

Генетические факторы развития эндометриоза. (Данные полногеномных исследований)

© И.О. ГОЛОВЧЕНКО, И.В. ПОНОМАРЕНКО, М.И. ЧУРНОСОВ

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

В работе приведены современные данные о генетических факторах развития эндометриоза, полученные в результате полногеномных исследований (genome-wide association study — GWAS). В настоящее время в литературе представлены результаты 15 GWAS-исследований, выполненных на выборках общим числом 44 612 больных и 247 145 включенных в контрольную группу, согласно которым подверженность этому заболеванию определяется примерно 30 генами-кандидатами. Ряд генов (*WNT4*, *CDC42*, *GREB1*, *SYNE1*, *ESR1*, *IL1A*, *ETAA1*, *ID4*, *CDKN2B-AS1*, *VEZT*) продемонстрировали значимую ассоциацию с эндометриозом в нескольких полногеномных исследованиях. При этом согласно данным исследований близнецов вклад наследственных факторов в формирование заболевания составляет около 50%, а GWAS-значимые гены-кандидаты объясняют лишь несколько более 5% наследственности эндометриоза. Таким образом, проблема «недостающей наследственности» при эндометриозе (90% наследственных факторов остаются неизвестными) продолжает оставаться актуальной, что диктует необходимость продолжения активных исследований генетических основ заболевания в различных популяциях мира с последующим подтверждением полученных данных в репликативных исследованиях с использованием современных подходов функциональной геномики.

Ключевые слова: эндометриоз, GWAS-исследования, гены-кандидаты.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Головченко И.О. — <https://orcid.org/0000-0002-7155-6255>

Пономаренко И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>

Чурносков М.И. — <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>

Автор, ответственный за переписку: Головченко И.О. — e-mail: ilyagolovchenko1@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Головченко И.О., Пономаренко И.В., Чурносков М.И. Генетические факторы развития эндометриоза. (Данные полногеномных исследований). *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(3):30–36. <https://doi.org/10.17116/rosakush20222203130>

Genetic factors of endometriosis development. (Data from full genome studies)

© I.O. GOLOVCHENKO, I.V. PONOMARENKO, M.I. CHURNOSOV

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

This paper presents the current data on the genetic factors of endometriosis development obtained in genome-wide association studies (GWAS). Currently, the results of 15 studies performed in the literature, based on samples of 44.612 patients and of 247.145 women included in the control group, are presented, according to which about 30 candidate genes determine the susceptibility to this disease. Several genes (*WNT4*, *CDC42*, *GREB1*, *SYNE1*, *ESR1*, *IL1A*, *ETAA1*, *ID4*, *CDKN2B-AS1*, *VEZT*) have shown a significant association with endometriosis in several whole genome studies. However, twin studies show that heritable factors account for about 50% of disease formation, while GWAS-significant candidate genes account for only a little over 5% of the heritability of endometriosis. Thus, the problem of «missing heritability» in endometriosis (90% of inherited factors remain unknown) is still relevant, which dictates the need to continue active studies of the genetic basis of the disease in various populations around the world with subsequent confirmation of the data in replicative studies using modern approaches of functional genomics.

Keywords: endometriosis, GWAS studies, candidate genes.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Golovchenko I.O. — <https://orcid.org/0000-0002-7155-6255>

Ponomarenko I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>

Churnosov M.I. — <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>

Corresponding author: Golovchenko I.O. — e-mail: ilyagolovchenko1@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Golovchenko IO, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Genetic factors of endometriosis development. (Data from full genome studies). *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist = Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2022;22(3):30–36. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush20222203130>

Введение

Эндометриоз — гинекологическое заболевание, характеризующееся ростом эндометриоподобных тканей внутри и снаружи полости малого таза [1]. Более 170 млн женщин во всем мире страдают этим заболеванием [2]. Частота выявления эндометриоза значительно выше среди женщин с бесплодием (25—50%), дисменореей (40—60%) и тазовыми болями (71—87%) [3, 4]. Согласно данным литературы во всем мире диагностирование этого заболевания у большинства женщин задерживается в среднем на 10—13 лет [5—7]. Хроническая тазовая боль, дисменорея, нарушение фертильности, связанные с эндометриозом, служат основной причиной негативного влияния заболевания на качество жизни женщины. По данным литературы, около 50% женщин с эндометриозом испытывают снижение трудоспособности, а также около 40% сообщают о снижении карьерного роста из-за наличия этого заболевания [8].

Молекулярно-генетические основы развития эндометриоза активно изучаются различными научными коллективами [9—18]. С 2010 г. проводятся полногеномные (genome-wide association study — GWAS) исследования эндометриоза, направленные на выявление генов, лежащих в основе развития этого заболевания. В настоящее время в каталоге GWAS представлено 15 работ по эндометриозу.

S. Uno и соавт. [19] выполнено первое GWAS-исследование эндометриоза на выборке, сформированной из населения Японии, включающей 1907 больных и 5292 индивидуумов контрольной группы. Авторы выявили вовлеченность полиморфных локусов rs10965235 (chr 9p21; $p=5,57 \cdot 10^{-12}$; отношение шансов — ОШ 1,44) и rs16826658 (chr 1p36; $p=1,66 \cdot 10^{-6}$, ОШ 1,20) в формирование данной патологии. S. Adachi и соавт. [20] в своем GWAS-исследовании (группа состояла из 696 больных и 825 включенных в контрольную группу японских женщин) статистически значимых ассоциаций не получили.

В 2011 г. J. Painter и соавт. [21] выполнили GWAS-исследование эндометриоза на выборке, сформированной Международным эндогенным консорциумом, которая состояла из 3194 пациенток и 7060 женщин контрольной группы (жительниц Австралии и Великобритании). В работе установлено, что генетический маркер rs12700667 (chr 7p15.2) связан с развитием как в целом эндометриоза ($p=2,6 \cdot 10^{-7}$; ОШ 1,22) так и со стадией тяжести этого заболевания ($p=1,5 \cdot 10^{-9}$; ОШ 1,38).

Метаанализ GWAS-данных по эндометриозу выполнили D. Nyholt и соавт. [22] на выборке из 4604 больных и 9393 включенных в контрольную группу. В группу исследования вошли женщины из японской популяции и европеоидного происхождения. Авторы выявили значительное совпадение показателей полигенного риска развития эндометриоза ($p=8,8 \cdot 10^{-11}$) между европейскими и японскими когортами и установили 7 SNPs (SNP — single-nucleotide polymorphism — однонуклеотидный полиморфизм), вовлеченных в формирование заболевания. Кроме того, данные ассоциации рассматриваемых локусов были воспроизведены в независимой когорте ($p < 5 \cdot 10^{-8}$).

В работе H. Albertsen и соавт. [23] представлены результаты GWAS-исследования выборки больных из европейской популяции, включающей 2019 пациенток с эндометриозом и 14471 пациентку контрольной группы. Выявлена связь rs2235529 (chr 1p36.12; $p=8,65 \cdot 10^{-9}$; ОШ 1,29), rs1519761 (chr 2q23.3; $p=4,70 \cdot 10^{-8}$; ОШ 1,20) и rs6757804 (chr 2q23.3; $p=4,05 \cdot 10^{-8}$; ОШ 1,20) с развитием заболевания.

Следует также отметить, что анализ клинических данных больных в этом исследовании показал среднюю задержку в постановке диагноза на 8,4 года и подтвердил сильную корреляцию между тяжестью эндометриоза и бесплодием ($n=1182$; $p < 0,001$; ОШ 2,18).

В последующем GWAS-исследовании с участием больных перитонеальным эндометриозом, глубоким инфилтративным эндометриозом и эндометриомой (выборка включала 627 европеоидных женщин) установлены ассоциации 4 SNPs (rs4703908 и rs966674 гена *ZNF366*, rs2479037 гена *VTG1A* и rs227849, расположенного в регионе генов *RUNX2/SUPT3H/CDC5L*) с формированием эндометриомы и локуса rs4703908 гена *ZNF366* с глубоким инфилтративным эндометриозом [24].

M. Sobalska-Kwapis и соавт. [25] выполнили GWAS-исследование эндометриоза на выборке из 171 пациентки и 2934 индивидуумов контрольной группы (сформирована из женского населения Польши). Ученые выявили вовлеченность 19 полиморфных локусов (rs10129516, chr 14 и 18 SNP, локализованных на chr 6 в диапазоне позиций 31883957—32681631) в формирование данной патологии.

В работе O. Uimari и соавт. [26] проведено GWAS-исследование с участием 3194 больных эндометриозом и 7060 пациенток контрольной группы европеоидного происхождения (данные Международного эндогенного консорциума). Авторы установили связь локуса rs144240142 гена *MAP3K4* ($p=6,45 \cdot 10^{-8}$; ОШ 1,71) с развитием заболевания, а также показали отличия в экспрессии данного гена в эндометрии между больными и пациентками контрольной группы ($p=3,8 \cdot 10^{-4}$).

Метаанализ 11 GWAS, включающих около 7 млн SNPs, представлен в работе Y. Sarkota и соавт. [27]. Выборка состояла из 17 045 пациенток с эндометриозом и 191 596 женщин контрольной группы преимущественно европеоидного происхождения. В работе показано, что 19 полиморфных локусов, вовлеченных в формирование эндометриоза, обуславливают 5,19% его наследуемости. Следует отметить, что для 5 из этих 19 GWAS-значимых полиморфных локусов, локализованных в регионе генов, участвующих в метаболических путях половых гормонов (*CCDC170*, *ESR1*, *FSHB*, *FNI*, *SYNE1*), ассоциации с заболеванием были выявлены впервые. Следует отметить, что авторы обнаружили связь 19 GWAS-значимых для эндометриоза локусов и 395 сильно сцепленных с ними SNPs ($r^2 > 0,7$) с различными признаками и заболеваниями, в том числе патогенетически значимыми для эндометриоза (уровни лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, возраст начала менопаузы, эпителиальный рак яичников и др.).

В работе J. Painter и соавт. [28] представлены данные анализа четырех ранее опубликованных GWAS-исследований эндометриоза и рака эндометрия. Авторы выявили значимые положительные генетические корреляции между этими двумя заболеваниями ($r_G=0,23$; $p=9,3 \cdot 10^{-3}$), а также установили плейотропные эффекты SNPs ($p=6,0 \cdot 10^{-3}$) и их конкордантные изменения при формировании эндометриоза и рака эндометрия ($p=2,0 \cdot 10^{-3}$). На основе метаанализа GWAS-данных авторы выделили 13 полиморфных локусов, ассоциированных с эндометриозом/раком эндометрия при $p \leq 10^{-5}$. При этом следует отметить, что локус rs2475335 гена *PTPRD*, по данным метаанализа, связан с формированием заболеваний на полногеномном уровне значимости ($p=4,9 \cdot 10^{-8}$; ОШ 1,11; 95% доверительный интервал — ДИ 1,07—1,15).

В 2019 г. Т. Masuda и соавт. [29] провели метаанализ GWAS-исследований пяти гинекологических заболеваний, используя данные 46 837 женщин из биобанка Японии (5236 больных с миомой матки, 645 пациенток с эндометриозом, 647 больных раком яичников, 909 больных раком эндометрия и 538 — раком шейки матки, а также 39 556 женщин контрольной группы). Авторы идентифицировали 9 клинически значимых ассоциаций с 3 гинекологическими заболеваниями, среди которых 4 вновь установленные ($rs79219469:C > T$, $LINC02183$, $p=3,3 \cdot 10^{-8}$ и $rs567534295:C > T$, $BRCAL$, $p=3,1 \cdot 10^{-8}$ у больных раком яичников, $rs150806792:C > T$, $INS-IGF2$, $p=4,9 \cdot 10^{-8}$ и $rs140991990:A > G$, $SOX9$, $p=3,3 \cdot 10^{-8}$ у больных раком шейки матки). В результате метаанализа GWAS-данных по рассматриваемым пяти гинекологическим заболеваниям обнаружен новый общий locus риска ($rs937380553:A > G$, $>LOC730100$; $p=2,0 \cdot 10^{-8}$). Показатель наследуемости по GWAS-значимым локусам составил 22% для эндометриоза и был максимальным в сравнении с другими изученными заболеваниями (2,6% для рака яичников, 17% для миомы матки, 11,7% для рака шейки матки, 12,6% для рака эндометрия). Сильные генетические корреляции ($r_G > 0,79$) были установлены между раком яичников, с одной стороны, и эндометриозом, раком эндометрия и миомой матки, с другой стороны. Наряду с этим слабые генетические корреляции ($r_G < 0,25$) наблюдались между эндометриозом и раком шейки матки.

Интересные данные получены С. Gallagher и соавт. [30] при метаанализе GWAS-исследований эндометриоза и миомы матки. Выборка для анализа включала 35 474 больных и 26 7505 пациенток контрольной группы европеоидного происхождения. Авторы показали статистически значимую генетическую корреляцию между двумя рассматриваемыми заболеваниями ($r_G=0,39$; $p=9,77 \cdot 10^{-13}$) и выявили общие полиморфные локусы риска $rs7412010$ (chr 1p36.12; $p=2,43 \cdot 10^{-29}$), $rs35417544$ (chr 2p25.1; $p=2,32 \cdot 10^{-19}$), $rs58415480$ (chr 6q25.2; $p=1,86 \cdot 10^{-54}$) и $rs11031006$ (chr 11p14.1; $p=5,65 \cdot 10^{-15}$). С помощью менделевской рандомизации в работе продемонстрирована причинно-следственная связь между эндометриозом и миомой матки ($\beta=0,36$; $p=3,7 \cdot 10^{-3}$). В своем метаанализе ученые сделали вывод, что гены ($WNT4/CDC42$, $GREB1$, $ESR1$ и $FSHB$), ассоциированные с развитием эндометриоза (участвуют в сигнальных путях гормонов), также вовлечены в формирование миомы матки, при этом женщины с эндометриозом подвержены более чем двукратному повышенному риску возникновения миомы матки (относительный риск — ОР 2,17). Следует отметить, что «общность» генетических детерминант эндометриоза и миомы матки, а также гиперплазии эндометрия показана и в других работах [31—34].

Е. Adewuy и соавт. [35] проанализировали генетические основы коморбидности эндометриоза и мигрени, используя GWAS-данные по эндометриозу Y. Sarkota и соавт. [27] и GWAS-данные Международного консорциума по генетике головной боли [35]. В работе выявлена положительная генетическая корреляция между эндометриозом и мигренью ($r_G=0,38$; $p=2,30 \cdot 10^{-25}$). Авторы установили 2 новых гена ($TRIM32$ и $SLC35G6$), ассоциированных с рассматриваемыми заболеваниями на полногеномном уровне значимости. Результаты работы Е. Adewuy и соавт. свидетельствуют об общности генетически контролируемых биологических механизмов, лежащих в основе развития как эндометриоза, так и мигрени (связывание рецептора интерлейкина-1,

локальный сигнальный путь адгезии PI3K-AKT-mTOR, сигнальные пути MAPK и TNF- α).

В последующей своей работе Е. Adewuy и соавт. [36] провели генетический анализ коморбидности эндометриоза и депрессии. Были проанализированы GWAS-данные по эндометриозу Y. Sarkota и соавт. [27] и GWAS-данные по депрессии консорциума психиатрической геномики. Авторы выявили положительную и статистически высокозначимую генетическую корреляцию между этими двумя заболеваниями ($r_G=0,27$; $p=8,85 \cdot 10^{-27}$). На основе метаанализа GWAS-данных по эндометриозу и депрессии (выборка включала 709 111 женщин) установлены 20 полиморфных локусов ($p < 5 \cdot 10^{-8}$), связанных с рассматриваемыми заболеваниями, из которых 8 SNPs являются новыми. Используя менделевскую рандомизацию, авторы выявили причинно-следственную связь между депрессией и эндометриозом. Кроме того, в работе обнаружены общие биологические пути, лежащие в основе рассматриваемых заболеваний (адгезия клеток, метаболизм инозитол-фосфата, нарушение регуляции сигнального пути Гиппо-Мерлин и аномалия слизистой оболочки желудка). На основании полученных данных авторы делают вывод об общности генетических факторов эндометриоза и депрессии и причинной роли в их развитии аномалии слизистой оболочки желудка, которая, по их мнению, может быть одной из потенциальных терапевтических мишеней при этих заболеваниях.

В работе Y.-C. Chou и соавт. [37] представлены результаты GWAS-исследования и его репликация на выборке, сформированной из населения Тайваня (выборка включала 259 больных с III и IV стадиями эндометриоза, подтвержденного лапароскопически, и 171 пациентку контрольной группы). Установлены новые генетические варианты, вовлеченные в развитие заболевания: $rs10739199$ (chr 9; $p=6,75 \cdot 10^{-5}$), $rs2025392$ (chr 9; $p=8,01 \cdot 10^{-5}$), $rs1998998$ (chr 14; $p=6,5 \cdot 10^{-6}$) и $rs6576560$ (chr 15; $p=9,7 \cdot 10^{-6}$). Значительную роль в формировании эндометриоза продемонстрировали также полиморфные локусы: $rs10822312$ (chr 10; $p=1,80 \cdot 10^{-7}$), $rs58991632$ (chr 20; $p=1,92 \cdot 10^{-6}$), $rs2273422$ (chr 20; $p=2,42 \cdot 10^{-6}$) и $rs12566078$ (chr 1; $p=2,5 \cdot 10^{-6}$). С помощью базы данных Genotype-Tissue Expression (GTEx) авторы показали, что наибольшее *cis*-eQTL значение имеет locus $rs13126673$, демонстрирующий значительную связь с экспрессией белка полярности планарных клеток (INTU) ($p=5,1 \cdot 10^{-33}$). Кроме того, с помощью eQTL анализа 78 образцов эндометриодной ткани женщины Y.-C. Chou и соавт. установили связь экспрессии INTU с генетическим маркером $rs13126673$ ($p=0,034$).

Следует отметить, что большое значение имеет «подтверждение» данных полногеномных исследований в отдельных, различных по этно-территориальному составу популяциях (так называемые репликативные исследования). Такие репликативные исследования GWAS-значимых полиморфных локусов генов-кандидатов эндометриоза немногочисленны. В 2013 г. L. Pagliardini и соавт. [38] выполнили первое репликативное исследование 4 GWAS-значимых для данного заболевания полиморфных локусов. Выборка была сформирована из населения Италии и составила 305 пациенток с эндометриозом и 2710 женщин контрольной группы. Авторы установили вовлеченность в формирование заболевания только 3 SNPs ($rs1250248$, $rs1333049$, $rs7521902$). В последующей своей работе на выборке женщин из итальянской популяции (305 больных с лапароскопически подтвержденным эндометриозом, 285 лапароскопически обследованных пациенток

ящему времени более 30 GWAS-значимых генов-кандидатов эндометриоза (см. рисунок) включают лишь $\frac{1}{10}$ часть наследственности этого заболевания, тогда как $\frac{9}{10}$ наследственных факторов эндометриоза остаются неизвестными. Это свидетельствует об особой актуальности проблемы «недостающей наследственности» для эндометриоза и дик-

тует необходимость продолжения активных исследований генетических основ заболевания в различных популяциях мира с последующим подтверждением полученных данных в репликативных исследованиях с использованием современных подходов функциональной геномики.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — М.И. Чурносков, И.В. Пономаренко

Сбор и обработка материала — И.О. Головченко, И.В. Пономаренко

Написание текста — И.О. Головченко, И.В. Пономаренко

Редактирование — М.И. Чурносков, И.В. Пономаренко

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Participation of authors:

Concept and design of the study — M.I. Churnosov, I.V. Ponomarenko

Collection and processing of the material — I.O. Golovchenko, I.V. Ponomarenko

Text writing — I.O. Golovchenko, I.V. Ponomarenko

Editing — M.I. Churnosov, I.V. Ponomarenko

Authors declare lack of the conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Адамян Л.В., Арсланян К.Н., Логинова О.Н., Манукян Л.М., Харченко Э.И. Иммунологические аспекты эндометриоза: обзор литературы. *Лечащий врач*. 2020;4:37-47. Adamyan LV, Arslanyan KN, Loginova ON, Manukyan LM, Kharchenko EI. Immunological aspects of endometriosis: review of the literature. *Lechashchii vrach*. 2020;4:37-47. (In Russ.). <https://doi.org/10.26295/OS.2020.29.10.007>
- Della Corte L, Di Filippo C, Gabrielli O, Reppuccia S, La Rosa VL, Ragusa R, Fichera M, Commodari E, Bifulco G, Giampaolino P. The Burden of endometriosis on women's lifespan: a narrative overview on quality of life and psychosocial wellbeing. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:13:4683. <https://doi.org/10.3390/ijerph17134683>
- Filip L, Duică F, Prădatu A, Crețoiu D, Suci N, Crețoiu SM, Predescu DV, Varlas VN, Voinea SC. Endometriosis associated infertility: a critical review and analysis on etiopathogenesis and therapeutic approaches. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56:9:460. <https://doi.org/10.3390/medicina56090460>
- Mińko A, Turoń-Skrzypińska A, Rył A, Bargiel P, Hilicka Z, Michalczyk K, Łukowska P, Rotter I, Cymbaluk-Płoska A. Endometriosis-A Multifaceted Problem of a Modern Woman. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:15:8177. <https://doi.org/10.3390/ijerph18158177>
- Eisenberg VH, Weil C, Chodick G, Shalev V. Epidemiology of endometriosis: a large population-based database study from a health-care provider with 2 million members. *BJOG*. 2018;125:1:55-62. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14711>
- Han XT, Guo HY, Kong DL, Han JS, Zhang LF. Analysis of characteristics and influence factors of diagnostic delay of endometriosis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2018;53:2:92-98. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2018.02.005>
- Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносков М.И. Молекулярные механизмы и факторы риска развития эндометриоза. *Акушерство и гинекология*. 2019;3:26-31. Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Molecular mechanisms of and risk factors for endometriosis. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;3:26-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.3.26-31>
- Sperschneider ML, Hengartner MP, Kohl-Schwartz A, Geraedts K, Rauchfuss M, Woelfler MM, Haeblerlin F, von Orelli S, Eberhard M, Maurer F, Imthurn B, Imesch P, Leeners B. Does endometriosis affect professional life? A matched case-control study in Switzerland, Germany and Austria. *BMJ Open*. 2019;9:1:e019570. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019570>
- Пшеничнюк Е.Ю., Кузнецова М.В., Бурменская О.В., Кочеткова Т.О., Непша О.С., Трофимов Д.Ю., Адамян Л.В. Ассоциация между частотами встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов в генах *ZNF366* и *VEZT* и риском развития наружного генитального эндометриоза: данные по российской популяции. *Акушерство и гинекология*. 2017;6:64-72. Pshenichnyuk EYu, Kuznetsova MV, Burmenskaya OV, Kochetkova TO, Nepsha OS, Trofimov DYU, Adamyan LV. Association between the frequencies of occurrence of single nucleotide polymorphisms in the ZNF366 and VEZT genes and the risk of developing external genital endometriosis: data on the Russian population. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017;6:64-72. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2017.6.64-72>
- 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. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Verzilina IN, Churnosov MI. Molecular-genetic determinants of the development of endometriosis. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2019;18:1:82-86. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-1-82-86>
- Пономаренко И.В., Полоников А.В., Верзилина И.Н., Сорочкина И.Н., Орлова В.С., Чурносков М.И. Полиморфизм гена *UGT2B4* как фактор развития эндометриоза. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18:3:15-20. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Verzilina IN, Sorokina IN, Orlova VS, Churnosov MI. The *UGT2B4* gene polymorphism as a factor of developing endometriosis. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2019;18:3:15-20. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-3-15-20>
- Krivoshei IV, Altuchova OB, Polonikov AV, Churnosov MI. Bioinformatic analysis of the liability to the hyperplastic processes of the uterus. *Res J Pharmaceutic, Biol, Chem Sci*. 2015;6:5:1563-1566.
- Baranov V, Malysheva O, Yarmolinskaya M. Pathogenomics of Endometriosis Development. *Int J Mol Sci*. 2018;19:7:1852. <https://doi.org/10.3390/ijms19071852>
- Vassilopoulou L, Matalliotakis M, Zervou MI, Matalliotaki C, Krithinakis K, Matalliotakis I, Spandidos DA, Goulielmos GN.

- Defining the genetic profile of endometriosis. *Exp Ther Med*. 2019;17:5:3267-3281.
<https://doi.org/10.3892/etm.2019.7346>
15. Joseph S, Mahale SD. Endometriosis knowledgebase: a gene-based resource on endometriosis. *Database (Oxford)*. 2019;2019:baz062.
<https://doi.org/10.1093/database/baz062>
 16. Matalliotaki C, Matalliotakis M, Rahmioglu N, Mavromatidis G, Matalliotakis I, Koumantakis G, Zondervan K, Spandidos DA, Goulielmos GN, Zervou MI. Role of FN1 and GREB1 gene polymorphisms in endometriosis. *Mol Med Rep*. 2019;20:1:111-116.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10247>
 17. Wei Z, Zhang M, Zhang X, Yi M, Xia X, Fang X. NAT2 gene polymorphisms and endometriosis risk: A PRISMA-compliant meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14:12:e0227043.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227043>
 18. Smolarz B, Szyłto K, Romanowicz H. The Genetic background of endometriosis: cCan ESR2 and CYP19A1 genes be a potential risk factor for Its development? *Int J Mol Sci*. 2020;21:21:8235.
<https://doi.org/10.3390/ijms21218235>
 19. Uno S, Zembutsu H, Hirasawa A, Takahashi A, Kubo M, Akahane T, Aoki D, Kamatani N, Hirata K, Nakamura Y. A genome-wide association study identifies genetic variants in the CDKN2BAS locus associated with endometriosis in Japanese. *Nat Genet*. 2010;42:8:707-710.
<https://doi.org/10.1038/ng.612>
 20. Adachi S, Tajima A, Quan J, Haino K, Yoshihara K, Masuzaki H, Katabuchi H, Ikuma K, Suginami H, Nishida N, Kuwano R, Okazaki Y, Kawamura Y, Sasaki T, Tokunaga K, Inoue I, Tanaka K. Meta-analysis of genome-wide association scans for genetic susceptibility to endometriosis in Japanese population. *J Hum Genet*. 2010;55:12:816-821.
<https://doi.org/10.1038/jhg.2010.118>
 21. Painter JN, Anderson CA, Nyholt DR, Macgregor S, Lin J, Lee SH, Lambert A, Zhao ZZ, Roseman F, Guo Q, Gordon SD, Wallace L, Henders AK, Visscher PM, Kraft P, Martin NG, Morris AP, Treloar SA, Kennedy SH, Missmer SA, Montgomery GW, Zondervan KT. Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis. *Nat Genet*. 2011;43:1:51-54.
<https://doi.org/10.1038/ng.731>
 22. Nyholt DR, Low SK, Anderson CA, Painter JN, Uno S, Morris AP, MacGregor S, Gordon SD, Henders AK, Martin NG, Attia J, Holliday EG, McEvoy M, Scott RJ, Kennedy SH, Treloar SA, Missmer SA, Adachi S, Tanaka K, Nakamura Y, Zondervan KT, Zembutsu H, Montgomery GW. Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. *Nat Genet*. 2012;44:12:1355-1359.
<https://doi.org/10.1038/ng.2445>
 23. Albertsen HM, Chettier R, Farrington P, Ward K. Genome-wide association study link novel loci to endometriosis. *PLoS One*. 2013;8:3:e58257.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058257>
 24. Borghese B, Tost J, de Surville M, Busato F, Letourneur F, Mondon F, Vaiman D, Chapron C. Identification of susceptibility genes for peritoneal, ovarian, and deep infiltrating endometriosis using a pooled sample-based genome-wide association study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:461024.
<https://doi.org/10.1155/2015/461024>
 25. Sobalska-Kwapis M, Smolarz B, Słomka M, Szaflik T, Kępa E, Kulig B, Siewierska-Górska A, Polak G, Romanowicz H, Strapagiel D, Szyłto K. 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;217:106-112.
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.08.037>
 26. Uimari O, Rahmioglu N, Nyholt DR, Vincent K, Missmer SA, Becker C, Morris AP, Montgomery GW, Zondervan KT. Genome-wide genetic analyses highlight mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod*. 2017;32:4:780-793.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dex024>
 27. Sapkota Y, Steinhorsdottir V, Morris AP, Fassbender A, Rahmioglu N, de Vivo I, Buring JE, Zhang F, Edwards TL, Jones S, O D, Peterse D, Rexrode KM, Ridker PM, Schork AJ, MacGregor S, Martin NG, Becker CM, Adachi S, Yoshihara K, Enomoto T, Takahashi A, Kamatani Y, Matsuda K, Kubo M, Thorleifsson G, Geirsson RT, Thorsteinsdottir U, Wallace LM; iPSYCH-SSI-Broad Group, Yang J, Velez Edwards DR, Nyegaard M, Low SK, Zondervan KT, Missmer SA, D'Hooghe T, Montgomery GW, Chasman DI, Stefansson K, Tung JY, Nyholt DR. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. *Nat Commun*. 2017;8:15539.
<https://doi.org/10.1038/ncomms15539>
 28. Painter JN, O'Mara TA, Morris AP, Cheng THT, Gorman M, Martin L, Hodson S, Jones A, Martin NG, Gordon S, Henders AK, Attia J, McEvoy M, Holliday EG, Scott RJ, Webb PM, Fasching PA, Beckmann MW, Ekici AB, Hein A, Rübner M, Hall P, Czene K, Dörk T, Dürst M, Hillemanns P, Runnebaum I, Lambrechts D, Amant F, Annibaldi D, Depreeuw J, Vanderstichele A, Goode EL, Cunningham JM, Dowdy SC, Winham SJ, Trovik J, Hoivik E, Werner HJM, Krakstad C, Ashton K, Otton G, Proietto T, Tham E, Mints M, Ahmed S, Healey CS, Shah M, Pharoah PDP, Dunning AM, Dennis J, Bolla MK, Michailidou K, Wang Q, Tyrer JP, Hopper JL, Peto J, Swerdlow AJ, Burwinkel B, Brenner H, Meindl A, Brauch H, Lindblom A, Chang-Claude J, Couch FJ, Giles GG, Kristensen VN, Cox A, Zondervan KT, Nyholt DR, MacGregor S, Montgomery GW, Tomlinson I, Easton DF, Thompson DJ, Spurdle AB. Genetic overlap between endometriosis and endometrial cancer: evidence from cross-disease genetic correlation and GWAS meta-analyses. *Cancer Med*. 2018;7:5:1978-1987.
<https://doi.org/10.1002/cam4.1445>
 29. Masuda T, Low SK, Akiyama M, Hirata M, Ueda Y, Matsuda K, Kimura T, Murakami Y, Kubo M, Kamatani Y, Okada Y. GWAS of five gynecologic diseases and cross-trait analysis in Japanese. *Eur J Hum Genet*. 2020;28:1:95-107.
<https://doi.org/10.1038/s41431-019-0495-1>
 30. Gallagher CS, Mäkinen N, Harris HR, Rahmioglu N, Uimari O, Cook JP, Shigeshi N, Ferreira T, Velez-Edwards DR, Edwards TL, Mortlock S, Ruhioğlu Z, Day F, Becker CM, Karhunen V, Martikainen H, Järvelin MR, Cantor RM, Ridker PM, Terry KL, Buring JE, Gordon SD, Medland SE, Montgomery GW, Nyholt DR, Hinds DA, Tung JY; 23andMe Research Team, Perry JRB, Lind PA, Painter JN, Martin NG, Morris AP, Chasman DI, Missmer SA, Zondervan KT, Morton CC. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis. *Nat Commun*. 2019;10:1:4857.
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-12536-4>
 31. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, Verzilina I, Sorokina I, Elgaeva EE, Tsepilov YA, Yermachenko A, Dvornyk V, Churnosov M. Candidate genes for age at menarche are associated with endometriosis. *Reprod Biomed Online*. 2020;41:5:943-956.
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.04.016>
 32. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, Sorokina I, Yermachenko A, Dvornyk V, Churnosov M. Candidate genes for age at menarche are associated with endometrial hyperplasia. *Gene*. 2020;757:144933.
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144933>
 33. Alsudairi HN, Alrasheed AT, Dvornyk V. Estrogens and uterine fibroids: an integrated view. *Res Results Biomed*. 2021;7:2:156-163.
<https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-6>

34. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, Verzilina I, Sorokina I, Yermachenko A, Dvornyk V, Churnosov M. Candidate genes for age at menarche are associated with uterine leiomyoma. *Front Genet.* 2021;11:512940. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.512940>
35. Adewuyi EO, Sapkota Y, International Endogene Consortium Iec, andMe Research Team, International Headache Genetics Consortium Ihgc, Auta A, Yoshihara K, Nyegaard M, Griffiths LR, Montgomery GW, Chasman DI, Nyholt DR. Shared molecular genetic mechanisms underlie endometriosis and migraine comorbidity. *Genes (Basel).* 2020;11:3:268. <https://doi.org/10.3390/genes11030268>
36. Adewuyi EO, Mehta D, Sapkota Y; International Endogene Consortium; 23andMe Research Team, Auta A, Yoshihara K, Nyegaard M, Griffiths LR, Montgomery GW, Chasman DI, Nyholt DR. Genetic analysis of endometriosis and depression identifies shared loci and implicates causal links with gastric mucosa abnormality. *Hum Genet.* 2021;140:3:529-552. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02223-6>
37. Chou YC, Chen MJ, Chen PH, Chang CW, Yu MH, Chen YJ, Tsai EM, Tsai SF, Kuo WS, Tzeng CR. Integration of genome-wide association study and expression quantitative trait locus mapping for identification of endometriosis-associated genes. *Sci Rep.* 2021;11:1:478. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79515-4>
38. Pagliardini L, Gentilini D, Viganò P, Panina-Bordignon P, Busacca M, Candiani M, Di Blasio AM. An Italian association study and meta-analysis with previous GWAS confirm WNT4, CDKN-2BAS and FN1 as the first identified susceptibility loci for endometriosis. *J Med Genet.* 2013;50:1:43-46. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101257>
39. Pagliardini L, Gentilini D, Sanchez AM, Candiani M, Viganò P, Di Blasio AM. Replication and meta-analysis of previous genome-wide association studies confirm vezatin as the locus with the strongest evidence for association with endometriosis. *Hum Reprod.* 2015;30:4:987-993. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev022>
40. Sundqvist J, Xu H, Vodolazkaia A, Fassbender A, Kyama C, Bokor A, Gemzell-Danielsson K, D'Hooghe TM, Falconer H. Replication of endometriosis-associated single-nucleotide polymorphisms from genome-wide association studies in a Caucasian population. *Hum Reprod.* 2013;28:3:835-839. <https://doi.org/10.1093/humrep/des457>
41. Sapkota Y, Fassbender A, Bowdler L, Fung JN, Peterse D, O D, Montgomery GW, Nyholt DR, D'Hooghe TM. Independent replication and meta-analysis for endometriosis risk loci. *Twin Res Hum Genet.* 2015;18:5:518-525. <https://doi.org/10.1017/thg.2015.61>
42. Sapkota Y, Low SK, Attia J, Gordon SD, Henders AK, Holliday EG, MacGregor S, Martin NG, McEvoy M, Morris AP, Takahashi A, Scott RJ, Kubo M, Zondervan KT, Montgomery GW, Nyholt DR. Association between endometriosis and the interleukin 1A (IL1A) locus. *Hum Reprod.* 2015;30:1:239-248. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu267>
43. Li Y, Hao N, Wang YX, Kang S. Association of endometriosis-associated genetic polymorphisms from genome-wide association studies with ovarian endometriosis in a Chinese population. *Reprod Sci.* 2017;24:1:109-113. <https://doi.org/10.1177/1933719116650753>
44. Osiński M, Mostowska A, Wirstlein P, Wender-Ożegowska E, Jagodziński PP, Szczepańska M. The assessment of GWAS — identified polymorphisms associated with infertility risk in Polish women with endometriosis. *Ginekol Pol.* 2018;89:6:304-310. <https://doi.org/10.5603/GP.a2018.0052>

Поступила 18.10.2021

Received 18.10.2021

Принята к печати 15.11.2021

Accepted 15.11.2021