

Молекулярно-генетические детерминанты развития эндометриоза

И.В.Пономаренко¹, А.В.Полоников², И.Н.Верзилина¹, М.И.Чурносков¹

¹Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация;

²Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

В работе представлен систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о молекулярно-генетических детерминантах развития эндометриоза. К настоящему времени выявлено более 20 GWAS-значимых полиморфных локусов, ассоциированных с развитием эндометриоза, определяющих около 5% его изменчивости. Генная сеть эндометриоза включает гены гормонов и их рецепторов, супрессоров опухолей, системы детоксикации, цитокинов и их рецепторов, эмбрионального развития и пролиферации клеток и другие, вовлеченные в более 30 метаболических путей. Важное значение в развитии эндометриоза имеют эпигенетические факторы (уровень метилирования ДНК, модификации гистоновых белков, микро-РНК).

Ключевые слова: гены-кандидаты, эндометриоз, эпигенетика

Для цитирования: Пономаренко И.В., Полоников А.В., Верзилина И.Н., Чурносков М.И. Молекулярно-генетические детерминанты развития эндометриоза. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18(1): 82–86. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-1-82-86

Molecular-genetic determinants of the development of endometriosis

I.V.Ponomarenko¹, A.V.Polonikov², I.N.Verzilina¹, M.I.Churnosov¹

¹Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation;

²Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

The work presents a systematic analysis of data available in modern literature concerning molecular-genetic determinants of the development of endometriosis. By now, over 20 polymorphic loci associated with the development of endometriosis have been detected that are significant for GWAS, and they determine approximately 5% of its changeability. The gene network of endometriosis includes genes of hormones and their receptors, tumour suppressors, systems of detoxification, cytokines and their receptors, embryonic development and cell proliferation and others, involved in over 30 metabolic pathways. A significant role in the development of endometriosis belongs to epigenetic factors (levels of DNA methylation, modifications of histone proteins, microRNA).

Key words: candidate genes, endometriosis, epigenetics

For citation: Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Verzilina I.N., Churnosov M.I. Molecular-genetic determinants of the development of endometriosis. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2019; 18(1): 82–86. (in Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2019-1-82-86

Эндометриоз – хроническое воспалительное эстроген-зависимое заболевание, которое характеризуется разрастанием ткани, схожей по функции и гистологическому строению с эндометрием, вне полости матки [1]. Эндометриоз встречается у 6–10% женщин репродуктивного возраста. Циклические кровотечения из экстраметриальных очагов приводят к развитию воспаления, рубцеванию и спаечному процессу, что сопровождается такими клиническими симптомами, как хроническая тазовая боль, дис-

менорея, диспареуния, дизурия [1]. Согласно литературным данным, 35–50% пациенток с диагнозом эндометриоза страдают от бесплодия, а 25–50% бесплодных женщин имеют эндометриоз [2].

Генетические факторы, вовлеченные в развитие эндометриоза, активно изучаются. Согласно данным литературы, их вклад составляет 51% [3]. К настоящему времени (февраль 2018 г.) в каталоге GWAS (Genome-Wide Association Studies) National Human Genome Research Institute

Для корреспонденции:

Пономаренко Ирина Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета

Адрес: 308015, Белгород, ул. Победы, 85

Телефон: (4722) 30-1383

E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru

Статья поступила 28.11.2018 г., принята к печати 15.02.2019 г.

For correspondence:

Irina V. Ponomarenko, MD, PhD, associate professor at the department of medico-biological disciplines, Institute of Medicine, Belgorod State National Research University

Address: 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russian Federation

Phone: (4722) 30-1383

E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru

The article was received 28.11.2018, accepted for publication 15.02.2019

(<http://www.genome.gov/gwastudies/>) представлено 10 работ, посвященных данной проблеме [4–8].

Первое GWAS-исследование эндометриоза выполнено S.Uno et al. на выборке из 1907 больных и 5292 женщин контрольной группы из Японии [4]. Установлена ассоциация полиморфизма rs10965235 гена *CDKN2BAS* (9p21) с развитием заболевания. В последующем GWAS-исследовании S.Adachi et al. на малочисленной выборке японских женщин (696 больных и 825 контроль) значимых ассоциаций выявлено не было [5].

В работе J.N.Painter et al. представлены результаты полногеномного исследования, выполненного International Endogene Consortium (IEC) на выборке из 3194 больных эндометриозом и 7060 индивидуумов контрольной группы, сформированной из женщин европеоидного происхождения Австралии и Великобритании [6]. Показаны значимые ассоциации с развитием заболевания rs12700667, расположенного в межгенном регионе (7p15.2) в области генов-кандидатов *NFE2L3* и *HOXA10*.

Мультиэтнический мета-анализ GWAS-данных на выборке из 4604 больных эндометриозом и 9393 женщин контрольной группы (индивидуумы из японской популяции и европеоидного происхождения) проведен D.R.Nyholm et al. [7]. Авторы выявили семь полиморфных локусов, ассоциированных с развитием заболевания, – rs12700667 (7p15.2), rs7521902 *WNT4* (1p36.12), rs13394619 *GREB1* (2p25.1), rs10859871 *VEZT* (12q22), rs4141819 (2p14), rs7739264 (6p22.3) и rs1537377 (9p21.3). Следует отметить значимые ассоциации с эндометриозом rs12700667, связь которого с развитием заболевания была показана ранее в исследовании J.N.Painter et al. [6].

В последующем полногеномном исследовании 2019 больных эндометриозом и 14 471 женщин контрольной группы европеоидного происхождения H.M.Albertsen et al. установлены ассоциации с развитием заболевания трех локусов: rs2235529 *LINC00339-WNT4* (1p36.12), rs1519761 и rs6757804 *RND3-RBM43* (2q23.3) [8].

Выполненные репликативные исследования GWAS-значимых для эндометриоза SNPs показали ассоциации трех полиморфных локусов (из четырех изученных) с развитием заболевания в итальянской популяции (rs1333049, rs7521902, rs1250248) и 1 SNPs (rs1250248) – среди населения Бельгии [9, 10]. В последующей работе L.Pagliardini et al. из 5 SNPs, включенных в репликативное исследование, значимые ассоциации с эндометриозом на выборке женщин из Италии были установлены только для одного полиморфизма – rs10859871 *VEZT* (12q22) [11]. А последующее репликативное исследование женщин Бельгии, проведенное Y.Sarkota et al., показало, что из 9 рассмотренных полиморфных локусов с развитием эндометриоза были ассоциированы только 3 SNPs [12]. Мета-анализ данных, полученных в ранее проведенных 4 GWAS и 4 репликативных исследованиях (11 506 больных и 32 678 контроль), показал значимые ассоциации ($p < 5 \times 10^{-8}$) с развитием эндометриоза шести локусов: rs12700667 (7p15.2), rs7521902 *WNT4*, rs10859871 *VEZT*, rs1537377 *CDKN2B-AS1*, rs7739264 *ID4*, rs13394619 *GREB1* [13]. В работе J.N.Fung et al. также выявлены ассоциации ряда SNPs гена *GREB1* с развитием

эндометриоза и показано их важное функциональное значение и связь с экспрессией белка *GREB1* в эндометрии [14]. Следует отметить, что ассоциации с развитием эндометриоза rs13394619 *GREB1* установлены и Y.Sarkota et al. при экзомном SNPs генотипировании 9000 больных эндометриозом и 150 000 женщин контрольной группы европеоидного происхождения [15].

В работе B.Borghese et al. представлены данные GWAS-исследования больных перитонеальным эндометриозом, эндометриомой и глубоким инфильтративным эндометриозом (выборка для исследования составила 319 больных и 308 пациентов группы контроля европеоидного происхождения) [16]. Выявлены ассоциации 4 полиморфных локусов (rs227849, rs4703908, rs2479037, rs966674) гена *ZNF366* с развитием эндометриомы, при этом rs4703908 был ассоциирован еще и с глубоким инфильтративным эндометриозом.

Особенности вовлеченности однонуклеотидного полиморфизма в формирование эндометриоза различных стадий изучены в GWAS-исследовании O.Uimari et al. [17]. Авторы на выборке из 3194 больных и 7060 пациентах группы контроля европеоидного происхождения установили ассоциации с развитием эндометриоза (стадия А) полиморфного локуса rs144240142 гена *MAP3K4* и выявили различия в экспрессии этого гена в эндометрии между больными (стадия А) и контролем. Данные по GWAS-исследованию эндометриоза в польской популяции представлены M.Sobalska-Kwapis et al. [18]. На выборке из 171 больного и 2934 пациентов группы контроля авторы установили новые полиморфные локусы около гена *RHOJ* (rs10129516), гена *C2* и региона HLA-DRA (18 SNPs), связанные с развитием заболевания. В GWAS-исследовании W.Wang et al. показаны ассоциации на уровне $p < 10^{-6}$ с развитием эндометриом яичников у женщин Китая трех полиморфизмов [19].

В 2017 г. опубликована работа Y.Sarkota et al., в которой представлены результаты мета-анализа 11 GWAS на выборке из 17 045 больных и 191 596 пациентах группы контроля (индивидуумы европеоидного происхождения и население Японии) [12]. Авторами установлено 19 SNPs, ассоциированных с развитием эндометриоза и определяющих 5,19% его изменчивости. Выявлено пять новых локусов генов метаболического пути половых гормонов (*FN1*, *CCDC170*, *ESR1*, *SYNE1*, *FSHB*), вовлеченных в развитие заболевания.

Итак, по результатам проведенных 10 GWAS, к настоящему времени установлено более 20 полиморфных локусов, ассоциированных с развитием эндометриоза. При этом следует отметить, что, во-первых, как правило, в каждом вновь проводимом GWAS-исследовании выявляются новые локусы, вовлеченные в развитие заболевания. Повидимому, в дальнейших GWAS-исследованиях, с увеличением численности включаемых в анализ выборок больных и контроля и, вследствие этого, повышением мощности исследования, количество «значимых» локусов будет расти. Во-вторых, полученные результаты GWAS нуждаются в подтверждении (репликации) в различных этно-территориальных группах, отличающихся как «своеобразием» генетических характеристик (распространенностью SNPs, их гаплотипической структурой, ген-генными взаимодей-

ствиями и др.), так и особенностями средовых факторов риска развития эндометриоза и, соответственно, особенностями генно-средовых взаимодействий и эпигенетических эффектов при формировании заболевания. При этом следует отметить, что полученные к настоящему времени результаты репликативных исследований неоднозначны и значительно варьируют.

Изучению молекулярно-генетических основ эндометриоза на основе анализа ассоциаций однонуклеотидного полиморфизма отдельных генов-кандидатов (или групп генов-кандидатов) с развитием заболевания посвящено значительное количество работ как зарубежных, так и отечественных ученых [3, 20–23]. Ряд этих полиморфных локусов вовлечен и в формирование гиперплазии эндометрия [24]. Следует отметить, что полученные при этом результаты неоднозначны и слабо воспроизводимы в различных лабораториях. Также при оценке полученных результатов ассоциативных исследований эндометриоза следует учитывать этнический состав изученных групп женщин и функциональное значение включенных в исследование полиморфных локусов [25–27].

Известная к настоящему времени генная сеть эндометриоза включает гены гормонов и их рецепторов, супрессоров опухолей, системы детоксикации, цитокинов и их рецепторов, эмбрионального развития и пролиферации клеток, регуляторных микроРНК и других, вовлеченные в более 30 метаболических путей [20].

Согласно современным представлениям, важное значение в развитии эндометриоза наряду с генетическими факторами играют и эпигенетические механизмы (уровень метилирования ДНК, модификации гистоновых белков, регуляторные некодирующие РНК (non-coding RNAs)) [28–36].

В результате полногеномных исследований установлены особенности метилирования в эндометриоидной ткани в сравнении с эутопическим эндометрием [29, 30]. Так, в работе выявлено дифференциальное метилирование в промоторах 37 генов, а в исследовании показаны значимые различия в метилировании 403 генов, среди которых, как отмечают авторы, представлено диспропорционально большое количество генов факторов транскрипции [29, 30]. Следует отметить, что в этих двух полногеномных исследованиях установлены особенности дифференциального метилирования в 21 «одинаковых» генах, причем статус метилирования (гиперметилирование/гипометилирование) в 17 генах был идентичен по данным этих двух исследовательских коллективов. Наряду с этим выявлены различия в дифференциальном метилировании генов, кодирующих транспортные белки (*SLC22A23*), сигнальные белки (*BDNF*, *DAPK1*, *ROR1* и *WNT5A*), транскрипционные факторы (семейство *GATA*, *HAND2*, кластер *HOXA*, *NR5A1*, *OSR2*, *TBX3*), протоонкоген *JAZF1*, между эндометриоидными стромальными клетками и клетками стромы нормального эндометрия [31].

В ряде работ показана значимая роль модификации гистоновых белков при эндометриозе [28, 32, 33]. При сравнительном исследовании эктопического и эутопического эндометрия выявлена связь модификации гистонов с продукцией белков HDAC1, SUV39H1, SUV39H2, G9a, некоторых изоформ HDAC5 в очагах эндометриоза [28, 32, 33].

В исследованиях последних лет установлена значимая роль в развитии эндометриоза некодирующих РНК (non-coding RNAs), в частности микро-РНК (miRNAs) [34–36]. Эти РНК участвуют в регуляции воздействия стероидных гормонов на эндометрий. Установлены различия в экспрессии микро-РНК в эктопическом и эутопическом эндометрии. В нормальной ткани эндометрия повышена экспрессия miR-135a/b, тогда как в эндометриоидной ткани зарегистрирована более высокая экспрессия miR-29c, miR-145 и пониженная – miR-196b, miR-199a, miR-23 a/b. Показана связь между экспрессией miRNA и уровнем транскрипции соответствующих таргетных белков, имеющих важное значение в патогенезе эндометриоза [34]. Эти микро-РНК и их таргетные белки играют важную роль в регуляции процессов ангиогенеза, клеточной пролиферации, трансформации клеток эндометрия в мезенхимные стволовые клетки, последующей их инвазии в брюшину и прогрессией в эндометриоидные очаги [35].

Следует отметить, что через микро-РНК реализуются патогенетические эффекты дифференциального метилирования ДНК, а также гипоксии и воспаления при развитии эндометриоза [36]. Так, при гиперметилировании ДНК подавляется образование микро-РНК (miR-196b, miR-503, miR-23 a/b), а гипоксия и воспаление, наоборот, индуцируют синтез микро-РНК (miR-148a, miR-20a, miR-302a), что изменяет продукцию определенных таргетных белков (MYC, BCL-2, SF-1, DNMT1 и др.) и влияет таким образом на процессы клеточной пролиферации, апоптоза, воспаления, стероидогенеза, ангиогенеза при развитии эндометриоза [36].

В работах В.С.Баранова и соавт. отмечается, что разбалансировка различных звеньев эпигенетической регуляции (метилирования ДНК, гистоновых белков, микроРНК и др.) может являться основной причиной возникновения и развития эндометриоза [20, 22]. С позиций системной генетики ими предложены два варианта патогенеза эндометриоза. Первый вариант предполагает развитие локального воспаления брюшины вследствие воздействия инфекционных агентов, эндо- и экзотоксинов, с последующей метаплазией эктопических клеток эндометрия. В основе второго варианта лежат процессы метаплазии, связанные с перепрограммированием нормальных клеток эндометрия в патологические клетки эндометриом.

На основе современных молекулярных, генетических и эпигенетических данных В.С.Баранов и соавт. указывают на важную роль в развитии эндометриоза мезенхимных стволовых клеток (mSC) и предлагают гипотезу трех критических периодов репрограммирования генома стволовых клеток в развитии этого заболевания: 1-й период – начальные стадии становления и развития женской половой системы (8–10 нед беременности), 2-й период – трансцизия клеток эндометрия в мезенхимные стволовые клетки, 3-й период – становление и развитие эндометриоидных гетеротопий [37–39]. В работе выдвигается гипотеза о существовании генетической программы развития эндометриоза, которая управляет происхождением стволовых клеток эндометрия, запрограммированных на развитие эндометриоза, их метаплазией в мезенхимные стволовые клетки с последующей инвазией в брюшину и прогрессией в эндометриоидные

очаги [38]. Авторы отмечают, что сложные геномные и эпигенетические взаимодействия на разных стадиях развития эндометриоза приводят в конечном итоге к различным формам заболевания со специфическими особенностями клинических проявлений. Таким образом, согласно современным представлениям, эндометриоз является результатом сложных взаимодействий генетических (полиморфизм генов-кандидатов) и эпигенетических факторов (уровень метилирования ДНК, модификации гистоновых белков, микроРНК). Предложена гипотеза о существовании генетической программы развития эндометриоза, которая управляет происхождением стволовых клеток эндометрия, запрограммированных на развитие эндометриоза, их метаплазией в мезенхимные стволовые клетки с последующей инвазией в брюшину и прогрессией в эндометриозные очаги.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Аполихина ИА, Беженарь ВФ, Геворкян МА, Гус АИ и др. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация: федеральные клинические рекомендации по ведению больных. Под ред. Л.В.Адамян. М.: Изд-во Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова, 2013;66. / Adamyam LV, Andreeva EN, Apolikhina IA, Bezhenar' VF, Gevorkyan MA, Gus AI, et al. Endometrioz: diagnostika, lechenie i reabilitatsiya: federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh. Pod red. L.V.Adamyam. Moscow: Izd-vo Nauchnogo tsentra akusherstva, ginekologii i perinatologii im. V.I.Kulakova, 2013;66. (In Russian).
2. Miller JE, Ahn SH, Monsanto SP, Khalaj K, Koti M, Tayade C. Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility. *Oncotarget*. 2017; 8(4):7138-47. DOI: 10.18632/oncotarget.12577
3. Rahmioglu N, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetics of endometriosis. *Womens Health (Lond)*. 2015;11(5):577-86. DOI: 10.2217/whe.15.41
4. Uno S, Zembutsu H, Hirasawa A, Takahashi A, Kubo M, Akahane T, et al. A genome-wide association study identifies genetic variants in the CDKN2BAS locus associated with endometriosis in Japanese. *Nat Genet*. 2010;42:707-10. DOI: 10.1038/ng.612
5. Adachi S, Tajima A, Quan J, Haino K, Yoshihara K, Masuzaki H, et al. Meta-analysis of genome-wide association scans for genetic susceptibility to endometriosis in Japanese population. *J Hum Genet*. 2010;55:816-21.
6. Painter JN, Anderson CA, Nyholt DR, Macgregor S, Lin J, Lee SH, et al. Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis. *Nat Genet*. 2011;43:51-4. DOI: 10.1038/ng.731
7. Nyholt DR, Low S-K, Anderson CA, Painter JN, Uno S, Morris AP, et al. Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. *Nat Genet*. 2012;44:1355-9. DOI: 10.1038/ng.2445
8. Albertsen HM, Chettier R, Farrington P, Ward K. Genome-wide association study link novel loci to endometriosis. *PLoS One*. 2013;8:e58257. DOI: 10.1371/journal.pone.0058257
9. Pagliardini L, Gentilini D, Vigano P, Panina-Bordignon P, Busacca M, Candiani M, et al. An Italian association study and meta-analysis with previous GWAS confirm WNT4, CDKN2BAS and FN1 as the first identified susceptibility loci for endometriosis. *J Med Genet*. 2013;50:43-6.
10. Sundqvist J, Xu H, Vodolazkaia A, Fassbender A, Kyama C, Bokor A, et al. Replication of endometriosis-associated single-nucleotide polymorphisms from genome-wide association studies in a Caucasian population. *Hum Reprod*. 2013;28:835-9.
11. Pagliardini L, Gentilini D, Sanchez AM, Candiani M, Vigano P, Di Blasio AM. Replication and metaanalysis of previous genome-wide association studies confirm vezatin as the locus with the strongest evidence for association with endometriosis. *Human Reproduction*. 2015;30:987-93.
12. Sapkota Y, Steinhorsdottir V, Morris AP, Fassbender A, Rahmioglu N, De Vivo I, et al. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. *Nature Communications*. 2017;8:15539. DOI:10.1038/ncomms15539
13. Rahmioglu N, Nyholt DR, Morris AP, Missmer SA, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Human Reproduction Update*. 2014;20(5):702-16.
14. Fung JN, Holdsworth-Carson SJ, Sapkota Y, Zhao ZZ, Jones L, Girling JE, et al. Functional evaluation of genetic variants associated with endometriosis near GREB1. *Human Reproduction*. 2015;30(5):1263-75. DOI: 10.1093/humrep/dev051
15. Sapkota Y, Vivo ID, Steinhorsdottir V, Fassbender A, Bowdler L, Buring JE, et al. Analysis of potential protein-modifying variants in 9000 endometriosis patients and 150000 controls of European ancestry. *Scientific Reports*. 2017;7:11380. DOI: 10.1038/s41598-017-10440-9
16. Borghese B, Tost J, de Surville M, Busato F, Letourneur F, Mondon F, et al. Identification of Susceptibility Genes for Peritoneal, Ovarian, and Deep Infiltrating Endometriosis Using a Pooled Sample-Based Genome-Wide Association Study. *BioMed Research International*. 2015;2015:461024. DOI: 10.1155/2015/461024
17. Uimari O, Rahmioglu N, Nyholt DR, Vincent K, Missmer SA, Becker C, et al. Genome-wide genetic analyses highlight mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling in the pathogenesis of endometriosis. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2017;32(4):780-93. DOI: 10.1093/humrep/dex024
18. Sobalska-Kwapis M, Smolarz B, Słomka M, Szaflik T, Kępka E, Kulig B, et al. New variants near RHOJ and C2, HLA-DRA region and susceptibility to endometriosis in the Polish population-The genome-wide association study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Oct;217:106-12. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.08.037. Epub 2017 Sep 1.
19. Wang W, Li Y, Li S, Wu Z, Yuan M, Wang T, et al. Pooling-Based Genome-Wide Association Study Identifies Risk Loci in the Pathogenesis of Ovarian Endometrioma in Chinese Han Women. *Reprod Sci*. 2017;24(3):400-6. DOI: 10.1177/1933719116657191
20. Баранов ВС. Эндометриоз как проблема системной генетики. Журнал акушерства и женских болезней. 2013;LXII(1):71-8. / Baranov VS. Endometriosis as systemic genetic problem. *Journal of Obstetrics and Woman Disease*. 2013; LXII(1):71-8. (In Russian).
21. Радзинский ВЕ, Алтухова ОБ. Молекулярно-генетические детерминанты бесплодия при генитальном эндометриозе. Научные результаты биомедицинских исследований. 2018;4(3):21-30. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3 / Radzinskii VE, Altukhova OB. Molecular-genetic determinants of infertility in genital endometriosis. *Research Results in Biomedicine*. 2018;4(3):21-30. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3 (In Russian).
22. Baranov VS, Ivaschenko TE, Yarmolinskaya MI, Liehr T. Systems genetics view of endometriosis: A common complex disorder. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015 Feb;185:59-65. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.11.036. Epub 2014 Dec 4.

23. Ponomarenko IV, Altuchova OB, Golovchenko OV, Sorokina IN, Polonikov AV, Bushueva OY, et al. Molecular-genetic factors of genital endometriosis. *International J of Pharmacy and Technology*. 2016; 8(2):14190-5.
24. Демакова НА. Молекулярно-генетические характеристики пациенток с гиперплазией и полипами эндометрия. Научный результат. Медицина и фармация. 2018;4(2):26-39. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4 / Demakova NA. Molecular and genetic characteristics of patients with hyperplasia and endometrial polyps. *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2018;4(2):26-39. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4 (In Russian).
25. Рудых НА, Сиротина СС. Генетические соотношения русских и украинских популяций Белгородской области. Научный результат. Медицина и фармация. 2015;1(3):72-9. DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-72-79 / Rudykh NA, Sirotnina SS. Genetic interrelations of Russian and Ukrainian populations of Belgorod region. *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2015;1(3):72-9. DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-72-79 (In Russian).
26. Сорокина ИН, Рудых НА, Безменова ИН, Полякова ИС. Популяционно-генетические характеристики и генетико-эпидемиологическое исследование ассоциаций генов-кандидатов с мультифакториальными заболеваниями. Научные результаты биомедицинских исследований. 2018;4(4):20-30. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-3/ Sorokina IN, Rudykh NA, Bezmenova IN, Polyakova IS. Population genetic characteristics and genetic epidemiological research of candidate genes associations with multifactorial diseases. *Research Results in Biomedicine*. 2018;4(4):20-30. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-3 (In Russian).
27. Пономаренко ИВ. Отбор полиморфных локусов для анализа ассоциаций при генетико-эпидемиологических исследованиях. Научный результат. Медицина и фармация. 2018;4(2):40-54. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5/ Ponomarenko IV. Selection of polymorphic loci for association analysis in genetic-epidemiological studies. *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2018;4(2):40-54. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5 (In Russian).
28. Borghese B, Zondervan KT, Abrao MS, Chapron C, Vaiman D. Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis. *Clin Genet*. 2017 Feb;91(2):254-64. DOI: 10.1111/cge.12897
29. Borghese B, Barbaux S, Mondon F, Santulli P, Pierre G, Vinci G, et al. Research resource: genome-wide profiling of methylated promoters in endometriosis reveals a subtelomeric location of hypermethylation. *Mol Endocrinol*. 2010 Sep;24(9):1872-85. DOI: 10.1210/me.2010-0160. Epub 2010 Aug 4.
30. Dyson MT, Roqueiro D, Monsivais D, Ercan CM, Pavone ME, Brooks DC, et al. Genome-wide DNA methylation analysis predicts an epigenetic switch for GATA factor expression in endometriosis. *PLoS Genet*. 2014 Mar 6;10(3):e1004158. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004158. eCollection 2014 Mar.
31. Yotova I, Hsu E, Do C, Gaba A, Sczabolcs M, Dekan S, et al. Epigenetic Alterations Affecting Transcription Factors and Signaling Pathways in Stromal Cells of Endometriosis. *PLoS ONE*. 2017;12(1):e0170859. DOI: 10.1371/journal.pone.0170859
32. Samartzis EP, Noske A, Samartzis N, Fink D, Imesch P. The expression of histone deacetylase 1, but not other class I histone deacetylases, is significantly increased in endometriosis. *Reprod Sci*. 2013;20:1416-22.
33. Xiaomeng X, Ming Z, Jiezh M, Xiaoling F. Aberrant histone acetylation and methylation levels in woman with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287:487-94.
34. Nothnick WB. Non-coding RNAs in Uterine Development, Function and Disease. *Advances in experimental medicine and biology*. 2016;886:171-89. DOI: 10.1007/978-94-017-7417-8_9
35. Agrawal S, Tapmeier T, Rahmioglu N, Kirtley S, Zondervan K, Becker C. The miRNA Mirage: How Close Are We to Finding a Non-Invasive Diagnostic Biomarker in Endometriosis? A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):599. DOI: 10.3390/ijms19020599
36. Hsiao KY, Wu MH, Tsai SJ. Epigenetic regulation of the pathological process in endometriosis. *Reprod Med Biol*. 2017;16(4):314-9. Published 2017 Jul 23. DOI: 10.1002/rmb2.12047
37. Baranov VS, Ivaschenko TE, Yarmolinskaya MI. Comparative systems genetics view of endometriosis and uterine leiomyoma: Two sides of the same coin? *Syst Biol Reprod Med*. 2016;62(2):93-105. DOI: 10.3109/19396368.2015.1123325. Epub 2016 Feb 1.
38. Baranov V, Malysheva O, Yarmolinskaya M. Pathogenomics of Endometriosis Development. *International J of Molecular Sciences*. 2018;19(7):1852. DOI: 10.3390/ijms19071852
39. Баранов ВС. Критические периоды развития эндометриоза. Экологическая генетика. 2018;16(2):36-9. DOI: 10.17816/ecogen16236-39 / Baranov VS. Sensitive periods in development of endometriosis. *Ekologicheskaya genetika*. 2018;16(2):36-9. DOI: 10.17816/ecogen16236-39 (In Russian).

Информация о соавторах:

Полоников Алексей Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии Курского государственного медицинского университета
Адрес: 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3
Телефон: (4712) 58-8147
E-mail: polonikovav@kursksmu.net

Верзилина Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета
Адрес: 308015, Белгород, ул. Победы, 85
Телефон: (4722) 30-1383
E-mail: verzilina@bsu.edu.ru

Чурносов Михаил Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета
Адрес: 308015, Белгород, ул. Победы, 85
Телефон: (4722) 30-1383
E-mail: churnosov@bsu.edu.ru

Information about co-authors:

Aleksey V. Polonikov, MD, PhD, DSc, professor at the department of biology, medical genetics and ecology, Kursk State Medical University
Address: 3 K.Marks str., Kursk, 305041, Russian Federation
Phone: (4712) 58-8147
E-mail: polonikovav@kursksmu.net

Irina N. Verzilina, MD, PhD, DSc, associate professor at the department of medico-biological disciplines, Institute of Medicine, Belgorod State National Research University
Address: 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russian Federation
Phone: (4722) 30-1383
E-mail: verzilina@bsu.edu.ru

Mikhail I. Churnosov, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of medico-biological disciplines, Institute of Medicine, Belgorod State National Research University
Address: 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russian Federation
Phone: (4722) 30-1383
E-mail: churnosov@bsu.edu.ru