При наличии множественных узлов риск рецидивирования выше, что, возможно, представляет персистенцию патологического гиперпластического процесса, составляя 59% случаев. Риск повторной операции при множественной миоме матки — 26%. При единичном узле рецидив миомы составляет 27%. Риск повторной операции, связанной с ним, — 11% [14, 15, 16].

Несмотря на стремительное совершенствование молекулярно-биологических методов исследований, этиопатогенетические механизмы возникновения лейомиомы остаются недостаточно изученными. Однако установлено, что заметный вклад в повышение риска развития заболевания вносят возраст пациентки и этническая принадлежность. Например, среди женщин афроамериканского происхождения, проживающих в США, миома матки встречается в 2–3 раза чаще, нежели у представительниц европеоидной расы [17, 18]. Также увеличивают риск развития заболевания нарушения в работе иммун-

Лейомиома —
моноклональная опухоль
из гладкомышечных клеток
шейки или тела матки,
занимающая первое место
среди доброкачественных
новообразований женской
репродуктивной системы



ной и эндокринной систем, семейный анамнез, повышенный индекс массы тела (ИМТ), стрессы и генетические аберрации [19, 20, 21, 22].

Обнаружение семейных форм лейомиомы у 5–10% женщин [23] может свидетельствовать о ключевой роли наследственности в патогенезе миомы матки. Первое сообщение об этом появилось еще в 1938 году, когда группой исследователей было выявлено, что заболевание в 4,2 раза чаще диагностируют у родственников первой степени родства, чем в среднем в популяции. В более поздних публикациях такие данные неоднократно подтверждались [24].

Пациенты и методы

Всего было обследовано 305 пациенток, находящихся на лечении в гинекологическом отделении отдела оперативной гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с 2016 по 2020 год. Все женщины соответствовали критериям включения и после ознакомления с целью и поставленными задачами исследования подписали информированное добровольное согласие на участие.

Разделение пациенток на группы, данные по которым собирали отдельно, производилось с учетом семейного анамнеза по миоме матки. Кроме того, в каждой из них были выделены подгруппы женщин с рецидивом заболевания.

Всего сформировалось три группы (в частности, три подгруппы) пациенток, включенных в исследование:

— I группа — 141 женщина репродуктивного возраста с миомой матки и отягощенным анамнезом по данному заболеванию;

— подгруппа Ia — 58 пациенток с рецидивом миомы матки;

— II группа — 119 женщин репродуктивного возраста с заболеванием и без отягощенного анамнеза по нему;

— подгруппа IIa — 32 пациентки с рецидивом миомы матки;

— III группа — 45 женщин репродуктивного возраста, не имеющих точной информации по поводу анамнеза;

— подгруппа IIIa — 14 пациенток с рецидивом миомы матки.

Молекулярно-генетический этап включал две стадии. На первой произведено исследование соматических мутаций в гене *MED12*.

На первой стадии проводили анализ соматических мутаций в экзоне 2 гена *MED12* (общая длина ампликона — 320 п. н.). Амплификацию ДНК осуществляли на приборе «ДТпрайм» (ООО «ДНК-Технология», Россия). Последовательности нуклеотидов были определены путем секвенирования методом Сэнгера с помощью системы ABI Prism 3100 (Applied Biosystems, США). Полученные хроматограммы анализировались на наличие двойных сигналов (мутация признавалась достоверной лишь в случае ее детекции как на прямом, так и на обратном прочтении).

Затем отобранные по установленным критериям (отягощенный семейный анамнез по миоме матки и наличие соматических мутаций в гене *MED12*) образцы и 14 контрольных образцов (женщины в постменопаузе, не имевшие в анамнезе заболевания) ренотипировали на чипах SNP 6.0 (Affymetrix, США). После статистического анализа 906 600 однонуклеотидных полиморфизмов (rs), распределенных по всему геному, выбраны наиболее отличающиеся по частоте аллелей однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), которые в дальнейшем были проанализированы на общих выборках.

Исследование выбранных однонуклеотидных последовательностей производилось с помощью секвенирования по методу Сэнгера. ПЦР-реакцию для этого проводили в объеме 10 мкл: 4,5 мкл H_2O ; 2 мкл 5x Sequencing Buffer (Applied Biosystems, США); 1,5 мкл Big Dye X-terminator v. 1.1 (Applied Biosystems, США). Последовательности ампликонов были сопоставлены с соответствующими референсными последовательностями по каждому rs, извлеченными из GeneBank.

Результаты исследования

Среди общей выборки пациенток женщины с отягощенным анамнезом составили 46%, без отягощенного — 39%. У 15% не было точной информации о семейном анамнезе. Пациентки с рецидивами

Обнаружение семейных форм лейомиомы у 5–10% женщин может свидетельствовать о ключевой роли наследственности в патогенезе миомы матки



среди выборки — 58 (41%), 32 (27%) и 14 (31%) в подгруппах Ia, IIa и IIIa соответственно ($p = 0,017$).

В подгруппах с рецидивами миомы матки распределение женщин с метаболическим синдромом было следующим: Ia — 31 (53%), IIa — 21 (67%) и IIIa — 11 (80%). При статистическом анализе показателей ИМТ в этих подгруппах выявили достоверную разницу по сравнению с группами I, II и III в количестве пациенток с высоким ИМТ. Данные свидетельствуют о возможной связи метаболического синдрома с риском рецидивирования миомы матки.

Было проведено сравнение подгрупп с рецидивами заболевания с общими выборками. Это позволило сделать вывод, что множественная миома матки может являться фактором риска рецидивирования, так как она чаще выявляется среди пациенток, имеющих рецидив болезни в анамнезе. Так, в I и Ia — 105 (74,5%) и 54 (93%) соответственно, ($p = 0,025$), в II и IIa — 68 (57%) и 29 (92%) ($p = 0,02$), в III и IIIa — 24 (53%) и 14 (100%) соответственно, $p = 0,045$.

Анализ частот разных вариантов соматических мутаций в экзоне 2 гена *MED12* показал различия не только в исследуемых группах, но и в подгруппах с рецидивами миомы матки в анамнезе (табл. 1).

При сравнении групп по наличию мутаций в экзоне 2 гена *MED12* обнаружилось, что они чаще вы-

Таблица 1. Статус гена *MED12* в группах сравнения

Table 1. Status of the *MED12* gene in the comparison groups

	Группа I Group 1			Группа II Group 2			Группа III Group 3			Уровень значимости, p Significance level, p
		Ia	p		IIa	p		IIIa	p	
Число пациентов Patients No	57	21	$p = 0,4$	45	16	$p = 0,284$	24	12	$p = 0,807$	$p < 0,014$ (I и II), $p = 0,1$ (II и III), $p = 0,7$ (I и III) $p = 0,014$ (I and II) $p = 0,1$ (II and III), $p = 0,7$ (I and III)
Число <i>MED12</i> + пациентов Number of patients with <i>MED12</i> +	38 (67%)	16 (76%)		19 (42%)	9 (56%)		15 (62%)	8 (67%)		
Число миоматозных узлов Number of myomatous nodes	151	63	$p = 0,021$	115	30	$p = 0,2$	56	34	$p = 0,907$	
Число <i>MED12</i> + узлов Number of <i>MED12</i> + nodes	90 (60%)	48 (76%)		39 (34%)	14 (47%)		24 (43%)	15 (44%)		

Таблица 2. Распределение вариантов аллелей полиморфизма rs2861221 в исследуемых группах**Table 2.** Distribution of allelic variants of polymorphism rs2861221 in the studied groups

Группы сравнения Comparison groups	Варианты аллелей Allelic variants		
	CC	CG	GG
Вся популяция, n = 255 Whole population, n = 255	166 (65%)	68 (27%)	21 (8%)
Группа сравнения, n = 40 Comparison group, n = 40	18 (45%)	12 (30%)	10 (25%)
Пациенты с миомой матки, n = 215 Patients with uterine myoma, n = 215	148 (69%)	56 (26%)	11 (5%)
Группа I, n = 98 Group 1, n = 98	73 (77%)	23 (23%)	2 (2%)
Группа II, n = 87 Group 2, n = 87	56 (64%)	28 (32%)	3 (3,4%)
Группа III, n = 30 Group 3, n = 30	19 (63%)	5 (17%)	6 (20%)

являются среди пациенток с отягощенным семейным анамнезом по заболеванию (38 (67%)), чем в группе без отягощенного анамнеза (19 (42%)), $p = 0,014$. В группу III были включены те, кто не имел точной информации по поводу семейного анамнеза. Число MED12+ пациенток в ней составило 15 (62%). Это подтверждает высокую распространенность данных мутаций в общей популяции, независимо от отягощенности анамнеза ($p = 0,1$).

В случае сравнения статуса миоматозных узлов (МУ) была также обнаружена статистически достоверная разница между группами в зависимости от отягощенности анамнеза. Таким образом, доля узлов с соматическими мутациями в гене *MED12* распределилась следующим образом: в группе I в 90 (60%) МУ выявились мутации, в подгруппе Ia 48 (76%) МУ имели статус MED12+ ($p = 0,021$), в группе II — 39 (34%), в подгруппе IIa — 14 (47%), $p = 0,2$, в группе III — 24 (43%), в подгруппе IIIa — 15 (44%), $p = 0,907$. Статистически достоверным оказалось как отличие частоты встречаемости MED12+ миоматозных узлов в подгруппе Ia от группы I ($p = 0,021$), так и различие между группами I и II ($p < 0,001$) и I и III ($p = 0,03$). Вновь соматические мутации в экзоне 2 гена *MED12* чаще обнаруживались в МУ женщин с отягощенным анамнезом.

Генотипирование на чипах SNP 6.0 группы ($n = 20$) с отягощенным семейным анамнезом и наличием соматических мутаций в гене *MED12* и 14 пациенток группы контроля (в менопаузе без миомы матки в анамнезе и отягощенного анамнеза по данному заболеванию) позволило выявить 6 полиморфизмов (rs3020434, rs11742635, rs124577644, rs12637801, rs2861221, rs176069), локализованных в генах *ESR1*, *FBN2*, *CELF4*, *KCNMB2*, частоты аллелей которых статистически отличались у женщин с отягощенным анамнезом по миоме матки по сравнению с группой контроля.

Для каждого полиморфизма были определены частоты по аллелям в каждой группе и подгруппе, а также проведено сравнение исследуемых групп

со всей популяцией и со всеми пациентками, имеющими данное заболевание.

Анализ вариантов аллелей однонуклеотидного полиморфизма rs2861221, расположенного в гене *CELF4*, выявил 3 возможных варианта: гомозиготные CC и GG, гетерозиготный CG. Их распределение по группам сравнения представлено в табл. 2.

При сравнении вариантов аллелей данного полиморфизма не было выявлено различия между основными исследуемыми группами и подгруппами с рецидивами ($p = 0,310$, $p = 0,673$, $p = 0,603$). Однако по одному из полиморфизмов (rs2861221) ни у одной пациентки с рецидивом заболевания (подгруппы Ia, IIa, IIIa) не обнаружено гомозиготного GG, что может являться признаком протективного варианта в отношении рецидивирования миомы матки (рис. 1).

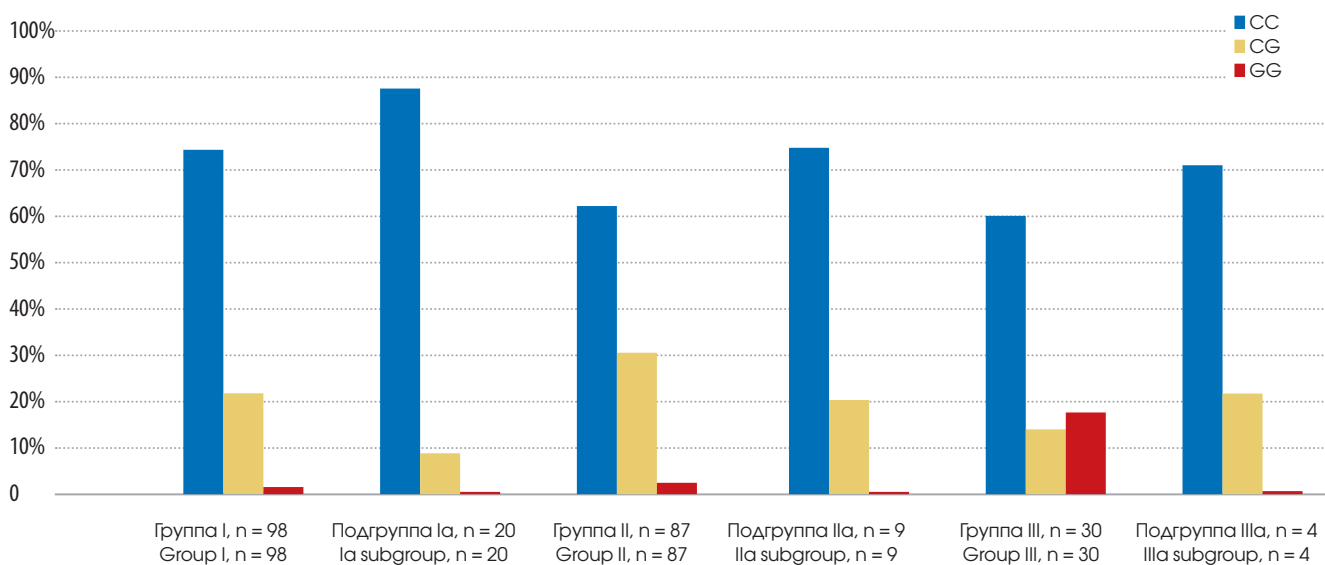
Обсуждение

Частота рецидивирования миомы матки достаточно высока и, по некоторым данным, может достигать 90% [25, 26]. Это делает поиск молекулярных маркеров развития и рецидива заболевания крайне актуальным, поскольку данные признаки могут быть использованы для прогнозирования подобных рисков развития.

Известно, что большой вклад в рецидивирование миомы матки может вносить наследственная отягощенность [27]. Полученные нами результаты это полностью подтвердили. На клиническом этапе проведенного нами исследования было установлено, что среди пациенток с отягощенным семейным анамнезом по миоме матки у 58 (41%) обнаружен рецидив заболевания. В то время как в подгруппах IIa и IIIa ($p = 0,017$) данный показатель составил 32 (27%) и 14 (31%) соответственно. При этом у пациенток с отягощенностью анамнеза по миоме матки рецидив возникал достоверно раньше, в течение первых 6 месяцев после проведенного хирургического вмешательства (33%), по сравнению с остальными исследуемыми группами (9 и 7% в группах II и III). Полученные результаты свидетельствуют о том, что отягощенность

Рисунок 1. Распределение вариантов аллелей полиморфизма rs2861221 в группах исследования

Figure 1. Distribution of allelic variants of polymorphism rs2861221 in study groups



семейного анамнеза может являться фактором риска рецидивирования заболевания.

Соматические мутации в экзоне 2 гена *MED12* являются самым интенсивно изучаемым молекулярным маркером миомы матки [28]. Их анализ в нашей работе выявил некоторые генетические особенности, которые могут быть использованы в качестве маркеров высокого риска развития семейных форм данного заболевания и, возможно, его рецидивирования. Дальнейшие исследования должны быть направлены на анализ взаимосвязей между типами мутаций в экзоне 2 гена *MED12* и скоростью роста узлов, а также развития рецидивов. Во множественных миомах частота обнаружения соматических мутаций гораздо выше, чем в одиночных. При этом в разных узлах одной пациентки часто выявляются разные мутации в данном локусе. Вероятно, крупные одиночные миомы имеют несколько иной молекулярный механизм развития, чем множественные.

В результате проведенного нами полногеномного генотипирования обнаружены кандидатные полиморфизмы, которые с высокой долей вероятности участвуют в патогенезе миомы матки, в частности семейных форм данного заболевания и его рецидивирования. Среди них были rs3020434, rs11742635, rs124577644, rs12637801, rs2861221, rs176069, локализованные в генах *ESR1*, *FBN2*, *CELF4*, *KCNMB2*.

Исследование обнаруженных полиморфизмов на большой выборке пациентов позволило выявить маркеры. Их использование может помочь прогнозировать риск развития и рецидивирования миомы матки.

Литература/References

1. Адамьян Л.В. Миома матки: диагностика, лечение, реабилитация. М., 2015. [Adamyan L.V. Uterine fibroids: diagnosis, treatment, rehabilitation. M., 2015. (In Russ.).]
2. Laughlin-Tommaso S.K. Non-surgical management of myomas. J. Minim. Invasive Gynecol. 2018; 25 (2): 229–236.
3. Stewart E.A., Cookson C.L., Gandolfo R.A., Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. BJOG 2017; 124 (10): 1501–1512.

Таковыми маркерами явились гомозиготный вариант CC для однонуклеотидного полиморфизма rs3020434, гомозиготный GG для rs124577644, CC для rs12637801, а также AA для однонуклеотидного rs17677069.

Исследование полиморфизма rs2861221 позволило обнаружить редкий вариант GG, который не выявился у пациенток с рецидивами. Это делает его перспективным маркером прогнозирования пониженного риска рецидивирования.

Учитывая описанные клинико-анамнестические факторы развития рецидива и возможности реализации репродуктивного потенциала, крайне актуальным остается возможность внедрения в практику здравоохранения использование генетических маркеров с целью прогнозирования этих рисков для оптимизации тактики ведения пациенток, выбора объема хирургического вмешательства и сроков реализации репродуктивной функции.

Выводы

Среди клинических маркеров высокого риска рецидивирования (наряду с отягощенным семейным анамнезом по наличию миомы матки) существенную роль также играют повышенный индекс массы тела и множественность узлов.

В случае полиморфизма rs2861221 гомозиготный вариант CC может быть использован не только с целью прогнозирования возникновения заболевания, но и для определения высокого риска развития его наследственной (семейной) формы.

4. Di Tommaso S., Massari S., Malvasi A. et al. Selective genetic analysis of myoma pseudocapsule and potential biological impact on uterine fibroid medical therapy. Expert Opin. Ther. Targets 2015; 19 (1): 7–12.
5. Ukybassova T., Terzic M., Dotlic J. et al. Evaluation of uterine artery embolization on myoma shrinkage: results from a large cohort analysis. Gynecol. Minim. Invasive Ther. 2019; 8 (4): 165.
6. Islam M.S., Ciavattini A., Petraglia F. et al. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. Hum. Reprod. Update 2018; 24 (1): 59–85.

7. Salazar C.A., Isaacson K.B. Office operative hysteroscopy: an update. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2018; 25 (2): 199–208.
8. Gingold J.A., Gueye N.-A., Falcone T. Minimally invasive approaches to myoma management. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2018; 25 (2): 237–250.
9. Радзинский В.Е., Духин А.О., Костин И.Н. Репродуктивное здоровье женщин после хирургического лечения гинекологических заболеваний. *Акушерство и гинекология* 2006; 5: 51–54. [Radzinsky V.E., Dukhin A.O., Kostin I.N. Reproductive health of women after surgical treatment of gynecological diseases. *Obstetrics and Gynecology* 2006; 5: 51–54. (In Russ.)].
10. Тихомиров А.Л. Миома матки. Патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. М., 2013. [Tikhomirov A.L. Uterine myoma. Pathogenetic substantiation of organ-preserving treatment. М., 2013. (In Russ.)].
11. Vitagliano A., Noventa M., Saccardi C. et al. Uterine fibroid size modifications during pregnancy and puerperium: evidence from the first systematic review of literature. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018; 297 (4): 823–835.
12. Nicolaus K., Bräuer D., Sczesny R. et al. Unexpected coexistent endometriosis in women with symptomatic uterine leiomyomas is independently associated with infertility, nulliparity and minor myoma size. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2019; 300 (1): 103–108.
13. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Коренная В.В. и др. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий при миоме матки. *Гинекология* 2015; 5: 60–64. [Podzolkova N.M., Koloda Yu.A., Korennaya V.V. et al. The effectiveness of assisted reproductive technologies in patients with uterine myoma. *Gynecology* 2015; 5: 60–64. (In Russ.)].
14. Kotani Y., Tobiume T., Fujishima R. et al. Recurrence of uterine myoma after myomectomy: open myomectomy versus laparoscopic myomectomy. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2018; 44 (2): 298–302.
15. Vidal-Mazo C., Forero-Diaz C., Lopez-Gonzalez E. et al. Clinical recurrence of submucosal myoma after a mechanical hysteroscopic myomectomy: review after 5 years follow up. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2019; 243: 41–45.
16. Aksoy R.T., Tokmak A., Guzel A.I. et al. Effect of pregnancy on recurrence of symptomatic uterine myomas in women who underwent myomectomy. *Hippokratia* 2018; 22 (3): 122–126.
17. Aissani B., Zhang K., Wiener H. Evaluation of GWAS candidate susceptibility loci for uterine leiomyoma in the multi-ethnic NIEHS uterine fibroid study. *Front. Genet.* 2015; 6: 241.
18. Murji A., Bedaiwy M., Singh S.S., Bougie O. Influence of ethnicity on clinical presentation and quality of life in women with uterine fibroids: results from a prospective observational registry. *J. Obstet. Gynaecol.* 2019.
19. Chang C.-C., Hsieh Y.-Y., Lin W.-H., Lin C.-S. Leiomyoma and vascular endothelial growth factor gene polymorphisms: a systematic review. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 49 (3): 247–253.
20. Pavone D., Clemenza S., Sorbi F. et al. Epidemiology and risk factors of uterine fibroids. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018; 46: 3–11.
21. Altinkaya S.O., Avcioglu S.N., Sezer S.D., Ceylaner S. Analysis of TP53 gene in uterine myomas: No mutations but P72R polymorphism is associated with myoma development. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019; 45 (10): 2088–2094.
22. Kononov V.I., Koroleva E.G., Orlov N.B. et al. Blood serum levels of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF α , IL-8, IL-12p70, and IFN γ) in patients with uterine myoma. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018; 165 (5): 698–701.
23. Адамян Л.В., Спицын В.А., Андреева Е.Н. Генетические аспекты гинекологических заболеваний. М., 2008. [Adamyan L.V., Spitsyn V.A., Andreeva E.N. Genetic aspects of gynecological diseases. М., 2008. (In Russ.)].
24. Zhang K., Wiener H., Aissani B. Admixture mapping of genetic variants for uterine fibroids. *J. Hum. Genet.* 2015; 60 (9): 533–538.
25. Bourdel N., Bonnefoy C. Hysteroscopic myomectomy: recurrence and satisfaction survey at short- and long-term. *Gynecol. Obs. Biol. Reprod.* 2011; 40: 116–22.
26. Aksoy R.T., Tokmak A., Guzel A.I., Yildirim G. Effect of pregnancy on recurrence of symptomatic uterine myomas in women who underwent myomectomy. *Hippokratia* 2018; 5: 122–126.
27. Савицкий Г.А., Вихляева Е.М. Миома матки. Патогенетические и терапевтические аспекты. *Акушерство и гинекология* 1996. 56 с. [Savitsky G.A., Vikhlyeva E.M. Uterine myoma. Pathogenetic and therapeutic aspects. *Obstetrics and Gynecology* 1996. 56 p. (In Russ.)].
28. Mäkinen N., Mehine M., Tolvanen J. et al. *MED12*, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. *Science* 2011; 334 (6053): 252–5.

Вклад авторов. М.В. Кузнецова, Н.С. Согоян, Д.Ю. Трофимов: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. M.V. Kuznetsova, N.S. Sogoyan, D.Yu. Trofimov: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 14.04.2021.

Принята к публикации: 16.05.2021.

Article received: 14.04.2021.

Accepted for publication: 16.05.2021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кузнецова Мария Владимировна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических методов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. Телефон: +7 (495) 438-13-41*.

Согоян Нелли Серезжаевна, к.м.н., аспирант отделения оперативной гинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии

и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. Телефон: +7 (495) 438-40-68*.

Трофимов Дмитрий Юрьевич, д.б.н., профессор РАН, директор Института молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ». Телефон: +7 (495) 438-13-41*.

* Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
 E-mail: info@oparina4.ru.

AUTHORS INFORMATION

Kuznetsova Maria Vladimirovna, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Methods, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Health of the Russian Federation. Phone: +7 (495) 438-13-41*.

Sogoyan Nelli Serezhaevna, PhD, post-graduate student, Department of Operative Gynecology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Health of the Russian Federation. Phone: +7 (495) 438-40-68*.

Trofimov Dmitry Yurievich, PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Molecular Genetics of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Health of the Russian Federation. Phone: +7 (495) 438-13-41*.

* Address: 117997, Moscow, 4, Academician Oparina St.
 E-mail: info@oparina4.ru.