

УДК 575.16

**ВАРИАНТ rs7579411 ГЕНА *LHCGR* АССОЦИИРОВАН
С РАЗВИТИЕМ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ**© 2022 г. И. В. Пономаренко¹, И. В. Батлущая¹, В. С. Орлова¹,
О. А. Ефремова¹, М. И. Чурносов¹, *¹Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, 308015 Россия

*e-mail: churnosov@bsu.edu.ru

Поступила в редакцию 04.12.2021 г.

После доработки 22.12.2021 г.

Принята к публикации 28.12.2021 г.

Изучены ассоциации однонуклеотидного полиморфизма гена *LHCGR* с формированием гиперплазии эндометрия у населения России. Проведено генотипирование четырех локусов гена *LHCGR* (rs4953616, rs4374421, rs6729809, rs7579411) у 520 больных с гиперплазией эндометрия (ГЭ) и 981 женщины группы контроля. Установлен значимый вклад в подверженность гиперплазии эндометрия полиморфного варианта rs7579411 гена *LHCGR*. Генотип C/C rs7579411 гена *LHCGR* является рисковым для ГЭ (OR = 1.26, $p = 0.05$), тогда как аллельный вариант T rs7579411 гена *LHCGR* – протективный фактор для ГЭ (OR = 0.79, $p_{perm} = 0.05$). Локус rs7579411 гена *LHCGR* обладает значимыми эпигенетическими эффектами (находится в регионах ДНК, маркирующих регуляторные последовательности (энхансеры)) и связан с экспрессией гена *STON1-GTF2AIL* в органах и тканях (щитовидная железа, периферическая кровь), вовлеченных в патофизиологию заболевания. При этом аллель T rs7579411 гена *LHCGR* ассоциирован с низкой транскрипционной активностью гена *STON1-GTF2AIL* ($\beta = -0.25$).

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, *LHCGR*, полиморфизм, ассоциации.

DOI: 10.31857/S0016675822090132

Гиперпластические процессы эндометрия (ГЭ) характеризуются патологически измененной пролиферацией (очаговой или диффузной) различных компонентов слизистого слоя матки (железистого/стромального) при преобладающем поражении железистых структурных элементов [1, 2]. Распространенность ГЭ среди различных групп женского населения варьирует в широких пределах, и в структуре гинекологической патологии доля данного заболевания может достигать 50% [3, 4]. Считается, что ГЭ без атипии чаще встречается у женщин в возрасте от 50 до 54 лет, тогда как гиперплазия с атипией наиболее распространена в возрастной группе 60–64 года, при этом у женщин в возрасте до 30 лет заболевание регистрируется довольно редко [5, 6]. Согласно литературным данным ГЭ (особенно с элементами атипии) является предрасполагающим фактором возникновения рака эндометрия, причем повышенный риск злокачественного перерождения наблюдается у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в возрасте ≤ 39 и ≥ 50 лет [7]. Имеются литературные данные, что около 40% женщин молодого возраста, имеющих ГЭ, подвергаются оперативному вмешательству, что в результате может обуславливать различные нарушения репродукции [8].

Среди факторов риска ГЭ значимая роль отводится эстроген-прогестероновому дисбалансу, раннему менархе и поздней менопаузе, инсулинорезистентности, воспалению, наличию коморбидных заболеваний (ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, доброкачественные заболевания органов малого таза), генетическим факторам и др. [1, 3, 4, 6, 7, 9–11]. Важно отметить, что несмотря на очевидную значимость наследственных факторов в формировании ГЭ [1], количество генетических исследований данного заболевания не только в нашей стране, но во всем мире весьма ограничено [2, 3, 12], эти работы фрагментарны, а полученные результаты неоднозначны, что определяет актуальность продолжения молекулярно-генетических исследований ГЭ.

Цель данного исследования – оценить ассоциативные связи однонуклеотидного полиморфизма гена *LHCGR* с ГЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на выборке 520 больных ГЭ и 981 женщине группы контроля, сформированных в БОКБ (отделение гинекологии) под контролем комиссии по этике НИУ БелГУ. Диагностика ГЭ

проводилась сертифицированными врачами-гинекологами (выполнялась гистероскопия с получением биоптата эндометрия и его последующим морфологическим исследованием). Наличие простой ГЭ без атипии являлось основанием для включения в группу больных. В группу контроля включались женщины без клинических и УЗИ-признаков ГЭ (обследовались при профилактических осмотрах) [2]. Возрастные характеристики больных и контроля были сопоставимы (41.78 и 40.73 лет соответственно, $p > 0.05$). В группу исследования были включены русские женщины, родившиеся и проживающие в Центральном Черноземье РФ [13, 14], предварительно давшие согласие на участие в исследовании.

Для генетического исследования была использована ДНК, выделенная из образцов крови общепринятым (фенольно/хлороформным) методом [15]. Для генотипирования были отобраны четыре полиморфных варианта гена *LHCGR* (rs4953616, rs4374421, rs6729809, rs7579411), являющиеся регуляторными [16, 17]: согласно биоинформатической базы данных HaploReg [18] эти локусы характеризуются значимым регуляторным потенциалом. Генотипирование исследуемых полиморфных локусов было выполнено ПЦР (метод TaqMan зондов) [19].

Для сравнительной оценки частот аллелей и генотипов между пациентами с ГЭ и контрольной группой использовался критерий χ^2 (применялась поправка Йетса на непрерывность) [20]. Расчеты проводились в программном обеспечении “STATISTICA” с использованием таблиц сопряженности 2×2 . Для оценки ассоциативных связей однонуклеотидного полиморфизма (и том числе их гаплотипов) с ГЭ были использованы общепринятые в генетико-эпидемиологических исследованиях показатели OR (отношение шансов) и 95%CI (95%-ный доверительный интервал для OR) [21]. Значения OR и 95%CI были получены методом логистической регрессии [22], имплементированным в программе gPLINK [23]. При проведении расчетов использовались три генетические модели (аддитивная, рецессивная, доминантная) [24, 25]. Неравновесие по сцеплению между анализируемыми вариантами гена *LHCGR* было оценено на основе коэффициентов D' Левонтина и корреляции r^2 Пирсона. Выделение блочной структуры осуществлялось с применением “Confidence intervals” при заданном уровне $r^2 > 0.2$ и $D' > 0.8$ в программе gPLINK. Коррекция на множественные сравнения проводилась пермутационными процедурами [26] с вычислением показателя p_{perm} (значение $p_{perm} < 0.05$ было принято за статистически значимое [27]).

Для оценки функциональных эффектов полиморфных вариантов гена *LHCGR*, ассоциированного с ГЭ, использовались общедоступные биоинформатические ресурсы [28, 29]: HaploReg

(изучались эпигенетические эффекты) [18] и GTExportal (исследовалась связь с транскрипцией генов) [28], и применялись ранее опубликованные методики [2, 30, 31].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлено соответствие HWE по всем рассматриваемым локусам гена *LHCGR* как у больных ГЭ, так и в контроле (данные представлены в табл. 1); использовалась поправка Бонферрони на число анализируемых локусов $p_{bonf} > 0.0125$ ($0.05/4$).

Полученные в работе данные (табл. 1) указывают на связь rs7579411 гена *LHCGR* с ГЭ. Генотип C/C rs7579411 имеет “рисковое” значение для ГЭ (OR = 1.26, 95%CI = 1.00–1.59, $p = 0.05$). Согласно данным регрессионного анализа минорный аллель T rs7579411 проявляет протективный эффект при формировании заболевания в рамках доминантной генетической модели (OR = 0.79, 95%CI = 0.63–0.99, $p = 0.05$, $p_{perm} = 0.05$). Достоверных различий в частотах встречаемости гаплотипов в рамках выявленного гаплоглоба rs757941/rs6729809/rs4953616 (параметры выделения гаплоглоба – $r^2 > 0.2$, $D' > 0.8$) у больных ГЭ и в контроле не обнаружено (табл. 2).

По данным биоинформатического ресурса HaploReg установлена локализация rs7579411 гена *LHCGR* в области ДНК, связанной с гистоновыми белками (H3K4me1), маркирующими регуляторные последовательности генома (энхансеры) в культуре клеток-предшественников нейронов, клеток-производных адипоцитов, первичных клеток остеобластов, а также в ДНК-регионе, взаимодействующем с белками-гистонами типа H3K27ac, маркирующими функционально активные энхансерные участки в культивируемой культуре клеток мезодермы.

При *in silico*-оценке связи варианта rs7579411 с уровнем транскрипционной активности генов в организме, проведенной с использованием биоинформатического ресурса GTExportal, установлена ассоциация этого однонуклеотидного полиморфизма с экспрессией гена *STON1-GTF2AIL* (Gene ID: 286749) в щитовидной железе ($p = 0.0000031$, $FDR \leq 0.05$). При этом аллель T данного варианта (в сравнении с альтернативным для него вариантом C) определяет более низкие значения уровня экспрессионной активности гена *STON1-GTF2AIL*, о чем свидетельствует отрицательное значение показателя регрессии для этого аллеля ($\beta = -0.25$). Вместе с этим, согласно данным, представленным в HaploReg, rs7579411 гена *LHCGR* связан с транскрипционной активностью гена *STON1-GTF2AIL* в периферической крови ($p = 0.00064$).

Итак, полученные в настоящей работе данные о функциональных эффектах полиморфного ло-

Таблица 1. Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфных локусов гена *LHCGR* у больных гиперплазией эндометрия и в контрольной группе

Локусы	Аллели, генотипы	Больные (<i>n</i> = 520) абс. (%)	Контроль (<i>n</i> = 981) абс. (%)	OR (95%CI)	<i>p</i>
rs 4374421	<i>T</i>	677 (69.79%)	1300 (68.71%)	1.05 (0.88–1.24)	0.58
	<i>C</i>	293 (30.21%)	592 (31.29%)	0.95 (0.80–1.13)	
	<i>T/T</i>	244 (50.31%)	441 (46.62%)	1.16 (0.93–1.45)	0.20
	<i>T/C</i>	189 (38.97%)	418 (44.19%)	0.80 (0.64–1.01)	0.07
	<i>C/C</i>	52 (10.72%)	87 (9.19%)	1.18 (0.81–1.73)	0.41
	H_o/H_e (P_{HWE})	0.390/0.422 (0.106)	0.442/0.430 (0.449)		
	<i>T/T</i> vs. <i>T/C</i> vs. <i>C/C</i> (аддитивная модель)			0.95 (0.80–1.12)	0.55
	<i>T/T</i> vs. <i>T/C</i> + <i>C/C</i> (доминантная модель)			0.86 (0.69–1.07)	0.18
	<i>T/T</i> + <i>T/C</i> vs. <i>C/C</i> (рецессивная модель)			1.19 (0.82–1.70)	0.36
rs7579411	<i>C</i>	587 (57.44%)	1071 (54.98%)	1.10 (0.94–1.29)	0.21
	<i>T</i>	435 (42.56%)	877 (45.02%)	0.90 (0.77–1.06)	
	<i>C/C</i>	175 (34.25%)	285 (29.26%)	1.26 (1.00–1.59)	0.05
	<i>C/T</i>	237 (46.38%)	501 (51.44%)	0.82 (0.65–1.02)	0.07
	<i>T/T</i>	99 (19.37%)	188 (19.30%)	1.00 (0.76–1.33)	1.00
	H_o/H_e (P_{HWE})	0.464/0.489 (0.241)	0.514/0.495 (0.244)		
	<i>C/C</i> vs. <i>C/T</i> vs. <i>T/T</i> (аддитивная модель)			0.90 (0.77–1.05)	0.19
	<i>C/C</i> vs. <i>C/T</i> + <i>T/T</i> (доминантная модель)			0.79 (0.63–0.99)	0.05
	<i>C/C</i> + <i>C/T</i> vs. <i>T/T</i> (рецессивная модель)			1.00 (0.77–1.32)	0.97
rs6729809	<i>T</i>	713 (69.22%)	1264 (67.67%)	1.07 (0.91–1.27)	0.41
	<i>C</i>	317 (30.78%)	604 (32.33%)	0.93 (0.78–1.10)	
	<i>T/T</i>	247 (47.96%)	419 (44.86%)	1.13 (0.91–1.41)	0.28
	<i>T/C</i>	219 (42.52%)	426 (45.61%)	0.88 (0.70–1.10)	0.29
	<i>C/C</i>	49 (9.52%)	89 (9.53%)	0.99 (0.68–1.46)	1.00
	H_o/H_e (P_{HWE})	0.425/0.426 (1.000)	0.456/0.438 (0.205)		
	<i>T/T</i> vs. <i>T/C</i> vs. <i>C/C</i> (аддитивная модель)			0.93 (0.78–1.09)	0.38
	<i>T/T</i> vs. <i>T/C</i> + <i>C/C</i> (доминантная модель)			0.88 (0.71–1.09)	0.26
	<i>T/T</i> + <i>T/C</i> vs. <i>C/C</i> (рецессивная модель)			0.99 (0.69–1.43)	0.99
rs 4953616	<i>T</i>	742 (72.46%)	1408 (72.06%)	1.02 (0.86–1.21)	0.85
	<i>C</i>	282 (27.54%)	546 (27.94%)	0.98 (0.82–1.16)	
	<i>T/T</i>	267 (52.15%)	493 (50.46%)	1.07 (0.86–1.33)	0.57
	<i>T/C</i>	208 (40.63%)	422 (43.19%)	0.90 (0.72–1.12)	0.37
	<i>C/C</i>	37 (7.22%)	62 (6.35%)	1.15 (0.74–1.79)	0.59
	H_o/H_e (P_{HWE})	0.406/0.399 (0.740)	0.432/0.403 (0.026)		
	<i>T/T</i> vs. <i>T/C</i> vs. <i>C/C</i> (аддитивная модель)			0.98 (0.82–1.16)	0.81
	<i>T/T</i> vs. <i>T/C</i> + <i>C/C</i> (доминантная модель)			0.93 (0.75–1.16)	0.54
	<i>T/T</i> + <i>T/C</i> vs. <i>C/C</i> (рецессивная модель)			1.21 (0.75–1.75)	0.51

Примечание. OR – показатель отношения шансов, *p* – уровень значимости, H_o – наблюдаемая гетерозиготность, H_e – ожидаемая гетерозиготность, P_{HWE} – уровень значимости отклонения от закона Харди–Вайнберга.

Таблица 2. Распределение гаплотипов полиморфных локусов rs757941–rs6729809–rs4953616 гена *LHCGR* среди больных гиперплазией эндометрия и в контрольной группе

Гаплотип	Частота гаплотипа		OR	<i>p</i>
	больные	контроль		
TCC	0.270	0.277	0.94	0.705
TCT	0.036	0.044	0.86	0.288
TTT	0.127	0.131	0.98	0.773
CTT	0.567	0.549	1.05	0.338

Примечание. Результаты получены методом логистической регрессии, OR – отношение шансов, *p* – уровень значимости.

куса rs7579411 гена *LHCGR*, определяющего подверженность к гиперплазии эндометрия, указывают на его важное эпигенетическое значение (связан с регуляторными последовательностями ДНК-энхансерами) и влияние на экспрессию гена *STON1-GTF2AIL* в щитовидной железе и периферической крови (“протективный” для ГЭ аллель *T* rs7579411 определяет низкий уровень транскрипции).

Согласно информации генетической базы данных GeneCards [32] ген *LHCGR* является белок-кодирующим и контролирует синтез рецепторов к лютеинизирующему гормону (ЛГ)/хорионическому гонадотропину (ХГ). Следует отметить, что ЛГ является одним из “ключевых” гормонов женского организма, контролирующих “работу” ее репродуктивной системы. Посредством взаимодействия с этими рецепторами ЛГ влияет на образование эстрогенов/андрогенов в фолликулах яичников, является индуктором овуляции, вовлечен в формирование желтого тела вследствие лютеинизации клеток гранулезы, влияет на синтез желтым телом прогестерона, а также других стероидных гормонов [33]. Данные ЛГ-опосредованные процессы в системе “гипоталамус-гипофиз-яичники” женщины имеют важное патофизиологическое значение при возникновении ГЭ, т.к. одним из ключевых моментов в формировании заболевания является гиперэстрогения (абсолютная или относительная) при недостатке прогестерона [1, 3, 4].

По данным GeneCards [32], результатом экспрессии участка ДНК в регионе гена *LHCGR* является образование транскрипта *STON1-GTF2AIL*. Особенностью данного транскрипта является то, что он включает в себя элементы полинуклеотидных цепей, транскрибируемых с двух генов – *STON1* и *GTF2AIL*, и может подвергаться в дальнейшем альтернативному сплайсингу. Продуктом гена *GTF2AIL* является одна из субъединиц основного фактора транскрипции TFIIA (является “ключевым” фактором регуляции транскрипционной активности подавляющего числа генов). Ген *STON1* контролирует синтез белка стонина 1, который задействован в механизмах “местной” кле-

точной подвижности, адгезии и эндоцитоза [32]. В ряде ранее проведенных работ продемонстрирована связь rs7579411 *LHCGR* (в составе эпистатических взаимодействий) с возрастом появления первых месячных (возраст менархе) и ростом женщин [16], риском развития генитального эндометриоза [9]. При этом обращает на себя внимание факт того, что (согласно литературным данным [34]) аллель *T* ассоциирован с поздним менархе ($\beta = 0.058$), а согласно нашим данным этот аллельный вариант имеет протективное значение для гиперплазии эндометрия, что полностью согласуется между собой. Также литературные данные указывают на связь однонуклеотидного полиморфизма генов *LHCGR* и *STON1-GTF2AIL* с поликистозом яичников [35, 36]. Обнаружена более высокая экспрессия данных генов в подкожной жировой ткани у женщин с поликистозом яичников [37] и межэтнические различия в транскрипционной активности *STON1-GTF2AIL* у белокожих/чернокожих женщин в возрастной группе 35 лет и старше, имеющих миому матки [38].

В работе продемонстрирована ассоциация с ГЭ полиморфного варианта rs7579411 гена *LHCGR*. Генотип *C/C* имеет рисковое значение для ГЭ, тогда как аллельный вариант *T* служит “защитным” фактором при возникновении заболевания. Однонуклеотидный полиморфизм rs7579411 *LHCGR* обладает значимыми эпигенетическими эффектами (находится в ДНК-регионе, маркирующем регуляторные последовательности) и связан с экспрессией гена *STON1-GTF2AIL* в органах и тканях (щитовидная железа, периферическая кровь), вовлеченных в патофизиологию заболевания. При этом аллель *T* ассоциирован с низкой транскрипционной активностью гена *STON1-GTF2AIL*.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для молодых докторов наук (проект “Изучение генетических факторов репродуктивного здоровья женщин” (МД-3284.2022.1.4)).

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национально-го комитета по исследовательской этике и Хель-

синкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sanderson P.A., Critchley H.O.D., Williams A.R.W. et al. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia // *Hum. Reprod. Update*. 2017. V. 23(2). P. 232–254.
2. Ponomarenko I., Reshetnikov E., Polonikov A. et al. Candidate genes for age at menarche are associated with endometrial hyperplasia // *Gene*. 2020. V. 757. P. 144933. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144933>
3. Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M. et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia // *J. Gynecol. Oncol.* 2016. V. 27(1). P. e8. <https://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e8>
4. Burke T.W., Tortolero-Luna G., Malpica A. et al. Endometrial hyperplasia and endometrial cancer // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 1996. V. 23(2). P. 411–456.
5. Reed S.D., Newton K.M., Clinton W.L. et al. Incidence of endometrial hyperplasia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009. V. 200(6). P. 678. e1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.02.032>
6. Rodriguez A.M., Polychronopoulou E., Hsu E. et al. Factors associated with endometrial cancer and hyperplasia among middle-aged and older Hispanics // *Gynecol. Oncol.* 2021. V. 160(1). P. 16–23. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.10.033>
7. Jeong J.Y., Hwang S.O., Lee B. et al. Risk factors of progression to endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A retrospective cohort study // *PLoS One*. 2020. V. 15(12). P. e0243064. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243064>
8. Kadirogullari P., Atalay C.R., Ozdemir O., Sari M.E. Prevalence of co-existing endometrial carcinoma in patients with preoperative diagnosis of endometrial hyperplasia // *J. Clin. Diagn. Res.* 2015. V. 9(10). P. QC10–QC14.
9. Ponomarenko I., Reshetnikov E., Polonikov A. et al. Candidate genes for age at menarche are associated with endometriosis // *Reprod. Biomed. Online*. 2020. V. 41(5). P. 943–956. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.04.016>
10. Ponomarenko I., Reshetnikov E., Polonikov A. et al. Candidate genes for age at menarche are associated with uterine leiomyoma // *Front. Genet.* 2021. V. 11. P. 512940. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.512940>
11. Alsudairi H.N., Alrasheed A.T., Dvornyk V. Estrogens and uterine fibroids: an integrated view // *Research Results in Biomedicine*. 2021. V. 7. № 2. P. 156–163. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-6>
12. Demakova N.A. Molecular and genetic characteristics of patients with hyperplasia and endometrial polyps // *Research Results in Biomedicine*. 2018. V. 4. № 2. P. 26–39. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4>
13. Litovkina O., Nekipelova E., Dvornyk V. et al. Genes involved in the regulation of vascular homeostasis determine renal survival rate in patients with chronic glomerulonephritis // *Gene*. 2014. V. 546(1). P. 112–116. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.04.020>
14. Reshetnikov E.A., Akulova L.Y., Dobrodomova I.S. et al. The insertion-deletion polymorphism of the ACE gene is associated with increased blood pressure in women at the end of pregnancy // *J. Renin. Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015. V. 16(3). P. 623–32. <https://doi.org/10.1177/1470320313501217>
15. Tikunova E., Ovtcharova V., Reshetnikov E. et al. Genes of tumor necrosis factors and their receptors and the primary open angle glaucoma in the population of Central Russia // *Int. J. Ophthalmol.* 2017. V. 10. P. 1490–1494. <https://doi.org/10.18240/ijo.2017.10.02>
16. Ponomarenko I., Reshetnikov E., Altuchova O. et al. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women // *Gene*. 2019. V. 686. P. 228–236. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.042>
17. Starikova D., Ponomarenko I., Reshetnikov E. et al. Novel data about association of the functionally significant polymorphisms of the MMP-9 gene with exfoliation glaucoma in the Caucasian population of Central Russia // *Ophthalmic Res.* 2021. V. 64(3). P. 458–464. <https://doi.org/10.1159/000512507>
18. Ward L.D., Kellis M. HaploReg v4: Systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease // *Nucl. Ac. Res.* 2016. V. D1. P. D877–D881.
19. Reshetnikov E., Zarudskaya O., Polonikov A. et al. Genetic markers for inherited thrombophilia are associated with fetal growth retardation in the population of Central Russia // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2017. V. 43(7). P. 1139–1144. <https://doi.org/10.1111/jog.13329>
20. Moskalenko M.I., Milanova S.N., Ponomarenko I.V. et al. Study of associations of polymorphism of matrix metalloproteinases genes with the development of arterial hypertension in men // *Kardiologiya*. 2019. V. 59(7S). P. 31–39. <https://doi.org/10.18087/cardio.2598>
21. Reshetnikov E., Ponomarenko I., Golovchenko O. et al. The VNTR polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene and blood pressure in women at the end of pregnancy // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2019. V. 58(3). P. 390–395. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.11.035>
22. Eliseeva N., Ponomarenko I., Reshetnikov E. et al. The haplotype of the CDKN2B-AS1 gene is associated with primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma in the Caucasian population of Central Russia // *Ophthalmic Genet.* 2021. V. 42(6). P. 698–705. <https://doi.org/10.1080/13816810.2021.1955275>
23. Purcell S., Neale B., Todd-Brown K. et al. PLINK: A tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses // *Am. J. Hum. Genet.* 2007. V. 81(3). P. 559–575. <https://doi.org/10.1086/519795>

24. *Minyaylo O., Ponomarenko I., Reshetnikov E. et al.* Functionally significant polymorphisms of the MMP-9 gene are associated with peptic ulcer disease in the Caucasian population of Central Russia // *Sci. Rep.* 2021. V. 11(1). P. 13515. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92527-y>
25. *Eliseeva N., Ponomarenko I., Reshetnikov E. et al.* *LOXLI* gene polymorphism candidates for exfoliation glaucoma are also associated with a risk for primary open-angle glaucoma in a Caucasian population from central Russia // *Mol. Vis.* 2021. V. 27. P. 262–269.
26. *Che R., Jack J.R., Motsinger-Reif A.A., Brown C.C.* An adaptive permutation approach for genome-wide association study: Evaluation and recommendations for use // *BioData Min.* 2014. V. 7. P. 9. <https://doi.org/10.1186/1756-0381-7-9>
27. *Moskalenko M., Ponomarenko I., Reshetnikov E. et al.* Polymorphisms of the matrix metalloproteinase genes are associated with essential hypertension in a Caucasian population of Central Russia // *Sci. Rep.* 2021. V. 11(1). P. 5224. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84645-4>
28. *GTE Consortium.* The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues // *Science.* 2020. V. 369(6509). P. 1318–1330. <https://doi.org/10.1126/science.aaz1776>
29. *Dvornyk V., Ponomarenko I., Belyaeva T. et al.* Filaggrin gene polymorphisms are associated with atopic dermatitis in women but not in men in the Caucasian population of Central Russia // *PLoS One.* 2021. V. 16(12). P. e0261026. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261026>
30. *Golovchenko O., Abramova M., Ponomarenko I. et al.* Functionally significant polymorphisms of *ESR1* and *PGR* and risk of intrauterine growth restriction in population of Central Russia // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020. V. 253. P. 52–57. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.045>
31. *Dvornyk V., Ponomarenko I., Minyaylo O. et al.* Association of the functionally significant polymorphisms of the MMP9 gene with *H. pylori*-positive gastric ulcer in the Caucasian population of Central Russia // *PLoS One.* 2021. V. 16(9). P. e0257060. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257060>
32. <http://www.genecards.org/>
33. *Plant T.M.* The hypothalamo-pituitary-gonadal axis // *J. Endocrinology.* 2015. V. 226(2). P. T41–T54. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0113>
34. *He C., Kraft P., Buring J.E. et al.* A large-scale candidate-gene association study of age at menarche and age at natural menopause // *Hum. Genet.* 2010. V. 128. P. 515–527.
35. *Chen Z.J., Zhao H., He L. et al.* Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3 // *Nat. Genet.* 2011. V. 43(1). P. 55–59.
36. *Shi Y., Zhao H., Shi Y. et al.* Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome // *Nat. Genet.* 2012. V. 44(9). P. 1020–1025.
37. *Jones M.R., Brower M.A., Xu N. et al.* Systems genetics reveals the functional context of PCOS loci and identifies genetic and molecular mechanisms of disease heterogeneity // *PLoS Genet.* 2015. V. 11(8). P. e1005455.
38. *Davis B.J., Risinger J.I., Chandramouli G.V.R. et al.* Gene expression in uterine leiomyoma from tumors likely to be growing (from black women over 35) and tumors likely to be non-growing (from white women over 35) // *PLoS One.* 2013. V. 8(6). P. e63909.

The Polymorphism rs7579411 of the *LHCGR* Gene Is Associated with the Development of Endometrial Hyperplasia

I. V. Ponomarenko^a, I. V. Batlutskaya^a, V. S. Orlova^a, O. A. Efremova^a, and M. I. Churnosov^{a, *}

^a*Belgorod State University, Belgorod, 308015 Russia*

**e-mail: churnosov@bsu.edu.ru*

The associations of single nucleotide polymorphisms of the *LHCGR* gene with the formation of endometrial hyperplasia in the Russian population were studied. Genotyping of four loci of the *LHCGR* gene (rs4953616, rs4374421, rs6729809, rs7579411) was performed in 520 patients with endometrial hyperplasia (EH) and 981 women of the control group. A significant contribution to the susceptibility to endometrial hyperplasia of the rs7579411 polymorphism of the *LHCGR* gene has been established. The genotype *C/C* rs7579411 of the *LHCGR* gene is risky for EH (OR = 1.26, $p = 0.05$), whereas the allelic variant *T* rs7579411 of the *LHCGR* gene is a protective factor for EH (OR = 0.79, $p_{perm} = 0.05$). The rs7579411 locus of the *LHCGR* gene has significant epigenetic effects (located in DNA regions marking regulatory sequences (enhancers)) and is associated with the expression of the *STON1-GTF2AIL* gene in organs and tissues (thyroid gland, peripheral blood) involved in the pathophysiology of the disease. At the same time, the allele *T* rs7579411 of the *LHCGR* gene is associated with low transcriptional activity of the *STON1-GTF2AIL* gene ($\beta = -0.25$).

Keywords: endometrial hyperplasia, *LHCGR*, polymorphism, associations.