



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-4-0-3

УДК 575.16

Связь генетических детерминант SHBG с гормональным профилем больных миомой матки

М.С. Пономаренко 

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет»,
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация
Автор для переписки: М.С. Пономаренко (ponomarenkomc@yandex.ru)

Резюме

Актуальность: Миома матки представляет собой доброкачественную гормон-зависимую опухоль мышечного слоя матки, поражающую женщин репродуктивного возраста. Генетическим факторам отводится важное значение в возникновении данного новообразования. Гены-кандидаты, ассоциированные с уровнем глобулина, связывающего половые гормоны (SHBG), могут быть вовлечены в патогенетику миомы матки. **Цель исследования:** Оценить связи полиморфных вариантов генов, ассоциированных с уровнем SHBG, с гормональным статусом пациенток с миомой матки. **Материалы и методы:** У 83 пациенток с миомой матки, входящих в группу исследования, был изучен гормональный профиль – концентрации в сыворотке крови фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, эстрадиола, тестостерона, пролактина, прогестерона и проведено генотипирование 9 SNPs, ассоциированных с уровнем SHBG. Программа gPLINK использовалась для поиска ассоциаций SNPs, связанных с уровнем SHBG, с уровнем половых гормонов у больных миомой матки (метод линейной регрессии). Тестировались 4 генетические модели (аллельная/аддитивная/доминантная/рецессивная); в расчеты включались трансформированные значения концентраций половых гормонов в сыворотке крови. **Результаты:** С уровнем эстрадиола ассоциированы три молекулярно-генетических маркера – rs3779195 *BAIAP2L1* [T/A] (7хр.) ($p_{\text{perm}}=0,020 - 0,048$; $\beta=-0,372 - -0,394$), rs7910927 *JMJD1C* [G/T] (10хр.) ($p_{\text{perm}}=0,027 - 0,048$; $\beta=-0,228 - -0,379$), rs10454142 *PPP1R21* [T/C] (2хр.) ($p_{\text{perm}}=0,050$; $\beta=0,318$), лютеинизирующего гормона – rs4149056 *SLCO1B1* [T/C] (12хр.) ($p_{\text{perm}}=0,043 - 0,048$; $\beta=0,361 - 0,369$), а с концентрацией пролактина ($p_{\text{perm}}=0,021$; $\beta=0,968$), прогестерона ($p_{\text{perm}}=0,050$; $\beta=-1,276$.) и тестостерона ($p_{\text{perm}}=0,050$; $\beta=-0,744$) в сыворотке крови больных, имеющих миому матки, связан полиморфный локус rs8023580 *NR2F2* [T/C] (15хр.). **Заключение:** Установлена вовлеченность генов-кандидатов SHBG в гормональный профиль больных миомой матки.

Ключевые слова: миома матки; полиморфизм; глобулин; связывающий половые гормоны

Для цитирования: Пономаренко МС. Связь генетических детерминант SHBG с гормональным профилем больных миомой матки. Научные результаты биомедицинских исследований. 2025;11(4):628-642. DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-4-0-3

The relationship between the genetic determinants of SHBG and the hormonal profile of patients with uterine fibroids

Marina S. Ponomarenko 

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

Corresponding author: Marina S. Ponomarenko (ponomarenkomc@yandex.ru)

Abstract

Background: Uterine fibroids are benign hormone-dependent tumors that affect the muscle layer of the uterus and are common in women of reproductive age. Genetic factors are important in the development of this neoplasm. Candidate genes associated with the level of sex hormone binding globulin (SHBG) may be involved in the pathogenetics of uterine fibroids. **The aim of the study:** To evaluate the relationship between polymorphic gene variants associated with SHBG levels and the hormonal status of patients with uterine fibroids. **Materials and methods:** The hormonal profile of the 83 patients with uterine fibroids included in the study group was examined. This included the measurement of serum concentrations of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinising hormone (LH), oestradiol, testosterone, prolactin and progesterone. Genotyping of nine single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with sex hormone-binding globulin (SHBG) levels was also performed. The gPLINK software was used to search for associations of SNPs associated with the level of SHBG with the level of sex hormones in patients with uterine fibroids (linear regression method). 4 genetic models (allelic/additive/dominant/recessive) were tested; transformed values of the concentrations of sex hormones in the blood serum were included in the calculations. **Results:** Three molecular genetic markers are associated with estradiol levels: rs3779195 *BAIAP2L1* [T/A] (7chr.) ($p_{\text{perm}}=0.020 - 0.048$; $\beta=-0.372 - -0.394$), rs7910927 *JMJD1C* [G/T] (10chr.) ($p_{\text{perm}}=0.027 - 0.048$; $\beta=-0.228 - -0.379$), rs10454142 *PPP1R21* [T/C] (2chr.) ($p_{\text{perm}}=0.050$; $\beta=0.318$), luteinizing hormone – rs4149056 *SLCO1B1* [T/C] (12chr.) ($p_{\text{perm}}=0.043 - 0.048$; $\beta=0.361 - 0.369$), and with a prolactin concentration ($p_{\text{perm}}=0.021$; $\beta=0.968$), progesterone ($p_{\text{perm}}=0.050$; $\beta=-1.276$), and testosterone ($p_{\text{perm}}=0.050$; $\beta=-0.744$) in the blood serum of patients with uterine fibroids, the polymorphic locus rs8023580 *NR2F2* [T/C] (15chr.) is associated. **Conclusion:** The involvement of SHBG candidate genes in the hormonal profile of patients with uterine fibroids was established.

Keywords: uterine fibroids; polymorphism; sex hormone binding globulin

For citation: Ponomarenko MS. The relationship between the genetic determinants of SHBG and the hormonal profile of patients with uterine fibroids. Research Results in Biomedicine. 2025;11(4):628-642. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-4-0-3

Введение. Миома матки – это доброкачественное новообразование гладкомышечной ткани (миометрия) матки, чувствительное к половым гормонам [1, 2]. Являясь наиболее распространенной опухолью женской репродуктивной системы, миома матки представляет собой серьезную проблему с точки зрения

качества жизни каждой конкретной пациентки, вызывая такие симптомы, как обильные менструальные кровотечения, боли в области таза, бесплодие и др. [3]. Кроме того, экономическое бремя, связанное с лечением данного заболевания, создаёт значительную финансовую нагрузку как для самих женщин, имеющих

данный диагноз, так и для системы здравоохранения [4]. В 2022 году в США экономические затраты, направленные на лечение женщин с диагнозом миома матки, выросли до 41,4 млрд. долларов (для сравнения 2010 год – 34,4 млрд. долларов) [5].

Генетические факторы влияют на риск развития миомы матки: по оценкам, полученным на основе близнецового метода, наследуемость заболевания составляет 26-63% [6]. На сегодняшний день проведено 13 полно-геномных исследований (GWAS), которые позволили установить несколько десятков генов-кандидатов, имеющих рисковое значение для миомы матки [6, 7]. Среди этих генов-кандидатов важное место занимают гены половых гормонов [8] гормон-зависимых признаков (возраст менархе) [9, 10].

Важное значение в патофизиологии миомы матки отводится половым гормонам, факторам роста, цитокинам, которые оказывают влияние на пролиферацию гладкомышечных клеток матки и способствуют избыточной выработке внеклеточного матрикса [2, 11, 12]. Традиционно считалось, что основными гормонами, вовлеченными в этиопатогенез миомы матки, являются эстрогены, но недавние исследования показали, что важную роль в этом процессе играют как тестостерон [13], так и прогестерон [14]. Следует отметить, что уровень активных форм половых гормонов (эстрогены, тестостерон) в значительной степени определяется SHBG.

Целью исследования. Оценка связи полиморфных вариантов генов, ассоциированных с уровнем SHBG, с гормональным статусом пациенток с миомой матки.

Материалы и методы исследования. У 83 пациенток с миомой матки, входящих в группу исследования, был изучен гормональный профиль – концентрации в сыворотке крови фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, эстрадиола, тестостерона, пролактина, прогестерона. В

сформированную выборку исследования вошли больные с изолированной миомой матки ($n=24; 28,92\%$), сочетанием миомы матки с гиперплазией эндометрия ($n=17; 20,48\%$), эндометриозом ($n=29; 34,94\%$) и женщины, имеющие сочетание миомы матки с гиперплазией эндометрия и эндометриозом ($n=13; 15,66\%$). Таким образом, сочетанные пролиферативные заболевания матки регистрировались у большей половины исследуемых женщин (71,08%).

Девять полиморфных локусов, ассоциированных с уровнем SHBG ($rs17496332$ [A/G] (1хр.) *PRMT6*, $rs780093$ [C/T] (2хр.) *GCKR*, $rs10454142$ [T/C] (2хр.) *PPP1R21*, $rs3779195$ [T/A] (7хр.) *BAIAP2L1*, $rs440837$ [A/G] (8хр.) *ZBTB10*, $rs7910927$ [G/T] (10хр.) *JMJD1C*, 1 $rs4149056$ [T/C] (12хр.) *SLCO1B*, $rs8023580$ [T/C] (15хр.) *NR2F2*, $rs12150660$ [G/T] (17хр.) *SHBG*) были прогенотипированы на амплификаторах CFX-96. Анализ связей полиморфных вариантов генов, ассоциированных с уровнем SHBG, с гормональным статусом пациенток с миомой матки проводился с помощью программы gPLINK (метод линейной регрессии); тестировались четыре генетические модели (аллельная/аддитивная/доминантная/рецессивная) [15]. Для расчетов использовались трансформированные значения концентрации половых гормонов в сыворотке крови (в связи с тем, что их распределение отличалось от нормального). Выполнение расчетов осуществлялось с применением следующих ковариат: возраст, ИМТ, наличие сопутствующих гиперпластических заболеваний матки (эндометриоз и гиперплазия эндометрия). Коррекция на множественные сравнения была выполнена с использованием пермутационного теста [16]: за статистически значимые принимались результаты при $p_{perm} \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Выполнен анализ показателей гормонального профиля 83 женщин, имеющих миому матки. Средний возраст

исследуемой группы был равен $39,26 \pm 7,23$ лет, среднее значение ИМТ составило $25,95 \pm 5,47$. Показатели гормонального

профиля пациенток с миомой матки приведены в Таблице 1.

Таблица 1

Характеристика гормонального статуса пациенток с миомой матки

Table 1

Characteristics of the hormonal status of patients with uterine fibroids

Показатели	n	$\bar{X} \pm SD$	$M_e (Q1-Q3)$	P
Возраст/лет	83	$39,26 \pm 7,23$	39,00 (34,00-44,00)	0,248
ИМТ/кг/м ²	83	$25,95 \pm 5,47$	25,00 (22,00-29,00)	0,009
Фолликулостимулирующий гормон/мМЕ/мл	74	$9,91 \pm 5,63$	9,30 (7,30-10,60)	<0,00001
Лютеинизирующий гормон/мМЕ/мл	73	$9,98 \pm 13,99$	6,80 (5,80-9,60)	<0,00001
Пролактин/мкМЕ/мл	78	$490,52 \pm 287,00$	440,00 (297,10-577,00)	<0,00001
Эстрадиол/пг/мл	70	$81,51 \pm 65,02$	59,08 (42,50-89,70)	<0,00001
Прогестерон/нмоль/л	63	$6,36 \pm 14,61$	1,20 (0,34-5,60)	<0,00001
Тестостерон/нмоль/л	69	$0,45 \pm 0,21$	0,40 (0,29-0,56)	<0,00001

Примечание: p – уровень значимости согласно критерию Шапиро-Уилка.

Note: p – significance level according to the Shapiro-Wilk criterion.

Оценка распределения исследуемых 9 SNPs, связанных с уровнем SHBG, среди 83 больных с миомой матки (Табл. 2) показала, что для всех молекулярно-генетических маркеров выполняется закон

Харди-Вайнберга (с учетом дополнительно введенной поправки Бонферони на количество анализируемых локусов (9 SNPs), $p_{HWE(Bonf)} \geq 0,006 [0,05/9]$).

Таблица 2

Данные о распределении полиморфных локусов, ассоциированных с уровнем SHBG у пациенток с миомой матки

Table 2

Data on the distribution of polymorphic loci associated with SHBG levels in patients with uterine fibroids

Ген, SNP (хромосома)	Частота минор. аллеля	Число изучен. хромосом	Распред. генотипов*	H_o	H_e	P_{HWE}
PRMT6 rs17496332 [A/G] (1xp.)	0,344	154	7/39/31	0,507	0,451	0,447
GCKR rs780093 [C/T] (2xp.)	0,420	150	10/43/22	0,573	0,487	0,160
PPP1R21 rs10454142 [T/C] (2xp.)	0,264	148	8/23/43	0,311	0,388	0,129
BAIAP2L1 rs3779195 [T/A] (7xp.)	0,222	144	0/32/40	0,444	0,346	0,016
ZBTB10 rs440837 [A/G] (8xp.)	0,240	146	5/25/43	0,343	0,365	0,537
JMJD1C rs7910927 [G/T] (10xp.)	0,447	150	16/35/24	0,467	0,494	0,644
SLCO1B1 rs4149056 [T/C] (12xp.)	0,178	152	0/27/49	0,355	0,292	0,108
NR2F2 rs8023580 [T/C] (15xp.)	0,253	146	3/31/39	0,425	0,378	0,372
SHBG rs12150660 [G/T] (17xp.)	0,240	150	4/28/43	0,373	0,365	1,000

Примечание: * – количество гомозигот по редкому аллелю / гетерозигот / гомозигот по частому аллелю, H_o – наблюдаемая гетерозиготность, H_e – ожидаемая гетерозиготность.

Note: * – number of homozygotes for a rare allele / heterozygotes / homozygotes for a common allele, H_o – observed heterozygosity, H_e – expected heterozygosity.

Далее мы изучили связи генетических детерминант SHBG с гормональным профилем больных миомой матки. В таблицах 3-8 отображены полученные результаты. Установлены ассоциации трех полиморфных локусов генов, связанных с SHBG, с уровнем эстрадиола (ESTR) у пациенток с миомой матки (Табл. 3). Полиморфизм rs3779195 *BAIAP2L1* [T/A] (7хр.) вовлечен в формирование уровня эстрадиола в рамках трех моделей: аллельной ($\beta=-0,372$, $p=0,038$, $p_{perm}=0,048$), аддитивной ($\beta=-0,394$, $p=0,020$, $p_{perm}=0,021$) и доминантной ($\beta=-0,394$, $p=0,020$, $p_{perm}=0,020$). Молекулярно-генетический маркер rs7910927 *JMJD1C* [G/T] (10хр.) также связан с концентрацией эстрадиола согласно аддитивной ($\beta=-0,228$, $p=0,043$, $p_{perm}=0,048$) и доминантной ($\beta=-0,379$, $p=0,026$, $p_{perm}=0,027$) моделям. С уровнем эстрадиола ассоциирован полиморфизм rs10454142 *PPP1R21* [T/C] (2хр.) согласно доминантной модели ($\beta=0,318$; $p=0,050$; $p_{perm}=0,050$). Следует отметить, что минорные аллели А rs3779195 *BAIAP2L1* и Т rs7910927 *JMJD1C* связаны с более низким содержанием эстрадиола в сыворотке крови пациенток с миомой матки ($\beta<0$), а аллель С rs10454142 *PPP1R21* наоборот ассоциирован с более высокой концентрацией данного гормона ($\beta>0$).

Уровень лютеинизирующего гормона (LH) у больных с миомой матки детерминируется полиморфным локусом rs4149056 *SLCO1B1* [T/C] (12хр.) в рамках аллельной ($\beta=0,361$, $p=0,038$, $p_{perm}=0,048$), аддитивной ($\beta=0,369$, $p=0,044$, $p_{perm}=0,046$) и доминантной ($\beta=0,369$, $p=0,044$, $p_{perm}=0,043$) моделей (Табл. 4). Следует подчеркнуть, что аллель С rs4149056 маркирует более высокую концентрацию лютеинизирующего гормона в сыворотке крови у пациенток с миомой матки ($\beta>0$).

Молекулярно-генетический маркер rs8023580 *NR2F2* [T/C] (15хр.) ассоциирован с уровнем трех гормонов – пролактина (PROL), прогестерона (PG) и тестостерона (TEST) у больных с миомой матки согласно рецессивным моделям

($\beta=0,968$, $p=0,014$, $p_{perm}=0,021$ (Табл. 5); $\beta=-1,276$, $p=0,050$, $p_{perm}=0,050$ (Табл. 6); $\beta=-0,744$, $p=0,050$, $p_{perm}=0,050$ (Табл. 7). При этом аллель С rs8023580 *NR2F2* является маркером более высокой концентрации только пролактина в сыворотке крови больных, имеющих миому матки ($\beta>0$). С концентрацией фолликулостимулирующего гормона (FSH) у пациенток с миомой матки связей полиморфных локусов SHBG не обнаружено (Табл. 8).

Итак, выявлена связь генов-кандидатов SHBG с гормональным профилем больных миомой матки. С уровнем эстрадиола ассоциированы три молекулярно-генетических маркера – rs3779195 *BAIAP2L1* [T/A] (7хр.), rs7910927 *JMJD1C* [G/T] (10хр.), rs10454142 *PPP1R21* [T/C] (2хр.), лютеинизирующего гормона – rs4149056 *SLCO1B1* [T/C] (12хр.), а с концентрацией пролактина, прогестерона и тестостерона в сыворотке крови больных, имеющих миому матки, связан полиморфный локус rs8023580 *NR2F2* [T/C] (15хр.). Высокое содержание эстрадиола, лютеинизирующего гормона, пролактина в сыворотке крови у пациенток с миомой матки маркируют следующие аллельные варианты – С rs10454142 *PPP1R21*, С rs4149056 *SLCO1B1*, С rs8023580 *NR2F2* соответственно, а с более низкой концентрацией эстрадиола связаны минорные аллели А rs3779195 *BAIAP2L1* и Т rs7910927 *JMJD1C*, прогестерона и тестостерона – минорный аллель С rs8023580 *NR2F2*.

Половые гормоны играют важную роль в развитии миомы матки. В литературе не описано случаев её развития в препубертатном периоде, а в постменопаузе данная опухоль встречается редко [17]. Основным митогенным фактором для клеток миометрия считаются эстрогены [2]. Миоматозные клетки демонстрируют повышенную активность в ответ на воздействие эстрогенов по сравнению с клетками нормального миометрия [17]. Наряду с этим, все больше появляется данных, что прогестерон может быть вовлечен в патофизиологию миомы матки [14, 18-21].

Таблица 3

Полиморфизмы, связанные с уровнем SHBG, и концентрация эстрадиола у пациенток с миомой матки

Table 3

Polymorphisms associated with SHBG levels and estradiol concentration in patients with uterine fibroids

Исследуемый полиморфизм	Числ-ть изуч. выборки	Рассматриваемые генетич. модели											
		аллельная			аддитивная			доминантная			рецессивная		
		β	SE	P	β	SE	P	β	SE	P	β	SE	P
PRMT6 rs17496332 [A/G] (1xp.)	69	0,132	0,129	0,307	0,117	0,122	0,343	0,193	0,169	0,258	0,076	0,262	0,774
GCKR rs780093 [C/T] (2xp.)	69	0,000	0,145	1,000	-0,007	0,139	0,962	-0,080	0,177	0,653	0,198	0,298	0,510
PPP1R21 rs10454142 [T/C] (2xp.)	68	0,177	0,125	0,163	0,213	0,117	0,074	0,318	0,159	0,050	0,211	0,264	0,428
BAIAP2L1 rs3779195 [T/A] (7xp.)	66	-0,372	0,176	0,038	-0,394	0,165	0,020	-0,394	0,165	0,020	NA	NA	NA
ZBTB10 rs440837 [A/G] (8xp.)	69	-0,110	0,136	0,420	-0,135	0,131	0,306	-0,297	0,163	0,073	0,291	0,317	0,363
JMJD1C rs7910927 [G/T] (10xp.)	70	-0,171	0,118	0,150	-0,228	0,111	0,043	-0,379	0,167	0,026	-0,199	0,201	0,325
SLCO1B1 rs4149056 [T/C] (12xp.)	69	0,064	0,180	0,724	0,102	0,173	0,560	0,102	0,173	0,560	NA	NA	NA
NR2F2 rs8023580 [T/C] (15xp.)	68	-0,044	0,150	0,772	-0,066	0,142	0,644	-0,161	0,166	0,335	0,418	0,403	0,304
SHBG rs12150660 [G/T] (17xp.)	70	0,171	0,145	0,241	0,085	0,141	0,547	0,179	0,166	0,284	-0,331	0,393	0,403

Примечание: β – показатель линейной регрессии, SE – ошибка β, p – уровень статистической значимости.

Note: β – linear regression coefficient, SE – standard error of β, p – level of statistical significance.

Таблица 4

Полиморфизмы, связанные с уровнем SHBG, и концентрация лютеинизирующего гормона у пациенток с миомой матки

Table 4

Polymorphisms associated with SHBG levels and luteinising hormone concentration in patients with uterine fibroids

Исследуемый полиморфизм	Числ-ть изуч. выборки	Рассматриваемые генетич. модели											
		аллельная			аддитивная			доминантная			рецессивная		
		β	SE	P	β	SE	P	β	SE	P	β	SE	P
PRMT6 rs17496332 [A/G] (1xp.)	72	0,164	0,129	0,205	0,150	0,132	0,258	0,085	0,182	0,642	0,473	0,276	0,092
GCKR rs780093 [C/T] (2xp.)	72	-0,076	0,139	0,589	-0,072	0,142	0,614	-0,100	0,186	0,593	-0,061	0,297	0,839
PPP1R21 rs10454142 [T/C] (2xp.)	71	0,030	0,124	0,812	0,031	0,127	0,806	0,053	0,176	0,764	0,019	0,277	0,947
BAIAP2L1 rs3779195 [T/A] (7xp.)	69	0,202	0,173	0,247	0,191	0,178	0,287	0,191	0,178	0,287	NA	NA	NA
ZBTB10 rs440837 [A/G] (8xp.)	72	0,036	0,136	0,793	0,038	0,141	0,789	0,061	0,177	0,731	-0,005	0,345	0,989
JMJD1C rs7910927 [G/T] (10xp.)	73	0,055	0,118	0,644	0,046	0,121	0,704	0,045	0,181	0,806	0,085	0,218	0,697
SLCO1B1 rs4149056 [T/C] (12xp.)	72	0,361	0,171	0,038	0,369	0,180	0,044	0,369	0,180	0,044	NA	NA	NA
NR2F2 rs8023580 [T/C] (15xp.)	71	-0,189	0,144	0,195	-0,180	0,148	0,229	-0,250	0,171	0,149	0,047	0,434	0,914
SHBG rs12150660 [G/T] (17xp.)	73	0,153	0,138	0,272	0,148	0,141	0,299	0,104	0,175	0,553	0,550	0,370	0,142

Примечание: β – показатель линейной регрессии, SE – ошибка β, p – уровень статистической значимости.

Note: β – linear regression coefficient, SE – standard error of β, p – level of statistical significance.

Таблица 5

Полиморфизмы, связанные с уровнем SHBG, и концентрация пролактина у пациенток с миомой матки

Table 5

Polymorphisms associated with SHBG levels and prolactin concentration in patients with uterine fibroids

Исследуемый полиморфизм	Числ-ть изуч. выборки	Рассматриваемые генетич. модели											
		аллельная			аддитивная			доминантная			рецессивная		
		β	SE	P	β	SE	P	β	SE	P	β	SE	P
PRMT6 rs17496332 [A/G] (1xp.)	77	-0,164	0,124	0,190	-0,176	0,121	0,151	-0,280	0,157	0,079	-0,054	0,271	0,844
GCKR rs780093 [C/T] (2xp.)	75	0,005	0,126	0,967	0,001	0,124	0,994	-0,103	0,173	0,552	0,188	0,231	0,418
PPP1R21 rs10454142 [T/C] (2xp.)	74	-0,002	0,117	0,989	0,015	0,113	0,893	0,023	0,157	0,886	0,017	0,250	0,946
BAIAP2L1 rs3779195 [T/A] (7xp.)	72	-0,113	0,165	0,497	-0,065	0,162	0,691	-0,065	0,162	0,691	NA	NA	NA
ZBTB10 rs440837 [A/G] (8xp.)	73	0,001	0,130	0,991	0,050	0,129	0,700	-0,020	0,163	0,904	0,373	0,313	0,237
JMJD1C rs7910927 [G/T] (10xp.)	75	0,079	0,110	0,474	0,045	0,110	0,683	-0,074	0,169	0,664	0,234	0,191	0,223
SLCO1B1 rs4149056 [T/C] (12xp.)	76	-0,135	0,164	0,412	-0,070	0,167	0,677	-0,070	0,167	0,677	NA	NA	NA
NR2F2 rs8023580 [T/C] (15xp.)	73	0,164	0,139	0,241	0,127	0,136	0,355	0,018	0,158	0,910	0,968	0,383	0,014
SHBG rs12150660 [G/T] (17xp.)	75	-0,168	0,133	0,210	-0,214	0,129	0,102	-0,287	0,158	0,075	-0,177	0,351	0,616

Примечание: β – показатель линейной регрессии, SE – ошибка β , p – уровень статистической значимости.Note: β – linear regression coefficient, SE – standard error of β , p – level of statistical significance.

Таблица 6

Полиморфизмы, связанные с уровнем SHBG, и концентрация прогестерона у пациенток с миомой матки

Table 6

Polymorphisms associated with SHBG levels and progesterone concentrations in patients with uterine fibroids

Исследуемый полиморфизм	Числ-ть изуч. выборки	Рассматриваемые генетич. модели											
		аллельная			аддитивная			доминантная			рецессивная		
		β	SE	P	β	SE	P	β	SE	P	β	SE	P
PRMT6 rs17496332 [A/G] (1xp.)	62	-0,078	0,130	0,549	-0,027	0,133	0,841	0,042	0,183	0,821	-0,227	0,285	0,430
GCKR rs780093 [C/T] (2xp.)	62	-0,179	0,137	0,198	-0,218	0,138	0,119	-0,291	0,191	0,133	-0,249	0,271	0,361
PPP1R21 rs10454142 [T/C] (2xp.)	61	0,159	0,131	0,229	0,187	0,130	0,157	0,243	0,172	0,164	0,256	0,306	0,407
BAIAP2L1 rs3779195 [T/A] (7xp.)	60	0,172	0,169	0,313	0,192	0,168	0,260	0,192	0,168	0,260	NA	NA	NA
ZBTB10 rs440837 [A/G] (8xp.)	62	0,128	0,135	0,347	0,135	0,138	0,333	0,197	0,170	0,251	0,036	0,349	0,919
JMJD1C rs7910927 [G/T] (10xp.)	63	-0,030	0,114	0,790	-0,018	0,113	0,871	0,033	0,181	0,855	-0,091	0,193	0,637
SLCO1B1 rs4149056 [T/C] (12xp.)	62	-0,074	0,179	0,681	-0,004	0,187	0,983	-0,004	0,187	0,983	NA	NA	NA
NR2F2 rs8023580 [T/C] (15xp.)	61	-0,209	0,155	0,184	-0,245	0,155	0,119	-0,197	0,167	0,243	-1,276	0,642	0,050
SHBG rs12150660 [G/T] (17xp.)	63	0,046	0,140	0,743	0,054	0,141	0,701	0,091	0,168	0,589	-0,071	0,383	0,854

Примечание: β – показатель линейной регрессии, SE – ошибка β , p – уровень статистической значимости.Note: β – linear regression coefficient, SE – standard error of β , p – level of statistical significance.

Таблица 7

Полиморфизмы, связанные с уровнем SHBG, и концентрация тестостерона у пациенток с миомой матки

Table 7

Polymorphisms associated with SHBG levels and testosterone concentrations in patients with uterine fibroids

Исследуемый полиморфизм	Числ-ть изуч. выборки	Рассматриваемые генетич. модели											
		аллельная			аддитивная			доминантная			рецессивная		
		β	SE	P	β	SE	P	β	SE	P	β	SE	P
PRMT6 rs17496332 [A/G] (1xp.)	68	-0,024	0,136	0,858	0,012	0,138	0,929	0,046	0,181	0,251	-0,069	0,306	0,823
GCKR rs780093 [C/T] (2xp.)	68	-0,032	0,139	0,820	-0,064	0,141	0,651	-0,186	0,191	-0,972	0,136	0,275	0,622
PPP1R21 rs10454142 [T/C] (2xp.)	67	-0,179	0,127	0,162	-0,189	0,127	0,140	-0,326	0,173	-1,885	-0,091	0,290	0,755
BAIAP2L1 rs3779195 [T/A] (7xp.)	65	0,071	0,178	0,690	0,045	0,182	0,808	0,045	0,182	0,244	NA	NA	NA
ZBTB10 rs440837 [A/G] (8xp.)	68	0,021	0,142	0,881	-0,027	0,145	0,854	0,044	0,179	0,244	-0,363	0,368	0,328
JMJD1C rs7910927 [G/T] (10xp.)	69	0,083	0,118	0,485	0,094	0,122	0,443	0,013	0,190	0,069	0,265	0,209	0,210
SLCO1B1 rs4149056 [T/C] (12xp.)	68	-0,087	0,178	0,628	-0,158	0,184	0,393	-0,158	0,184	-0,860	NA	NA	NA
NR2F2 rs8023580 [T/C] (15xp.)	67	-0,198	0,147	0,185	-0,199	0,148	0,185	-0,147	0,175	-0,840	-0,744	0,419	0,050
SHBG rs12150660 [G/T] (17xp.)	69	-0,119	0,141	0,402	-0,091	0,142	0,524	-0,147	0,176	-0,835	0,029	0,371	0,938

Примечание: β – показатель линейной регрессии, SE – ошибка β , p – уровень статистической значимости.Note: β – linear regression coefficient, SE – standard error of β , p – level of statistical significance.

Таблица 8

Полиморфизмы, связанные с уровнем SHBG, и концентрация фолликулостимулирующего гормона у пациенток с миомой матки

Table 8

Polymorphisms associated with SHBG levels and follicle-stimulating hormone concentration in patients with uterine fibroids

Исследуемый полиморфизм	Числ-ть изуч. выборки	Рассматриваемые генетич. модели											
		аллельная			аддитивная			доминантная			рецессивная		
		β	SE	P	β	SE	P	β	SE	P	β	SE	P
PRMT6 rs17496332 [A/G] (1xp.)	73	-0,022	0,125	0,859	-0,026	0,128	0,841	-0,138	0,175	0,435	0,218	0,274	0,430
GCKR rs780093 [C/T] (2xp.)	73	-0,105	0,136	0,442	-0,100	0,139	0,475	-0,045	0,183	0,807	-0,314	0,285	0,275
PPP1R21 rs10454142 [T/C] (2xp.)	72	0,014	0,122	0,912	0,011	0,123	0,932	0,084	0,170	0,622	-0,161	0,269	0,553
BAIAP2L1 rs3779195 [T/A] (7xp.)	70	-0,092	0,168	0,587	-0,092	0,171	0,592	-0,092	0,171	0,592	NA	NA	NA
ZBTB10 rs440837 [A/G] (8xp.)	73	0,053	0,132	0,687	0,057	0,136	0,679	0,079	0,171	0,647	0,041	0,337	0,903
JMJD1C rs7910927 [G/T] (10xp.)	74	0,027	0,117	0,816	0,042	0,120	0,726	0,011	0,179	0,950	0,121	0,216	0,578
SLCO1B1 rs4149056 [T/C] (12xp.)	73	0,040	0,173	0,818	0,036	0,180	0,843	0,036	0,180	0,843	NA	NA	NA
NR2F2 rs8023580 [T/C] (15xp.)	72	-0,209	0,140	0,141	-0,196	0,143	0,177	-0,266	0,165	0,112	0,024	0,423	0,955
SHBG rs12150660 [G/T] (17xp.)	74	0,113	0,137	0,410	0,133	0,141	0,349	0,149	0,173	0,391	0,235	0,373	0,531

Примечание: β – показатель линейной регрессии, SE – ошибка β , p – уровень статистической значимости.Note: β – linear regression coefficient, SE – standard error of β , p – level of statistical significance.

При этом, следует подчеркнуть, что механизмы, которые лежат в основе патогенеза миомы матки, вызванного действием прогестерона, в значительной степени неизвестны. Выявлено, что экспрессия рецепторов данного гормона (PRs) выше в миоматозных клетках по сравнению с клетками нормального миометрия [14]. Следует отметить, что уровень прогестерона в изученной нами группе больных миомой матки ассоциирован с полиморфным локусом rs8023580 NR2F2 [T/C] (15хр.).

Прогестерон взаимодействует с факторами роста, такими как трансформирующий фактор роста бета-3 (TGF-β3), эпидермальный фактор роста (EGF) и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), тем самым способствуя пролиферации миоматозных клеток [22]. Следует отметить, что экспрессия TGF-β3 увеличивается во время секреторной фазы менструального цикла (основным гормоном которой является прогестерон) [23]. TGF-β3 задействован в большом количестве процессов в организме, в том числе «регулирует» апоптоз, ангиогенез [24]. TGF-β3 является одним из важнейших факторов роста в патофизиологии опухолей [24]. Также, обращает на себя внимание, «хорошая» эффективность лекарственной терапии пациенток с миомой матки селективными модуляторами прогестероновых рецепторов, что служит дополнительным аргументом в пользу предположения о значимой роли прогестерона в патофизиологии данного заболевания [14, 25]. Также, недавние исследования показали, что при лечении улипристала ацетатом (селективный модулятор прогестероновых рецепторов) уровни транскриптов TGF-β1 и TGF-β3 в миоматозных клетках были заметно снижены, что косвенно указывает на то, что прогестерон опосредует передачу сигналов TGF-β [26, 27, 28].

Кроме того, прогестерон, взаимодействуя как со своими специфическими PRs, так и с негеномными мембранными рецепторами

(mPRs/PGRMCs), активирует ряд сигнальных путей (WNT/β-катенин, PI3K/АКТ), которые стимулируют рост/пролиферацию миоматозных клеток, способствуют их «выживанию» (за счёт снижения апоптоза), приводят к определённым сосудистым изменениям, улучшающим кровоснабжение опухоли и вызывающим значимую для миомы матки модификацию внеклеточного матрикса (ключевого компонента структуры опухоли) [14, 18-21]. Таким образом, прогестерон регулирует факторы роста, ангиогенные факторы, компоненты внеклеточного матрикса и апоптотические агенты в миоматозных клетках [20].

Очень важно отметить следующий момент: прогестерон является одним из ключевых метаболитических предшественников андрогенов и эстрогенов в организме [29]. В работе Ruth et al. были показаны значимые положительные корреляции между уровнем прогестерона и содержанием дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС) ($r=0,60$), тестостерона ($r=0,44$), индексом свободных андрогенов (FAI, рассчитывается как $\text{тестостерон}/\text{SHBG} \times 100$) ($r=0,39$) и, в меньшей степени, концентрацией эстрадиола ($r=0,17$) [30]. Интересно, что результаты GWAS, полученные Ruth et al., указывают на наличие общих генетических детерминант уровней ДГЭАС (rs148982377) и прогестерона (rs34670419) (полиморфизмы rs148982377 и rs34670419 сильно сцеплены ($r^2=1,00$, $D'=1,00$), расположены на расстоянии 56 kb друг от друга в области генов CYP3A4/CYP3A7, участвующих в процессе биосинтеза стероидов) [30]. Следует отметить, что описанные в литературе значимые для миомы матки эффекты генетических полиморфизмов, связанные с уровнем SHBG, реализуемые через тестостерон и эстрогены, в определенной степени могут быть опосредованы эффектами их предшественника – прогестерона [31, 32].

Следует отметить, что эстрогены и прогестерон действуют совместно

в процессе формирования миомы матки: в клетках опухоли эстрогены стимулируют повышенную экспрессию PRs, что приводит к повышению «чувствительности» миоматозных узлов к сигналам этих гормонов [18]. В экспериментах (использовались животные модели) показано, что уровень экспрессии PRs в опухолевых клетках выше по сравнению с эстрогеновыми рецепторами [33]. Также есть данные, что у женщин с миомой матки, не получавших терапию агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, содержание PRs было значительно выше, чем содержание эстрогеновых рецепторов [34]. Примечательно, что в секреторную фазу менструального цикла митотическая активность миоматозных клеток выше (преобладает прогестерон), чем в пролиферативную фазу (преобладают эстрогены) [35].

Важное значение в патофизиологии миомы матки принадлежит гормонам гипофиза – лютеинизирующий гормон (передняя доля) и пролактин (задняя доля) [36]. Литературные данные свидетельствуют о том, что риск развития миомы матки возрастает у женщин с более высокими показателями концентрации лютеинизирующего гормона в сыворотке крови [37]. Также, согласно результатам иммуногистохимического анализа обнаружено повышенное содержание пролактина в миоматозных клетках по сравнению с клетками нормального миометрия у женщин с миомой матки и клетками миометрия здоровых женщин. Кроме того, пролактин может оказывать влияние на развитие и рост опухоли посредством активации сигнальных путей STAT5/MAPK в клеточных линиях миометрия крысы и человека [38]. Следует отметить, что уровень лютеинизирующего гормона в рассматриваемой нами выборке больных миомой матки ассоциирован с rs4149056 *SLCO1B1* [T/C] (12хр.), а с концентрацией пролактина в сыворотке крови больных,

имеющих миому матки, связан полиморфный локус rs8023580 *NR2F2* [T/C] (15хр.).

Интересно отметить, что данная генетическая панель (девять локусов, ассоциированных с уровнем SHBG) использовалась ранее в исследованиях нашего научного коллектива при изучении рака молочной железы [39], эндометриоза [40]. Согласно результатам, полученным в работе Пономаревой Т.А., с уровнем эстрадиола у больных эндометриозом связаны молекулярно-генетические маркеры rs3779195 *BAIAP2L1* ($p_{\text{perm}} \leq 0,050$, $\beta = -0,282 - -0,318$) и rs440837 *ZBTB10* ($p_{\text{perm}} = 0,048$, $\beta = -0,264$), прогестерона – rs780093 *GCKR* ($p_{\text{perm}} \leq 0,050$, $\beta = -0,380 - -0,269$), rs10454142 *PPP1R21* ($p_{\text{perm}} = 0,049$, $\beta = 0,568$), rs8023580 *NR2F2* ($p_{\text{perm}} = 0,050$, $\beta = -0,289$) и rs12150660 *SHBG* ($p_{\text{perm}} = 0,028$, $\beta = -1,071$), а с концентрациями тестостерона и дегидроэпиандростерона ассоциирован полиморфный локус rs440837 *ZBTB10* ($p_{\text{perm}} \leq 0,050$, $\beta = -0,215$ и $p_{\text{perm}} \leq 0,050$, $\beta = -0,266 - -0,334$ соответственно) [40]. Основываясь на этих данных, мы можем заключить, что SNPs rs3779195 *BAIAP2L1* и rs8023580 *NR2F2* связаны с уровнями эстрадиола и прогестерона соответственно, как у больных с эндометриозом [40], так и с миомой матки (материалы нашего исследования). Значимые ассоциации с уровнями тестостерона, прогестерона, эстрадиола с рядом генов-кандидатов половых гормонов (*SLC22A10*-rs112295236, *ZNF789*-rs148982377, *ZKSCAN5*-rs34670419 и др.) установлено и при гиперплазии эндометрия [41].

Заключение. С уровнем половых гормонов у женщин с миомой матки связаны следующие SHBG-значимые молекулярно-генетические маркеры – rs3779195 [T/A] *BAIAP2L1*, rs7910927 [G/T] *JMJD1C*, rs10454142 [T/C] *PPP1R21* (эстрадиол), rs4149056 [T/C] *SLCO1B1* (лютеинизирующий гормон) и rs8023580 [T/C] *NR2F2* (пролактин, прогестерон и тестостерон).

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The author has no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Bulun SE, Yin P, Wei J, et al. Uterine fibroids. *Physiological Reviews*. 2025;105(4):1947-1988. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2024>
2. Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, et al. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. *Endocrine Reviews*. 2022;43(4):678-719. DOI: <https://dx.doi.org/10.1210/endrev/bnab039>
3. Zhang Z, Huang H, Jiang K, et al. Global, regional and national uterine fibroid burdens from 1990 to 2021 and projections until 2050: results from the GBD study. *BMC Women's Health*. 2025;25(1):423. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12905-025-03974-y>
4. Harrington A, Bonine NG, Banks E, et al. Direct Costs Incurred Among Women Undergoing Surgical Procedures to Treat Uterine Fibroids. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy*. 2020;26(1-a):S2-S10. DOI: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2020.26.1-a.s2>
5. Li B, Wang F, Chen L, et al. Global epidemiological characteristics of uterine fibroids. *Archives of Medical Science*. 2023;19(6):1802-1810. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms/171786>
6. Kim J, Williams A, Noh H, et al. Genome-wide meta-analysis identifies novel risk loci for uterine fibroids within and across multiple ancestry groups. *Nature Communications*. 2025;16(1):2273. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57483-5>
7. Пономаренко МС, Решетников ЕА, Пономаренко ИВ, и др. Молекулярно-генетические факторы формирования миомы матки. *Медицинский Совет*. 2025;4:21-25. DOI: <https://doi.org/10.21518/ms2025-051>
8. Alsudairi HN, Alrasheed AT, Dvornyk V. Estrogens and uterine fibroids: an integrated view. *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(2):156-163. DOI: <https://dx.doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-6>
9. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносоев МИ. Полиморфные локусы гена LHCGR, ассоциированные с развитием миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2018;10:86-91. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>
10. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, et al. Candidate Genes for Age at Menarche Are Associated With Uterine Leiomyoma. *Frontiers in Genetics*. 2021;11:512940. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.512940>
11. Пономаренко ИВ, Чурносоев МИ. Современные представления об этиопатогенезе и факторах риска лейомиомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2018;8:27-32. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8.27-32>
12. Пономаренко МС, Решетников ЕА, Пономаренко ИВ, и др. Этиопатогенетические механизмы развития миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2024;1:34-41. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.241>
13. Lv M, Yu J, Huang Y, et al. Androgen Signaling in Uterine Diseases: New Insights and New Targets. *Biomolecules*. 2022;12(11):1624. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom12111624>
14. Ploumaki I, Macri VI, Segars JH, et al. Progesterone signaling in uterine fibroids: Molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Life Sciences*. 2025;362:123345. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.123345>
15. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, et al. PLINK: a tool set for wholegenome association and population-based linkage analyses. *American Journal of Human Genetics*. 2007;81(3):559-575. DOI: <https://dx.doi.org/10.1086/519795>
16. 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>
17. Borahay MA, Al-Hendy A, Kilic GS, et al. Signaling Pathways in Leiomyoma: Understanding Pathobiology and Implications for Therapy. *Molecular Medicine*. 2015;21(1):242-256. DOI: <https://doi.org/10.2119/molmed.2014.00053>
18. Machado-Lopez A, Simón C, Mas A. Molecular and Cellular Insights into the

Development of Uterine Fibroids. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(16):8483. DOI: <https://dx.doi.org/10.3390/ijms22168483>

19.Ali M, Ciebiera M, Vafaei S, et al. Progesterone Signaling and Uterine Fibroid Pathogenesis; Molecular Mechanisms and Potential Therapeutics. Cells. 2023;12(8):1117. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells12081117>

20.Szucio W, Bernaczyk P, Ponikwicka-Tyszk D, et al. Progesterone signaling in uterine leiomyoma biology: Implications for potential targeted therapy. Advances in Medical Sciences. 2024;69(1):21-28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.advms.2024.01.001>

21.Omar M, Laknaur A, Al-Hendy A, et al. Myometrial progesterone hyper-responsiveness associated with increased risk of human uterine fibroids. BMC Women's Health. 2019;19(1):92. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0795-1>

22.Górski K, Zgliczyński S, Stelmachowska-Banaś M, et al. Uterine fibroids in women diagnosed with acromegaly: a systematic review. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2024;25(4):773-781. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-024-09883-z>

23.Islam MS. Advances in uterine fibroid research: linking progesterone and the transforming growth factor- β signaling pathway. Fertility and Sterility. 2024;122(2):272-273. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.05.004>

24.Bariani MV, Cui YH, Ali M, et al. TGF β signaling links early life endocrine-disrupting chemicals exposure to suppression of nucleotide excision repair in rat myometrial stem cells. Cellular and Molecular Life Sciences. 2023;80(10):288. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-023-04928-z>

25.Simon JA, Catherino W, Segars JH, et al. Ulipristal acetate for treatment of symptomatic uterine leiomyomas: a randomized controlled trial. Obstetrics and Gynecology. 2018;131(3):431-439. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002462>

26.Milewska G, Ponikwicka-Tyszk D, Bernaczyk P, et al. Functional evidence for two distinct mechanisms of action of progesterone and selective progesterone receptor modulator on uterine leiomyomas. Fertility and Sterility. 2024;122(2):341-351. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.02.046>

27.Lewis TD, Malik M, Britten J, et al. Ulipristal acetate decreases active TGF- β 3 and its canonical signaling in uterine leiomyoma via two novel mechanisms. Fertility and Sterility.

2019;111(4):683-684. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.12.026>

28.Ciebiera M, Włodarczyk M, Wrzosek M, et al. Ulipristal acetate decreases transforming growth factor β 3 serum and tumor tissue concentrations in patients with uterine fibroids. Fertility and Sterility. 2018;109(3):501-507. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.11.023>

29.Sinnott-Armstrong N, Naqvi S, Rivas M, et al. GWAS of three molecular traits highlights core genes and pathways alongside a highly polygenic background. eLife. 2021;10:e58615. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.58615>

30.Ruth KS, Campbell PJ, Chew S, et al. Genome-wide association study with 1000 genomes imputation identifies signals for nine sex hormone-related phenotypes. European Journal of Human Genetics. 2016;24:284-290. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.102>

31.Ponomarenko M, Reshetnikov E, Churnosova M, et al. Obesity/Overweight as a Meaningful Modifier of Associations Between Gene Polymorphisms Affecting the Sex Hormone-Binding Globulin Content and Uterine Myoma. Life. 2025;15(9):1459. DOI: <https://doi.org/10.3390/life15091459>

32.Ponomarenko M, Reshetnikov E, Churnosova M, et al. Genetic Variants Linked with the Concentration of Sex Hormone-Binding Globulin Correlate with Uterine Fibroid Risk. Life. 2025;15(7):1150. DOI: <https://doi.org/10.3390/life15071150>

33.Mozzachio K, Moore AB, Kissling GE, et al. Immunoexpression of Steroid Hormone Receptors and Proliferation Markers in Uterine Leiomyoma and Normal Myometrial Tissues from the Miniature Pig, *Sus scrofa*. Toxicologic Pathology. 2016;44(3):450-457. DOI: <https://doi.org/10.1177/0192623315621414>

34.Khan KN, Fujishita A, Koshiba A, et al. Expression profiles of E/P receptors and fibrosis in GnRHa-treated and -untreated women with different uterine leiomyomas. PLoS ONE. 2020;15(11):e0242246. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242246>

35.Ali M, Al-Hendy A. Selective progesterone receptor modulators for fertility preservation in women with symptomatic uterine fibroids. Biology of Reproduction. 2017;97(3):337-352. DOI: <https://doi.org/10.1093/biolre/iox094>

36.Stewart EA, Nowak RA. Uterine Fibroids: Hiding in Plain Sight. Physiology.

2022;37(1):16-27. DOI:
<https://doi.org/10.1152/physiol.00013.2021>

37. Baird DD, Kesner JS, Dunson DB. Luteinizing hormone in premenopausal women may stimulate uterine leiomyomata development. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 2006;13(2):130-135. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsig.2005.12.001>

38. DiMauro A, Sege C, Minor B, et al. Prolactin is Expressed in Uterine Leiomyomas and Promotes Signaling and Fibrosis in Myometrial Cells. *Reproductive Sciences*. 2022;29(9):2525-2535. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00741-w>

39. Пасенов КН. Особенности ассоциаций SHBG-связанных генов с раком молочной железы у женщин в зависимости от наличия наследственной отягощенности и мутаций в генах BRCA1/CHEK2. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2024;10(1):69-88. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-4>

40. 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>

41. Чурносоев ВИ. Ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов с уровнем половых гормонов у больных гиперплазией эндометрия. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2025;11(2):243-262. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-3>

References

1. Bulun SE, Yin P, Wei J, et al. Uterine fibroids. *Physiological Reviews*. 2025;105(4):1947-1988. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2024>

2. Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, et al. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. *Endocrine Reviews*. 2022;43(4):678-719. DOI: <https://dx.doi.org/10.1210/endrev/bnab039>

3. Zhang Z, Huang H, Jiang K, et al. Global, regional and national uterine fibroid burdens from 1990 to 2021 and projections until 2050: results from the GBD study. *BMC Women's Health*.

2025;25(1):423. DOI:
<https://doi.org/10.1186/s12905-025-03974-y>

4. Harrington A, Bonine NG, Banks E, et al. Direct Costs Incurred Among Women Undergoing Surgical Procedures to Treat Uterine Fibroids. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy*. 2020;26(1-a):S2-S10. DOI: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2020.26.1-a.s2>

5. Li B, Wang F, Chen L, et al. Global epidemiological characteristics of uterine fibroids. *Archives of Medical Science*. 2023;19(6):1802-1810. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms/171786>

6. Kim J, Williams A, Noh H, et al. Genome-wide meta-analysis identifies novel risk loci for uterine fibroids within and across multiple ancestry groups. *Nature Communications*. 2025;16(1):2273. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57483-5>

7. Ponomarenko MS, Reshetnikov EA, Ponomarenko IV, et al. Molecular genetic factors of uterine fibroids formation. *Medical Council*. 2025;4:21-25. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21518/ms2025-051>

8. Alsudairi HN, Alrasheed AT, Dvornyk V. Estrogens and uterine fibroids: an integrated view. *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(2):156-163. DOI: <https://dx.doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-6>

9. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic loci of the LHCGR gene associated with the development of uterine fibroids. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;10:86-91. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>

10. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, et al. Candidate Genes for Age at Menarche Are Associated With Uterine Leiomyoma. *Frontiers in Genetics*. 2021;11:512940. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.512940>

11. Ponomarenko IV, Churnosov MI. Contemporary ideas about etiopathogenesis and risk factors of uterine leiomyoma. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;8:27-32. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8.27-32>

12. Ponomarenko MS, Reshetnikov EA, Ponomarenko IV, et al. Etiopathogenetic mechanisms of uterine fibroids development. *Obstetrics and Gynecology*. 2024;1:34-41. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.241>

13. Lv M, Yu J, Huang Y, et al. Androgen Signaling in Uterine Diseases: New Insights and

New Targets. *Biomolecules*. 2022;12(11):1624. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom12111624>

14.Ploumaki I, Macri VI, Segars JH, et al. Progesterone signaling in uterine fibroids: Molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Life Sciences*. 2025;362:123345. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.123345>

15.Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, et al. PLINK: a tool set for wholegenome association and population-based linkage analyses. *American Journal of Human Genetics*. 2007;81(3):559-575. DOI: <https://dx.doi.org/10.1086/519795>

16.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>

17.Borahay MA, Al-Hendy A, Kilic GS, et al. Signaling Pathways in Leiomyoma: Understanding Pathobiology and Implications for Therapy. *Molecular Medicine*. 2015;21(1):242-256. DOI: <https://doi.org/10.2119/molmed.2014.00053>

18.Machado-Lopez A, Simón C, Mas A. Molecular and Cellular Insights into the Development of Uterine Fibroids. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(16):8483. DOI: <https://dx.doi.org/10.3390/ijms22168483>

19.Ali M, Ciebiera M, Vafaei S, et al. Progesterone Signaling and Uterine Fibroid Pathogenesis; Molecular Mechanisms and Potential Therapeutics. *Cells*. 2023;12(8):1117. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells12081117>

20.Szucio W, Bernaczyk P, Ponikwicka-Tyszko D, et al. Progesterone signaling in uterine leiomyoma biology: Implications for potential targeted therapy. *Advances in Medical Sciences*. 2024;69(1):21-28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.advms.2024.01.001>

21.Omar M, Laknaur A, Al-Hendy A, et al. Myometrial progesterone hyper-responsiveness associated with increased risk of human uterine fibroids. *BMC Women's Health*. 2019;19(1):92. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0795-1>

22.Górski K, Zgliczyński S, Stelmachowska-Banaś M, et al. Uterine fibroids in women diagnosed with acromegaly: a systematic review. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2024;25(4):773-781. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-024-09883-z>

23.Islam MS. Advances in uterine fibroid research: linking progesterone and the transforming growth factor- β signaling pathway.

Fertility and Sterility. 2024;122(2):272-273. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.05.004>

24.Bariani MV, Cui YH, Ali M, et al. TGF β signaling links early life endocrine-disrupting chemicals exposure to suppression of nucleotide excision repair in rat myometrial stem cells. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2023;80(10):288. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-023-04928-z>

25.Simon JA, Catherino W, Segars JH, et al. Ulipristal acetate for treatment of symptomatic uterine leiomyomas: a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;131(3):431-439. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002462>

26.Milewska G, Ponikwicka-Tyszko D, Bernaczyk P, et al. Functional evidence for two distinct mechanisms of action of progesterone and selective progesterone receptor modulator on uterine leiomyomas. *Fertility and Sterility*. 2024;122(2):341-351. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.02.046>

27.Lewis TD, Malik M, Britten J, et al. Ulipristal acetate decreases active TGF- β 3 and its canonical signaling in uterine leiomyoma via two novel mechanisms. *Fertility and Sterility*. 2019;111(4):683-684. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.12.026>

28.Ciebiera M, Włodarczyk M, Wrzosek M, et al. Ulipristal acetate decreases transforming growth factor β 3 serum and tumor tissue concentrations in patients with uterine fibroids. *Fertility and Sterility*. 2018;109(3):501-507. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.11.023>

29.Sinnott-Armstrong N, Naqvi S, Rivas M, et al. GWAS of three molecular traits highlights core genes and pathways alongside a highly polygenic background. *eLife*. 2021;10:e58615. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.58615>

30.Ruth KS, Campbell PJ, Chew S, et al. Genome-wide association study with 1000 genomes imputation identifies signals for nine sex hormone-related phenotypes. *European Journal of Human Genetics*. 2016;24:284-290. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.102>

31.Ponomarenko M, Reshetnikov E, Churnosova M, et al. Obesity/Overweight as a Meaningful Modifier of Associations Between Gene Polymorphisms Affecting the Sex Hormone-Binding Globulin Content and Uterine Myoma. *Life*. 2025;15(9):1459. DOI: <https://doi.org/10.3390/life15091459>

32.Ponomarenko M, Reshetnikov E, Churnosova M, et al. Genetic Variants Linked with

the Concentration of Sex Hormone-Binding Globulin Correlate with Uterine Fibroid Risk. *Life*. 2025;15(7):1150. DOI: <https://doi.org/10.3390/life15071150>

33.Mozzachio K, Moore AB, Kissling GE, et al. Immunoexpression of Steroid Hormone Receptors and Proliferation Markers in Uterine Leiomyoma and Normal Myometrial Tissues from the Miniature Pig, *Sus scrofa*. *Toxicologic Pathology*. 2016;44(3):450-457. DOI: <https://doi.org/10.1177/0192623315621414>

34.Khan KN, Fujishita A, Koshiba A, et al. Expression profiles of E/P receptors and fibrosis in GnRHa-treated and -untreated women with different uterine leiomyomas. *PLoS ONE*. 2020;15(11):e0242246. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242246>

35.Ali M, Al-Hendy A. Selective progesterone receptor modulators for fertility preservation in women with symptomatic uterine fibroids. *Biology of Reproduction*. 2017;97(3):337-352. DOI: <https://doi.org/10.1093/biolre/iox094>

36.Stewart EA, Nowak RA. Uterine Fibroids: Hiding in Plain Sight. *Physiology*. 2022;37(1):16-27. DOI: <https://doi.org/10.1152/physiol.00013.2021>

37.Baird DD, Kesner JS, Dunson DB. Luteinizing hormone in premenopausal women may stimulate uterine leiomyomata development. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 2006;13(2):130-135. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsig.2005.12.001>

38.DiMauro A, Sege C, Minor B, et al. Prolactin is Expressed in Uterine Leiomyomas and Promotes Signaling and Fibrosis in Myometrial Cells. *Reproductive Sciences*. 2022;29(9):2525-2535. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00741-w>

39.Pasenov KN. Features of associations of SHBG-related genes with breast cancer in women, depending on the presence of hereditary burden

and mutations in the BRCA1/CHEK2 genes. *Research Results in Biomedicine*. 2024;10(1):69-88. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-4>

40.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>

41.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: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2025-11-2-0-3>

Статья поступила в редакцию 2 марта 2025 г.
Поступила после доработки 5 мая 2025 г.
Принята к печати 23 мая 2025 г.

Received 2 March 2025

Revised 5 May 2025

Accepted 23 May 2025

Информация об авторе

Марина Сергеевна Пономаренко, аспирант по научной специальности 1.5.7 – Генетика ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: ponomarenkomc@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0312-0829>.

Information about the author

Marina S. Ponomarenko, Post-graduate Student in Scientific Specialty 1.5.7 – Genetics, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: ponomarenkomc@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0312-0829>.