

ГЕНЕТИКА GENETICS



DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1

УДК 575.16

Генетические детерминанты уровня половых гормонов у больных эндометриозом

И.О. Головченко 

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы»,
ул. Пехотная, д. 3, г. Москва, 123182, Российская Федерация
Автор для переписки: И.О. Головченко (*ilyagolovchenko1@yandex.ru*)

Резюме

Актуальность: Эндометриоз – это хроническое гормонозависимое воспалительное заболевание, определяемое наличием очагов эндометриальной ткани вне полости матки. Генетические факторы занимают лидирующие позиции в этиопатогенезе данного заболевания. При эндометриозе наблюдается выраженный гормональный дисбаланс в половых гормонах как в очаге поражения, так и в организме больной женщины в целом. **Цель исследования:** Изучить ассоциации полиморфизма генов половых гормонов с гормональным профилем пациенток с эндометриозом. **Материалы и методы:** В группу исследования вошли 103 пациентки с эндометриозом, у которых были изучены уровни половых гормонов (фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, пролактин, эстрадиол, прогестерон, тестостерон и дегидроэпиандростерон). В работе проведено генотипирование 9 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) GWAS-значимых генов половых гормонов (rs148982377 *ZNF789*, rs34670419 *ZKSCAN5*, rs11031002 and rs11031005 *FSHB*, rs112295236 *SLC22A10*, rs117585797 *ANO2*, rs117145500 *CHD9*, rs727428 *SHBG*, rs1641549 *TP53*). Методом линейной регрессии исследованы ассоциации SNPs с уровнем половых гормонов у больных эндометриозом. **Результаты:** Среди пациенток с эндометриозом уровень эстрадиола в сыворотке крови ассоциирован с полиморфными локусами rs148982377 *ZNF789* ($\beta=-0,488 - -0,445$, $p_{perm}\leq 0,050$) и rs34670419 *ZKSCAN5* ($\beta=-0,544 - -0,449$, $p_{perm}\leq 0,050$), лютеинизирующего гормона – rs117585797 *ANO2* ($\beta=0,618 - 0,709$, $p_{perm}\leq 0,050$), прогестерона – rs117145500 *CHD9* ($\beta=0,365 - 0,429$, $p_{perm}< 0,050$), пролактина – rs1641549 *TP53* ($\beta=-0,306 - -0,218$, $p_{perm}< 0,050$), тестостерона – rs148982377 *ZNF789* и rs34670419 *ZKSCAN5* ($\beta=0,492$, $p_{perm}=0,050$). **Заключение:** Установлены ассоциации полиморфизма генов-кандидатов с уровнем половых гормонов у пациенток с эндометриозом.

Ключевые слова: эндометриоз; половые гормоны; полиморфизм; ассоциации

Для цитирования: Головченко ИО. Генетические детерминанты уровня половых гормонов у больных эндометриозом. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(1):5-21. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1

Genetic determinants of sex hormone levels in endometriosis patients

Ilya O. Golovchenko 

City Clinical Hospital No. 52 of the Department of Health of the City of Moscow,
3 Pekhonnaya St., Moscow, 123182, Russia

Corresponding author: Ilya O. Golovchenko (ilyagolovchenko1@yandex.ru)

Abstract

Background: Endometriosis is a chronic hormone-dependent inflammatory disease determined by the presence of foci of the endometrial tissue outside the uterine cavity. Genetic factors occupy a leading position in the etiopathogenesis of this disease. With endometriosis, there is a pronounced hormonal imbalance in the sex hormones both in the lesion and in the body of the sick woman as a whole. **The aim of the study:** To study the associations of polymorphism of sex hormone genes with the hormonal profile of patients with endometriosis. **Materials and methods:** The study group included 103 patients with endometriosis, in whom the levels of sex hormones (follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, estradiol, progesterone, testosterone and dehydroepiandrosterone) were studied. The genotyping of 9 single nucleotide polymorphisms (SNP) of GWAS-significant sex hormone genes was carried out (rs148982377 *ZNF789*, rs34670419 *ZKSCAN5*, rs11031002 and rs11031005 *FSHB*, rs112295236 *SLC22A10*, rs117585797 *ANO2*, rs117145500 *CHD9*, rs727428 *SHBG*, rs1641549 *TP53*). The associations of SNPs with the level of sex hormones in patients with endometriosis were investigated by linear regression. **Results:** In patients with endometriosis, the serum estradiol level is associated with polymorphic loci rs148982377 *ZNF789* ($\beta=-0.488 - -0.445$, $p_{perm}\leq 0.050$) and rs34670419 *ZKSCAN5* ($\beta=-0.544 - -0.449$, $p_{perm}\leq 0.050$), luteinizing hormone – rs117585797 *ANO2* ($\beta= 0.618 - 0.709$, $p_{perm}\leq 0.050$), progesterone – rs117145500 *CHD9* ($\beta=0.365 - 0.429$, $p_{perm}<0.050$), prolactin – rs1641549 *TP53* ($\beta=-0.306 - -0.218$, $p_{perm}<0.050$), testosterone – rs148982377 *ZNF789* and rs34670419 *ZKSCAN5* ($\beta=0.492$, $p_{perm}=0.050$). **Conclusion:** Associations of candidate gene polymorphism with the level of sex hormones in patients with endometriosis have been established.

Keywords: endometriosis; sex hormones; polymorphism; associations

For citation: Golovchenko IO. Genetic determinants of sex hormone levels in endometriosis patients. Research Results in Biomedicine. 2023;9(1):5-21. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1

Введение. Эндометриоз представляет собой гинекологическое заболевание, которое характеризуется ростом эндометриоподобных тканей внутри и снаружи полости малого таза [1]. Распространенность данного заболевания колеблется от 2% до 11% среди женщин, не имеющих клинически значимой симптоматики, от 5% до 50% среди женщин, страдающих бесплодием и от 5% до 21% среди женщин с хронической тазовой болью [2, 3]. Эндометриоз проявляется различными симптомами, включая

дисменорею, хроническую тазовую боль, бесплодие диспареунию и т.д. [3, 4] и имеет широкий спектр социально-экономических последствий для женщин, страдающих данным заболеванием, их семей, а также общества в целом [4-7].

Молекулярные механизмы эндометриоза остаются весьма «загадочными» и в значительной степени неизвестными [8, 9]. Этиопатогенез данного заболевания включает множество гормональных, воспалительных, генетических, иммунологических

факторов, а также факторов окружающей среды [4, 10]. Генетические факторы играют важную роль в этиологии эндометриоза [8, 11-16]. Результаты близнецовых исследований показали, что генетические влияния на развитие эндометриоза весьма значительны и составляют 47% [11]. Lee et al. оценили SNP-наследуемость эндометриоза в 26% [12]. В полногеномном исследовании (GWAS) Sarkota et al. выявлено, что 5,19% вариативности эндометриоза определяется 19 GWAS-значимыми локусами [8]. Таким образом, показатель вклада наследственных факторов в развитие эндометриоза, полученный на основе известных GWAS-значимых полиморфизмов ($\approx 5\%$), почти в 10 раз меньше аналогичного показателя, полученного на основе данных близнецовых исследований (47%). Однако, следует отметить, что на сегодняшний день мало что известно о конкретных генетических вариантах, которые способствуют возникновению данного заболевания [15, 17, 18].

Эндометриоз – гормонозависимое гинекологическое заболевание, связанное с половыми гормонами (эстрадиол, прогестерон, фолликулостимулирующий гормон и др.) [5, 6, 9]. Многочисленные ассоциативные исследования, включая GWAS, показали взаимосвязь между эндометриозом и полиморфизмом генов половых гормонов (*FNI*, *FSHB*, *ESR1*, *CCDC170*, *LHCGR*, *SYNE1* и др.) [7, 8, 19, 20]. В то же время имеются GWAS данные о взаимосвязи ряда SNP с уровнем нескольких половых гормонов (эстрадиола, глобулина, связывающего половые гормоны, индекса свободных андрогенов, тестостерона, дегидроэпиандростерона, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, прогестерона) [21-24]. Можно предположить, что GWAS-значимые полиморфизмы уровня половых гормонов могут быть вовлечены в развитие эндометриоза. Следует отметить, что в предыдущих исследованиях только для некоторых из этих полиморфных локусов промотора *FSHB* (rs11031002 и rs11031005) и сильно связанных с ними SNP (rs74485684, rs11031010r, s10835638,

rs1782507, rs555621) были продемонстрированы ассоциации с эндометриозом [7, 8, 19, 25, 26]. И наоборот, менделевский рандомизационный анализ данных GWAS по эндометриозу и половым гормонам [8, 23], выполненный Garitazelaia et al. не выявил достоверной связи между эндометриозом и уровнем репродуктивных гормонов [26]. Существующая неопределенность в этом вопросе диктует необходимость продолжения исследований по этой проблеме.

Цель исследования. Изучение ассоциаций полиморфизма генов-кандидатов с уровнем половых гормонов у пациенток с эндометриозом.

Материалы и методы исследования. Группа исследования, включавшая 103 пациентки с эндометриозом, формировалась на базе гинекологического отделения БОКБ. Данные женщины были уроженками Центрального Черноземья России русской национальности [27, 28, 29] и дали согласие на участие в исследовании. Средний возраст больных эндометриозом составил $34,19 \pm 6,42$ лет.

В работе был изучен уровень следующих половых гормонов у пациенток с эндометриозом: фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, пролактин, эстрадиол, прогестерон, тестостерон и дегидроэпиандростерон. Для генотипирования нами были отобраны 9 GWAS-значимых полиморфных локусов генов половых гормонов (rs148982377, rs34670419, rs11031002, rs11031005, rs112295236, rs117585797, rs117145500, rs727428, rs1641549), которые характеризуются выраженным регуляторным потенциалом и оказывают влияние на экспрессию генов. На амплификаторе Bio-Rad (CFX96) с использованием наборов реагентов, синтезируемых ООО ТестГен (г. Ульяновск) выполнялось генотипирование анализируемых молекулярно-генетических маркеров (применялся метод TaqMan зондов) [30, 31].

Изучение ассоциаций полиморфных локусов генов половых гормонов с гормональным профилем у пациенток с эндометриозом осуществлялось в программе

PLINK методом линейной регрессии. В связи с тем, что распределение рассматриваемых количественных показателей, характеризующих уровень половых гормонов, отличалось от нормального ($p < 0,05$), мы использовали в расчетах их трансформированные значения.

Результаты и их обсуждение. Распределение всех анализируемых 9 молекулярно-генетических маркеров, включенных в исследование, соответствует равновесию

Харди-Вайнберга ($p > 0,05$), также частота редкого аллеля (MAF) $> 5\%$. Изучены корреляционные взаимосвязи между уровнем половых гормонов у больных эндометриозом (Табл. 1). Выявлены положительные корреляции между уровнем фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов ($R = 0,346$, $p = 0,0004$). Также получены положительные корреляции между уровнем лютеинизирующего гормона и пролактина ($R = 0,298$, $p = 0,003$).

Таблица 1

Корреляционные взаимосвязи между уровнем половых гормонов у больных эндометриозом

Table 1

Correlations between the level of sex hormones in patients with endometriosis

| | FSH | LH | PROL | ESTR | PG | TEST | DHEAS |
|-------|--------|---------|--------|-------|--------|-------|-------|
| FSH | 1 | 0,0004 | 0,215 | 0,926 | 0,933 | 0,304 | 0,902 |
| LH | 0,346 | 1 | 0,003 | 0,643 | 0,093 | 0,224 | 0,821 |
| PROL | 0,126 | 0,298 | 1 | 0,152 | 0,698 | 0,370 | 0,643 |
| ESTR | -0,009 | -0,047 | 0,147 | 1 | 0,083 | 0,318 | 0,621 |
| PG | -0,011 | -0,0217 | -0,050 | 0,222 | 1 | 0,810 | 0,369 |
| TEST | -0,108 | -0,128 | 0,094 | 0,106 | 0,032 | 1 | 0,568 |
| DHEAS | -0,016 | 0,029 | 0,061 | 0,064 | -0,152 | 0,075 | 1 |

Примечание: слева указаны коэффициенты корреляции Спирмена, справа приведены их уровни значимости; FSH – фолликулостимулирующий гормон, LH – лютеинизирующий гормон, PROL – пролактин, ESTR – эстрадиол, PG – прогестерон, TEST – тестостерон, DHEAS – дегидроэпиандростерон.

Note: Spearman correlation coefficients are shown on the left, their significance levels are shown on the right; FSH – follicle stimulating hormone, LH – luteinizing hormone, PROL – prolactin, ESTR – estradiol, PG – progesterone, TEST – testosterone, DHEAS – dehydroepiandrosterone.

На следующем этапе исследования проанализированы связи полиморфных локусов генов половых гормонов с гормональным профилем у пациенток с эндометриозом. Результаты представлены в таблицах 2-5 (приведены данные по тем половым гормонам, по которым получены статистически достоверные данные). С уровнем эстрадиола у пациенток с эндометриозом ассоциированы два полиморфных локуса rs148982377 и rs34670419 (Табл. 2). Молекулярно-генетический маркер rs148982377 связан с концентрацией эстрадиола в рамках аллельной ($\beta = -0,488$, $p = 0,035$, $p_{perm} = 0,050$), аддитивной ($\beta = -0,445$, $p = 0,042$, $p_{perm} = 0,050$) и доминантной ($\beta = -0,445$, $p = 0,044$, $p_{perm} = 0,050$) моделей. Полиморфный локус rs34670419 также ассоциирован с уровнем эстрадиола в рамках трех моделей:

аллельной ($\beta = -0,544$, $p = 0,026$, $p_{perm} = 0,047$), аддитивной ($\beta = -0,449$, $p = 0,050$, $p_{perm} = 0,049$) и доминантной ($\beta = -0,449$, $p = 0,050$, $p_{perm} = 0,050$). Следует отметить, что минорные аллели С rs148982377 и Т rs34670419 связаны с более низкой концентрацией эстрадиола в сыворотки крови больных эндометриозом ($\beta < 0$).

Молекулярно-генетический маркер rs117585797 ассоциирован с уровнем лютеинизирующего гормона у пациенток с эндометриозом согласно аллельной ($\beta = 0,709$, $p = 0,010$, $p_{perm} = 0,050$), аддитивной ($\beta = 0,618$, $p = 0,028$, $p_{perm} = 0,030$) и доминантной ($\beta = 0,618$, $p = 0,028$, $p_{perm} = 0,033$) моделей (Табл. 3). При этом аллель А rs117585797 связан с более высокой концентрацией лютеинизирующего гормона в сыворотки крови женщин, имеющих эндометриоз

Таблица 2

Ассоциации полиморфных локусов генов половых гормонов с уровнем эстрадиола у пациенток с эндометриозом

Table 2

Associations of polymorphic loci of sex hormone genes with estradiol levels in patients with endometriosis

| Chr | SNP | MAF | n | Аллельная модель | | | Аддитивная модель | | | Доминантная модель | | |
|-----|-------------|-----|-----|------------------|-------|-------|-------------------|-------|-------|--------------------|-------|-------|
| | | | | β | SE | P | β | SE | P | β | SE | P |
| 7 | rs148982377 | C | 100 | -0,488 | 0,229 | 0,035 | -0,445 | 0,232 | 0,042 | -0,445 | 0,232 | 0,044 |
| 7 | rs34670419 | T | 100 | -0,544 | 0,241 | 0,026 | -0,449 | 0,242 | 0,050 | -0,449 | 0,242 | 0,050 |
| 11 | rs11031002 | A | 97 | -0,013 | 0,172 | 0,941 | -0,002 | 0,171 | 0,989 | -0,002 | 0,171 | 0,989 |
| 11 | rs11031005 | C | 100 | 0,000 | 0,171 | 1,000 | 0,037 | 0,171 | 0,830 | 0,037 | 0,171 | 0,830 |
| 11 | rs112295236 | G | 100 | -0,122 | 0,234 | 0,603 | -0,141 | 0,230 | 0,540 | -0,141 | 0,230 | 0,540 |
| 12 | rs117585797 | A | 100 | 0,355 | 0,280 | 0,208 | 0,403 | 0,281 | 0,154 | 0,403 | 0,281 | 0,154 |
| 16 | rs117145500 | C | 100 | 0,042 | 0,138 | 0,760 | 0,048 | 0,137 | 0,729 | 0,064 | 0,153 | 0,678 |
| 17 | rs727428 | T | 98 | -0,021 | 0,096 | 0,828 | -0,036 | 0,093 | 0,699 | -0,087 | 0,136 | 0,528 |
| 17 | rs1641549 | T | 100 | 0,104 | 0,108 | 0,336 | 0,123 | 0,107 | 0,253 | 0,189 | 0,139 | 0,177 |

Примечание: – результаты получены методом линейного регрессионного анализа с учетом коррекции на ковариаты; MAF – минорный аллель, β – коэффициент линейной регрессии (изменение трансформированного показателя уровня эстрадиола на минорный аллель), SE – его ошибка, p – уровень значимости.

Note: – the results were obtained by linear regression analysis, taking into account the correction for covariates; MAF – minor allele, β – linear regression coefficient (change of the transformed estradiol level indicator to a minor allele), SE – its error, p – significance level.

Таблица 3

Ассоциации полиморфных локусов генов половых гормонов с уровнем лютеинизирующего гормона у пациенток с эндометриозом

Table 3

Associations of polymorphic loci of sex hormone genes with the level of luteinizing hormone in patients with endometriosis

| Chr | SNP | MAF | n | Аллельная модель | | | Аддитивная модель | | | Доминантная модель | | |
|-----|-------------|-----|-----|------------------|-------|-------|-------------------|-------|-------|--------------------|-------|-------|
| | | | | β | SE | P | β | SE | P | β | SE | P |
| 7 | rs148982377 | C | 101 | -0,366 | 0,230 | 0,115 | -0,331 | 0,234 | 0,161 | -0,331 | 0,234 | 0,161 |
| 7 | rs34670419 | T | 101 | -0,136 | 0,245 | 0,581 | -0,106 | 0,247 | 0,670 | -0,106 | 0,247 | 0,670 |
| 11 | rs11031002 | A | 98 | 0,136 | 0,176 | 0,441 | 0,222 | 0,177 | 0,211 | 0,222 | 0,177 | 0,211 |
| 11 | rs11031005 | C | 101 | 0,195 | 0,169 | 0,252 | 0,273 | 0,169 | 0,109 | 0,273 | 0,169 | 0,109 |
| 11 | rs112295236 | G | 101 | 0,000 | 0,233 | 1,000 | -0,034 | 0,231 | 0,882 | -0,034 | 0,231 | 0,882 |
| 12 | rs117585797 | A | 101 | 0,709 | 0,271 | 0,010 | 0,618 | 0,278 | 0,028 | 0,618 | 0,278 | 0,028 |
| 16 | rs117145500 | C | 101 | 0,124 | 0,135 | 0,361 | 0,089 | 0,136 | 0,512 | 0,134 | 0,151 | 0,377 |
| 17 | rs727428 | T | 99 | -0,160 | 0,094 | 0,092 | -0,162 | 0,093 | 0,086 | -0,257 | 0,140 | 0,069 |
| 17 | rs1641549 | T | 101 | -0,138 | 0,110 | 0,213 | -0,171 | 0,110 | 0,121 | -0,250 | 0,138 | 0,074 |

Примечание: – результаты получены методом линейного регрессионного анализа с учетом коррекции на ковариаты; MAF – минорный аллель, β – коэффициент линейной регрессии (изменение трансформированного показателя уровня лютеинизирующего гормона на минорный аллель), SE – его ошибка, p – уровень значимости.

Note: – the results were obtained by linear regression analysis, taking into account the correction for covariates; MAF – minor allele, β – linear regression coefficient (change of the transformed estradiol level indicator to a minor allele), SE – its error, p – significance level.

Таблица 4
Ассоциации полиморфных локусов генов половых гормонов с уровнем прогестерона у пациенток с эндометриозом

Table 4

Associations of polymorphic loci of sex hormone genes with progesterone levels in patients with endometriosis

| Chr | SNP | MAF | n | Аллельная модель | | | Аддитивная модель | | | Доминантная модель | | |
|-----|-------------|-----|----|------------------|-------|-------|-------------------|-------|-------|--------------------|-------|-------|
| | | | | β | SE | P | β | SE | P | β | SE | P |
| 7 | rs148982377 | C | 63 | -0,350 | 0,384 | 0,365 | -0,415 | 0,409 | 0,314 | -0,415 | 0,409 | 0,314 |
| 7 | rs34670419 | T | 63 | -0,267 | 0,336 | 0,429 | -0,334 | 0,364 | 0,362 | -0,334 | 0,364 | 0,362 |
| 11 | rs11031002 | A | 62 | -0,091 | 0,214 | 0,673 | -0,050 | 0,227 | 0,825 | -0,050 | 0,227 | 0,825 |
| 11 | rs11031005 | C | 63 | -0,119 | 0,225 | 0,599 | -0,074 | 0,238 | 0,757 | -0,074 | 0,238 | 0,757 |
| 11 | rs112295236 | G | 63 | 0,368 | 0,276 | 0,187 | 0,329 | 0,291 | 0,262 | 0,329 | 0,291 | 0,262 |
| 12 | rs117585797 | A | 63 | 0,019 | 0,386 | 1,000 | 0,023 | 0,415 | 0,957 | 0,023 | 0,415 | 0,957 |
| 16 | rs117145500 | C | 63 | 0,366 | 0,154 | 0,021 | 0,365 | 0,162 | 0,028 | 0,429 | 0,193 | 0,030 |
| 17 | rs727428 | T | 62 | 0,183 | 0,111 | 0,106 | 0,175 | 0,116 | 0,136 | 0,269 | 0,183 | 0,147 |
| 17 | rs1641549 | T | 63 | -0,036 | 0,124 | 0,772 | -0,049 | 0,136 | 0,717 | -0,020 | 0,187 | 0,916 |

Примечание: – результаты получены методом линейного регрессионного анализа с учетом коррекции на ковариаты; MAF – минорный аллель, β – коэффициент линейной регрессии (изменение трансформированного показателя уровня прогестерона на минорный аллель), SE – его ошибка, p – уровень значимости.

Note: – the results were obtained by linear regression analysis, taking into account the correction for covariates; MAF – minor allele, β – linear regression coefficient (change of the transformed estradiol level indicator to a minor allele), SE – its error, p – significance level.

Таблица 5

Ассоциации полиморфных локусов генов половых гормонов с уровнем пролактина у пациенток с эндометриозом

Table 5

Associations of polymorphic loci of sex hormone genes with prolactin levels in patients with endometriosis

| Chr | SNP | MAF | n | Аллельная модель | | | Аддитивная модель | | | Доминантная модель | | |
|-----|-------------|-----|-----|------------------|-------|-------|-------------------|-------|-------|--------------------|-------|-------|
| | | | | β | SE | P | β | SE | P | β | SE | P |
| 7 | rs148982377 | C | 102 | 0,104 | 0,244 | 1,000 | 0,123 | 0,239 | 0,609 | 0,123 | 0,239 | 0,609 |
| 7 | rs34670419 | T | 101 | 0,143 | 0,258 | 0,581 | 0,300 | 0,248 | 0,230 | 0,300 | 0,248 | 0,230 |
| 11 | rs11031002 | A | 98 | 0,028 | 0,171 | 0,941 | 0,033 | 0,165 | 0,843 | 0,033 | 0,165 | 0,843 |
| 11 | rs11031005 | C | 102 | 0,032 | 0,169 | 1,000 | 0,039 | 0,165 | 0,813 | 0,039 | 0,165 | 0,813 |
| 11 | rs112295236 | G | 101 | -0,011 | 0,230 | 0,962 | -0,041 | 0,221 | 0,854 | -0,041 | 0,221 | 0,854 |
| 12 | rs117585797 | A | 102 | 0,200 | 0,300 | 0,507 | 0,153 | 0,293 | 0,603 | 0,153 | 0,293 | 0,603 |
| 16 | rs117145500 | C | 101 | -0,054 | 0,136 | 0,693 | -0,068 | 0,132 | 0,608 | -0,070 | 0,149 | 0,638 |
| 17 | rs727428 | T | 99 | -0,016 | 0,093 | 0,863 | -0,013 | 0,089 | 0,882 | 0,031 | 0,134 | 0,816 |
| 17 | rs1641549 | T | 101 | -0,218 | 0,104 | 0,038 | -0,233 | 0,100 | 0,022 | -0,306 | 0,129 | 0,020 |

Примечание: – результаты получены методом линейного регрессионного анализа с учетом коррекции на ковариаты; MAF – минорный аллель, β – коэффициент линейной регрессии (изменение трансформированного показателя уровня пролактина на минорный аллель), SE – его ошибка, p – уровень значимости.

Note: – the results were obtained by linear regression analysis, taking into account the correction for covariates; MAF – minor allele, β – linear regression coefficient (change of the transformed estradiol level indicator to a minor allele), SE – its error, p – significance level.

Уровень прогестерона у больных эндометриозом детерминируется полиморфным локусом rs117145500 в рамках аллельной ($\beta=0,366$, $p=0,021$, $p_{perm}=0,044$), аддитивной ($\beta=0,365$, $p=0,028$, $p_{perm}=0,036$) и доминантной ($\beta=0,429$, $p=0,030$, $p_{perm}=0,020$) моделей (таблица 4). Следует подчеркнуть, что аллель С rs117145500 ассоциирован с более высоким содержанием прогестерона в сыворотки крови у пациенток с эндометриозом ($\beta>0$).

С концентрацией пролактина у женщин с эндометриозом связан молекулярно-генетический маркер rs1641549 согласно аллельной ($\beta=-0,218$, $p=0,038$, $p_{perm}=0,032$), аддитивной ($\beta=-0,233$, $p=0,022$, $p_{perm}=0,019$) и доминантной ($\beta=-0,306$, $p=0,020$, $p_{perm}=0,022$) моделей (таблица 5). Следует отметить, что с более низким уровнем пролактина в сыворотке крови больных эндометриозом ассоциирован аллель Т rs1641549 ($\beta<0$). Установлена ассоциация гаплотипа TG полиморфных локусов rs148982377-rs34670419 с концентрацией тестостерона ($\beta=0,492$, $p=0,037$, $p_{perm}=0,050$). Данный гаплотип TG rs148982377-rs34670419 связан с более высокой концентрацией тестостерона в сыворотки крови женщин, имеющих эндометриоз ($\beta>0$).

Таким образом, нами установлены ассоциации полиморфизма генов кандидатов с уровнем половых гормонов у пациенток с эндометриозом. С концентрацией эстрадиола связаны полиморфные локусы rs148982377 и rs34670419, лютеинизирующего гормона – rs117585797, прогестерона – rs117145500, пролактина – rs1641549, тестостерона – rs148982377 и rs34670419. Маркерами низкого уровня эстрадиола и пролактина в сыворотке крови больных эндометриозом являются аллели С rs148982377, Т rs34670419 и Т rs1641549 соответственно, а маркерами высокого уровня лютеинизирующего гормона и прогестерона служат аллели А rs117585797 и С rs117145500 соответственно. Высокий уровень тестостерона у женщин с

эндометриозом маркируется гаплотипом TG rs148982377-rs34670419.

Согласно ранее полученным GWAS данным, полиморфизмы rs11031002 и rs11031005 гена *FSHB*, проанализированные в настоящем исследовании, связаны с различными фенотипами, характеризующими репродуктивную систему женщины как в норме, так и различных заболеваниях. Полиморфный локус rs11031002 ассоциирован с уровнем лютеинизирующего гормона ($\beta=0,221$ для аллеля А) [23], уровнем сывороточного белка CGA;FSHB ($\beta=-0,162$ для аллеля А) [32], синдром поликистозных яичников (OR=1,24 для аллеля А) [33], минеральной плотностью костной ткани ($\beta=0,02$ для аллеля Т) [34].

Молекулярно-генетический маркер rs11031005 коррелирует как с эндометриозом, так и с мигренью (OR=1,08 для аллеля Т) [7], концентрацией фолликулостимулирующего гормона ($\beta=-0,232$ для аллеля С) [23], уровнем общего ($\beta=0,033$ для аллеля С) и биодоступного ($\beta=0,023$ для аллеля С) тестостерона [24], возрастом менархе ($\beta=-0,035$ для аллеля Т) [35], возрастом менопаузы [36], синдром поликистозных яичников ($\beta=-0,159$ для аллеля Т) [37], кистой яичника ($\beta=-0,110$ для аллеля С) [38]. Приведенные выше данные свидетельствуют о ярко выраженных плейотропных эффектах полиморфизма гена *FSHB*. Из литературных материалов известно, что “специфическими” характеристиками гормонального профиля женщин с эндометриозом являются сниженные частоты/амплитуды импульсов гонадотропин-рилизинг-гормона и лютеинизирующего гормона, что приводит к снижению уровня лютеинизирующего гормона, увеличению фолликулостимулирующего гормона, снижению соотношения лютеинизирующий гормон/фолликулостимулирующий гормон, увеличению концентрации глобулина, связывающего половые гормоны, снижению сывороточного/фолликулярного тестостерона, высокой концентрации эстрадиола в очагах поражения и

нормальному или низкому уровню сывороточного эстрадиола (в организме в целом), повышению соотношения эстрадиол/тестостерон, изменению экспрессии ароматазы и т.д. [6, 9]. Эти гормональные изменения предопределяют и способствуют пролиферации эндометрия, воспалению органов малого таза и другим фенотипическим признакам эндометриоза [9, 17].

Результаты настоящего исследования полностью согласуются с недавно выдвинутой в нескольких обзорах Dinsdale N. и Crespi V. гипотезой о том, что низкий уровень тестостерона в пренатальный период может быть причиной развития эндометриоза в дальнейшей жизни женщины [6, 9, 39]. Авторы предположили, что низкий уровень тестостерона в пренатальный период перепрограммирует гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось у женщин, что приводит к изменениям выработки ряда половых гормонов (более низкий уровень лютеинизирующего гормона по сравнению с фолликуло-стимулирующим гормоном, более высокий уровень глобулина, связывающего половые гормоны, более низкий уровень тестостерона в яичниках и сыворотке и т.д.), что в конечном итоге предрасполагает к эндометриозу у взрослых [6, 39]. У женщин тестостерон вырабатывается яичниками и надпочечниками и влияет на рост/плотность мышечной ткани и костей, регулирует фолликулогенез и децидуализацию, способствует накоплению энергии и подавляет воспаление [9, 40]. Гормоны гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (гонадотропин-рилизинг гормон и лютеинизирующий гормон) являются “ключевыми” регуляторами выработки тестостерона по принципу отрицательной обратной связи [40], а снижение импульсов гонадотропин-рилизинг гормона и лютеинизирующего гормона приводит к снижению уровня тестостерона, что коррелирует с высоким риском эндометриоза [9]. Интересно, что около 60% циркулирующего тестостерона у женщин связано с глобулином, связывающим

половые гормоны [40]. Следовательно, глобулин, связывающий половые гормоны влияет на его биодоступность [9]. В GWAS исследовании Sinnott-Armstrong N. et al. установлена сильная отрицательная генетическая корреляция между биодоступным тестостероном и глобулином, связывающим половые гормоны у женщин ($r^2=-0,75$) [40]. Важно подчеркнуть, что мы установили ассоциацию GWAS-значимых для содержания глобулина, связывающего половые гормоны полиморфных локусов rs727428 *SHBG* и rs1641549 *TP53* с риском развития эндометриоза в рамках межлокусных моделей взаимодействий.

Чтобы выяснить, имеют ли эндометриоз и уровень половых гормонов общее генетическое происхождение, Garitazelaia A. et al. [26] провели менделевскую рандомизацию, используя общедоступные данные GWAS по эндометриозу (была изучена когорта FinnGen, включающая 3380/31753 больных/контроля) и половым гормонам (перечень аналогичен нашему списку) [23]. В результате этого анализа авторы, с одной стороны, не выявили достоверных связей между уровнем половых гормонов и эндометриозом, с другой стороны, что стало для них неожиданностью, были выявлены плейотропные генетические ассоциации двух полиморфных локусов rs11031002 и rs11031005 гена *FSHB* с эндометриозом и уровнем половых гормонов [26]. В этой работе были обнаружены отрицательные значения β для rs11031002 и положительные значения β для rs11031005, указывающие на то, что эффекты этих SNPs были разнонаправленными, тогда как в нашем исследовании влияние этих локусов на риск развития эндометриоза было однонаправленным и имело протективное значение. Более того, согласно исследованию Garitazelaia A. et al., SNPs (rs11031005 и rs11031006) в области гена *FSHB* (25-40 kb в 5' области гена) показали значимые плейотропные ассоциации с другими репродуктивными показателями, которые могут коррелировать с эндометриозом (возраст менопаузы и возраст менархе,

продолжительность менструального цикла) [26].

Многочисленные GWAS данные подтверждают важность промоторной области *FSHB* (в частности локуса rs11031006) для различных фенотипов, характеризующих репродуктивную систему женщины, включая возраст менархе [41] и менопаузы [42], параметры менструального цикла (продолжительность менструального цикла и чрезмерные, частые и нерегулярные менструации), двустороннюю овариэктомию [43], рождение dizygotic близнецов и концентрацию фолликулостимулирующего гормона [44], миому матки [45], синдром поликистозных яичников, концентрации фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона [46, 47].

В этом контексте Ruth K.S. et al. показали, что полиморфный локус rs10835638, расположенный в том же регионе связан с низким уровнем фолликулостимулирующего гормона, более длительным менструальным циклом и поздним возрастом менопаузы, бесплодием у женщин и низким риском развития эндометриоза [19]. Bianco V. et al. продемонстрировали влияние этого локуса на концентрацию лютеинизирующего гормона у женщин с эндометриозом и бесплодием [20]. Генетический вариант -211 G>T *FSHB* (rs10835638) определял уровни фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона в сыворотке крови у здоровых женщин с аменореей и бесплодием [48] и был связан с реакцией на контролирующую гиперстимуляцию яичников, концентрацией лютеинизирующего гормона, количеством антральных фолликулов, яйцеклеток и эмбрионов [49], синдромом поликистозных яичников [50]. В других исследованиях также сообщалось об ассоциации полиморфизмов промотора *FSHB* с эндометриозом (rs74485684) [8], возрастом менархе (rs11031010, rs1782507, rs555621) [51], синдромом поликистозных яичников и уровнем лютеинизирующего гормона у этих пациенток (rs11031010) [52], возрастом менопаузы (rs12294104) [53].

Заключение. В результате проведенного исследования установлено, что среди пациенток с эндометриозом уровень эстрадиола в сыворотке крови ассоциирован с полиморфными локусами rs148982377 *ZNF789* и rs34670419 *ZKSCAN5*, лютеинизирующего гормона – rs117585797 *ANO2*, прогестерона – rs117145500 *CHD9*, пролактина – rs1641549 *TP53*, тестостерона – rs148982377 *ZNF789* и rs34670419 *ZKSCAN5*.

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 have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Адамян ЛВ, Арсланян КН, Логинова ОН, и др. Иммунологические аспекты эндометриоза: обзор литературы. *Лечащий Врач*. 2020;4:37. DOI: <https://doi.org/10.26295/OS.2020.29.10.007>
2. Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2018;51:1-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001>
3. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(13):1244-1256. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810764>
4. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, et al. Endometriosis. *Endocrine Reviews*. 2019;40:1048-1079. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00242>
5. Foster WG, Leonardi M. Endometriosis – novel approaches and controversies debated. *Reproduction and Fertility*. 2021;2:C39-C41. DOI: <https://doi.org/10.1530/RAF-21-0097>
6. Dinsdale N, Nepomnaschy P, Crespi B. The evolutionary biology of endometriosis. *Evolution, Medicine and Public Health*. 2021;9(1):174-191. DOI: <https://doi.org/10.1093/emph/eoab008>

7. Adewuyi EO, Sapkota Y, International Endogene Consortium Iec, et al. Shared molecular genetic mechanisms underlie endometriosis and migraine comorbidity. *Genes*. 2020;11(3):268. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes11030268>
8. Sapkota Y, Steinthorsdottir V, Morris AP, et al. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. *Nature Communications*. 2017;8:15539. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms15539>
9. Dinsdale NL, Crespi BJ. Endometriosis and polycystic ovary syndrome are diametric disorders. *Evolutionary Applications*. 2021;14(7):1693-1715. DOI: <https://doi.org/10.1111/eva.13244>
10. Головченко ИО, Пономаренко ИВ, Чурносков МИ. Современные данные об этиопатогенезе и факторах риска развития эндометриоза. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(5):41-48. DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush20212105141>
11. Saha R, Pettersson HJ, Svedberg P, et al. Heritability of endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2015;104(4):947-952. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.035>
12. Lee SH, Harold D, Nyholt DR, et al. Estimation and partitioning of polygenic variation captured by common SNPs for Alzheimer's disease, multiple sclerosis and endometriosis. *Human Molecular Genetics*. 2012;22(4):832-841. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/dds491>
13. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Верзилина ИН, и др. Молекулярно-генетические детерминанты развития эндометриоза. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(1):82-86. DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-1-82-86>
14. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Верзилина ИН, и др. Полиморфизм гена UGT2B4 как фактор развития эндометриоза. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(3):15-20. DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-3-15-20>
15. McGrath IM, Mortlock S, Montgomery GW. Genetic regulation of physiological reproductive lifespan and female fertility. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(5):2556. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22052556>
16. Головченко ИО, Пономаренко ИВ, Чурносков МИ. Генетические факторы развития эндометриоза. (Данные полногеномных исследований). *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(3):30-36. DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush20222203130>
17. Радзинский ВЕ, Алтухова ОБ. Молекулярно-генетические детерминанты бесплодия при генитальном эндометриозе. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2018;4(3):28-37. DOI: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3>
18. Пономаренко ИВ, Полоников ЛВ, Чурносков МИ. Молекулярные механизмы и факторы риска развития эндометриоза. *Акушерство и гинекология*. 2019;3:26-31. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.3.26-31>
19. Ruth KS, Beaumont RN, Tyrrell J, et al. Genetic evidence that lower circulating FSH levels lengthen menstrual cycle, increase age at menopause and impact female reproductive health. *Human Reproduction*. 2016;31(2):473-481. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dev318>
20. Bianco B, Loureiro FA, Trevisan CM, et al. Effects of FSHR and FSHB Variants on hormonal profile and reproductive outcomes of infertile women with endometriosis. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:760616. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.760616>
21. Prescott J, Thompson DJ, Kraft P, et al. Genome-wide association study of circulating estradiol, testosterone, and sex hormone-binding globulin in postmenopausal women. *PLoS ONE*. 2012;7:e37815. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037815>
22. Wood AR, Perry JR, Tanaka T, et al. Imputation of variants from the 1000 Genomes Project modestly improves known associations and can identify low-frequency variant-phenotype associations undetected by HapMap based imputation. *PLoS ONE*. 2013;8:e64343. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064343>
23. 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>
24. Ruth KS, Day FR, Tyrrell J, et al. Using human genetics to understand the disease impacts of testosterone in men and women. *Nature Medicine*. 2020;26(2):252-258. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0751-5>
25. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, et al. Candidate genes for age at menarche are associated with endometriosis. *Reproductive*

- BioMedicine Online. 2020;41(5):943-956. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.04.016>
26. Garitazelaia A, Rueda-Martínez A, Arauzo R, et al. A Systematic two-sample Mendelian randomization analysis identifies shared genetic origin of endometriosis and associated phenotypes. *Life*. 2021;11(1):24. DOI: <https://doi.org/10.3390/life11010024>
27. Сергеева КН, Соколев СН, Ефремова ОА, и др. Анализ уровня эндогамии популяции как основа популяционно-генетических и медико-генетических исследований. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(4):375-387. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-4>
28. Churnosov MI, Altuchova OB, Demakova NA, et al. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2014;5(6):1344-1347.
29. Krivoshei IV, Altuchova OB, Golovchenko OV, et al. Genetic factors of hysteromyoma. *Research Journal of Medical Sciences*. 2015;9(4):182-185. DOI: <https://doi.org/10.3923/rjmsci.2015.182.185>
30. Bushueva O, Solodilova M, Churnosov M, et al. The Flavin-Containing Monooxygenase 3 Gene and Essential Hypertension: The Joint Effect of Polymorphism E158K and Cigarette Smoking on Disease Susceptibility. *International Journal of Hypertension*. 2014;2014:712169. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/712169>
31. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносов МИ. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2019;4:66-72. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>
32. Gudjonsson A, Gudmundsdottir V, Axelsson GT, et al. A genome-wide association study of serum proteins reveals shared loci with common diseases. *Nature Communications*. 2022;13:480. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27850-z>
33. Tyrmi JS, Arffman RK, Pujol-Gualdo N, et al. Leveraging Northern European population history: Novel low-frequency variants for polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2022;37(2):352-365. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/deab250>
34. Kim SK. Identification of 613 new loci associated with heel bone mineral density and a polygenic risk score for bone mineral density, osteoporosis and fracture. *PLoS ONE*. 2018;13:e0200785. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200785>
35. Pickrell JK, Berisa T, Liu JZ, et al. Detection and interpretation of shared genetic influences on 42 human traits. *Nature Genetics*. 2016;48(7):709-717. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3570>
36. Kichaev G, Bhatia G, Loh PR, et al. Leveraging polygenic functional enrichment to improve GWAS power. *American Journal of Human Genetics*. 2019;104(1):65-75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.11.008>
37. Day F, Karaderi T, Jones MR, et al. Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria. *PLoS Genetics*. 2019;15(12):e1008517. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008517>
38. Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nature Genetics*. 2021;53:1415-1424. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x>
39. Crespi B. Variation among human populations in endometriosis and PCOS A test of the inverse comorbidity model. *Evolution, Medicine and Public Health*. 2021;9(1):295-310. DOI: <https://doi.org/10.1093/emph/eoab029>
40. 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>
41. Day FR, Thompson DJ, Helgason H, et al. Genomic analyses identify hundreds of variants associated with age at menarche and support a role for puberty timing in cancer risk. *Nature Genetics*. 2017;49:834-841. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3841>
42. Day FR, Ruth KS, Thompson DJ, et al. Large-scale genomic analyses link reproductive aging to hypothalamic signaling, breast cancer susceptibility and BRCA1-mediated DNA repair. *Nature Genetics*. 2015;47(11):1294-1303. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3412>
43. Laisk T, Kukuškina V, Palmer D, et al. Large-scale meta-analysis highlights the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in the genetic regulation of menstrual cycle length. *Human Molecular Genetics*. 2018;27(24):4323-4332. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy317>
44. Mbarek H, Steinberg S, Nyholt DR, et al. Identification of Common Genetic Variants Influencing Spontaneous Dizygotic Twinning and

Female Fertility. *American Journal of Human Genetics*. 2016;98(5):898-908. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.03.008>

45. Gallagher CS, Mäkinen N, Harris HR, et al. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis. *Nature Communications*. 2019;10:4857. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12536-4>

46. Day FR, Hinds DA, Tung JY, et al. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. *Nature Communications*. 2015;6:8464. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms9464>

47. Hayes MG, Urbanek M, Ehrmann DA, et al. Genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations. *Nature Communications*. 2015;6:7502. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms8502>

48. Rull K, Grigorova M, Ehrenberg A, et al. FSHB -211 G>T is a major genetic modulator of reproductive physiology and health in childbearing age women. *Human Reproduction*. 2018;33(5):954-966. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dey057>

49. Trevisan CM, de Oliveira R, Cristofolini DM, et al. Effects of a Polymorphism in the Promoter Region of the Follicle-Stimulating Hormone Subunit Beta (FSHB) Gene on Female Reproductive Outcomes. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2019;23(1):39-44. DOI: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2018.0182>

50. Dapas M, Lin FTJ, Nadkarni GN, et al. Distinct subtypes of polycystic ovary syndrome with novel genetic associations: An unsupervised, phenotypic clustering analysis. *PLoS Medicine*. 2020;17(6):e1003132. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003132>

51. He C, Kraft P, Buring JE, et al. A large-scale candidate-gene association study of age at menarche and age at natural menopause. *Human Genetics*. 2010;128:515-527. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00439-010-0878-4>

52. Tian Y, Zhao H, Chen H, et al. Variants in FSHB are associated with polycystic ovary syndrome and luteinizing hormone level in han chinese women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016;101(5):2178-2184. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3776>

53. Stolk L, Perry JR, Chasman DI, et al. Meta-analyses identify 13 novel loci associated with age at menopause and highlights DNA repair

and immune pathways. *Nature Genetics*. 2012;44(3):260-8. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.1051>

References

1. Adamyan LV, Arslanyan KN, Loginova ON, et al. Immunological aspects of endometriosis: review of the literature. *Lechaschi Vrach*. 2020;4:37. Russian. DOI: <https://doi.org/10.26295/OS.2020.29.10.007>

2. Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2018;51:1-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001>

3. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(13):1244-1256. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810764>

4. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, et al. Endometriosis. *Endocrine Reviews*. 2019;40:1048-1079. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00242>

5. Foster WG, Leonardi M. Endometriosis – novel approaches and controversies debated. *Reproduction and Fertility*. 2021;2:C39-C41. DOI: <https://doi.org/10.1530/RAF-21-0097>

6. Dinsdale N, Nepomnaschy P, Crespi B. The evolutionary biology of endometriosis. *Evolution, Medicine and Public Health*. 2021;9(1):174-191. DOI: <https://doi.org/10.1093/emph/eoab008>

7. Adewuyi EO, Sapkota Y, International Endogene Consortium Iec, et al. Shared molecular genetic mechanisms underlie endometriosis and migraine comorbidity. *Genes*. 2020;11(3):268. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes11030268>

8. Sapkota Y, Steinthorsdottir V, Morris AP, et al. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. *Nature Communications*. 2017;8:15539. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms15539>

9. Dinsdale NL, Crespi BJ. Endometriosis and polycystic ovary syndrome are diametric disorders. *Evolutionary Applications*. 2021;14(7):1693-1715. DOI: <https://doi.org/10.1111/eva.13244>

10. Golovchenko IO, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Modern view on the etiology-pathogenesis and risk factors of endometriosis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;21(5):41-48. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush20212105141>

11. Saha R, Pettersson HJ, Svedberg P, et al. Heritability of endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2015;104(4):947-952. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.035>
12. Lee SH, Harold D, Nyholt DR, et al. Estimation and partitioning of polygenic variation captured by common SNPs for Alzheimer's disease, multiple sclerosis and endometriosis. *Human Molecular Genetics*. 2012;22(4):832-841. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/dds491>
13. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Verzilina IN, et al. Molecular-genetic determinants of the development of endometriosis. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(1):82-86. Russian. DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-1-82-86>
14. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Verzilina IN, et al. The UGT2B4 gene polymorphism as a factor of developing endometriosis. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(3):15-20. Russian. DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-3-15-20>
15. McGrath IM, Mortlock S, Montgomery GW. Genetic regulation of physiological reproductive lifespan and female fertility. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(5):2556. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22052556>
16. Golovchenko IO, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Genetic factors of endometriosis development. (Data from full genome studies). *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2022;22(3):30-36. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush20222203130>
17. Radzinsky VE, Altuchova OB. Molecular-genetic determinants of infertility in genital endometriosis. *Research Results in Biomedicine*. 2018;4(3):28-37. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3>
18. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Molecular mechanisms of and risk factors for endometriosis. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;3:26-31. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.3.26-31>
19. Ruth KS, Beaumont RN, Tyrrell J, et al. Genetic evidence that lower circulating FSH levels lengthen menstrual cycle, increase age at menopause and impact female reproductive health. *Human Reproduction*. 2016;31(2):473-481. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dev318>
20. Bianco B, Loureiro FA, Trevisan CM, et al. Effects of FSHR and FSHB Variants on hormonal profile and reproductive outcomes of infertile women with endometriosis. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:760616. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.760616>
21. Prescott J, Thompson DJ, Kraft P, et al. Genome-wide association study of circulating estradiol, testosterone, and sex hormone-binding globulin in postmenopausal women. *PLoS ONE*. 2012;7:e37815. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037815>
22. Wood AR, Perry JR, Tanaka T, et al. Imputation of variants from the 1000 Genomes Project modestly improves known associations and can identify low-frequency variant-phenotype associations undetected by HapMap based imputation. *PLoS ONE*. 2013;8:e64343. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064343>
23. 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>
24. Ruth KS, Day FR, Tyrrell J, et al. Using human genetics to understand the disease impacts of testosterone in men and women. *Nature Medicine*. 2020;26(2):252-258. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0751-5>
25. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, et al. Candidate genes for age at menarche are associated with endometriosis. *Reproductive BioMedicine Online*. 2020;41(5):943-956. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.04.016>
26. Garitazelaia A, Rueda-Martínez A, Arauzo R, et al. A Systematic two-sample Mendelian randomization analysis identifies shared genetic origin of endometriosis and associated phenotypes. *Life*. 2021;11(1):24. DOI: <https://doi.org/10.3390/life11010024>
27. Sergeeva CN, Sokorev SN, Efremova OA, et al. Analysis of the level of population endogamia as the basis of population-genetic and medical-genetic studies. *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(4): 375-387. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-4>
28. Churnosov MI, Altuchova OB, Demakova NA, et al. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2014;5(6):1344-1347.
29. Krivoshei IV, Altuchova OB, Golovchenko OV, et al. Genetic factors of hystero-myoma. *Research Journal of Medical Sciences*. 2015;9(4):182-185. DOI: <https://doi.org/10.3923/rjmsci.2015.182.185>

30. Bushueva O, Solodilova M, Churnosov M, et al. The Flavin-Containing Monooxygenase 3 Gene and Essential Hypertension: The Joint Effect of Polymorphism E158K and Cigarette Smoking on Disease Susceptibility. *International Journal of Hypertension*. 2014;2014:712169. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/712169>
31. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Association of ESR2 rs4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;4:66-72. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>
32. Gudjonsson A, Gudmundsdottir V, Axelsson GT, et al. A genome-wide association study of serum proteins reveals shared loci with common diseases. *Nature Communications*. 2022;13:480. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27850-z>
33. Tyrmi JS, Arffman RK, Pujol-Gualdo N, et al. Leveraging Northern European population history: Novel low-frequency variants for polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2022;37(2):352-365. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/deab250>
34. Kim SK. Identification of 613 new loci associated with heel bone mineral density and a polygenic risk score for bone mineral density, osteoporosis and fracture. *PLoS ONE*. 2018;13:e0200785. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200785>
35. Pickrell JK, Berisa T, Liu JZ, et al. Detection and interpretation of shared genetic influences on 42 human traits. *Nature Genetics*. 2016;48(7):709-717. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3570>
36. Kichaev G, Bhatia G, Loh PR, et al. Leveraging polygenic functional enrichment to improve GWAS power. *American Journal of Human Genetics*. 2019;104(1):65-75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.11.008>
37. Day F, Karaderi T, Jones MR, et al. Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria. *PLoS Genetics*. 2019;15(12):e1008517. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008517>
38. Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nature Genetics*. 2021;53:1415-1424. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x>
39. Crespi B. Variation among human populations in endometriosis and PCOS A test of the inverse comorbidity model. *Evolution, Medicine and Public Health*. 2021;9(1):295-310. DOI: <https://doi.org/10.1093/emph/eoab029>
40. 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>
41. Day FR, Thompson DJ, Helgason H, et al. Genomic analyses identify hundreds of variants associated with age at menarche and support a role for puberty timing in cancer risk. *Nature Genetics*. 2017;49:834-841. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3841>
42. Day FR, Ruth KS, Thompson DJ, et al. Large-scale genomic analyses link reproductive aging to hypothalamic signaling, breast cancer susceptibility and BRCA1-mediated DNA repair. *Nature Genetics*. 2015;47(11):1294-1303. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3412>
43. Laisk T, Kukuškina V, Palmer D, et al. Large-scale meta-analysis highlights the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in the genetic regulation of menstrual cycle length. *Human Molecular Genetics*. 2018;27(24):4323-4332. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy317>
44. Mbarek H, Steinberg S, Nyholt DR, et al. Identification of Common Genetic Variants Influencing Spontaneous Dizygotic Twinning and Female Fertility. *American Journal of Human Genetics*. 2016;98(5):898-908. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.03.008>
45. Gallagher CS, Mäkinen N, Harris HR, et al. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis. *Nature Communications*. 2019;10:4857. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12536-4>
46. Day FR, Hinds DA, Tung JY, et al. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. *Nature Communications*. 2015;6:8464. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms9464>
47. Hayes MG, Urbanek M, Ehrmann DA, et al. Genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations. *Nature Communications*. 2015;6:7502. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms8502>
48. Rull K, Grigorova M, Ehrenberg A, et al. FSHB -211 G>T is a major genetic modulator of reproductive physiology and health in childbearing age women. *Human Reproduction*.

2018;33(5):954-966. DOI:
<https://doi.org/10.1093/humrep/dey057>

49. Trevisan CM, de Oliveira R, Christofolini DM, et al. Effects of a Polymorphism in the Promoter Region of the Follicle-Stimulating Hormone Subunit Beta (FSHB) Gene on Female Reproductive Outcomes. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2019;23(1):39-44. DOI:
<https://doi.org/10.1089/gtmb.2018.0182>

50. Dapas M, Lin FTJ, Nadkarni GN, et al. Distinct subtypes of polycystic ovary syndrome with novel genetic associations: An unsupervised, phenotypic clustering analysis. *PLoS Medicine*. 2020;17(6):e1003132. DOI:
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003132>

51. He C, Kraft P, Buring JE, et al. A large-scale candidate-gene association study of age at menarche and age at natural menopause. *Human Genetics*. 2010;128:515-527. DOI:
<https://doi.org/10.1007/s00439-010-0878-4>

52. Tian Y, Zhao H, Chen H, et al. Variants in FSHB are associated with polycystic ovary syndrome and luteinizing hormone level in han chinese women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016;101(5):2178-2184. DOI:
<https://doi.org/10.1210/jc.2015-3776>

53. Stolk L, Perry JR, Chasman DI, et al. Meta-analyses identify 13 novel loci associated

with age at menopause and highlights DNA repair and immune pathways. *Nature Genetics*. 2012;44(3):260-8. DOI:
<https://doi.org/10.1038/ng.1051>

Статья поступила в редакцию 15 июня 2022 г.
Поступила после доработки 24 августа 2022 г.
Принята к печати 29 сентября 2022 г.

Received 15 June 2022

Revised 24 August 2022

Accepted 29 September 2022

Информация об авторе

Илья Олегович Головченко, врач акушер-гинеколог ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Российская Федерация, E-mail:
ilyagolovchenko1@yandex.ru, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-7155-6255>.

Information about the author

Ilya O. Golovchenko, Obstetrician-gynecologist, City Clinical Hospital No. 52 of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia, E-mail:
ilyagolovchenko1@yandex.ru, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-7155-6255>.