



Роль генетических факторов в формировании эндометриозных поражений

Т.А. Пономарева^{1,2}, О.Б. Алтухова^{1,2}, И.В. Пономаренко¹, М.И. Чурносков¹

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»;
Россия, 308015 Белгород, ул. Победы, д. 85;

²ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»; Россия, 308000 Белгород, ул. Некрасова, д. 8/9

Для контактов: Татьяна Андреевна Пономарева, e-mail: 635684@bsu.edu.ru

Резюме

В обзоре приведен анализ данных о генетических факторах развития эндометриоза, отраженных в современной литературе. На сегодняшний день проведенные полногеномные ассоциативные исследования (англ. genome-wide association studies, GWAS) позволили выявить более 190 локусов, ассоциированных с развитием эндометриоза, однако лишь небольшая часть полиморфизмов была ассоциирована с данным заболеванием в двух GWAS (rs1537377 *CDKN2B-AS1*, rs71575922 *SYNE1*, rs11674184 *GREB1*, rs1903068 *KDR*, rs2235529 *WNT4*, rs7412010 *CDC42*) и лишь один полиморфный локус – rs12700667 *TSEN15P3/MIR148A* – в четырех исследованиях. Несколько полиморфизмов, расположенных в регионе двух генов – *GREB1* (rs11674184, rs13394619, rs35417544) и *WNT4* (rs2235529, rs12037376, rs7521902), ассоциированы с эндометриозом в нескольких GWAS. Результатом проведенных репликативных исследований стало подтверждение ассоциации с заболеванием пяти полиморфных локусов в двух и более работах: rs13394619 *GREB1*, rs7521902 *MIR4418/WNT4*, rs1250248 *FN1* и rs6542095 *CKAP2L/IL1A* – в двух исследованиях, rs12700667 *TSEN15P3/MIR148A* – в четырех. Вместе с этим связь подавляющего большинства GWAS-значимых полиморфных локусов (более 95 %) с эндометриозом не подтверждена в других независимых исследованиях, что диктует необходимость продолжения генетических исследований эндометриоза, в том числе направленных на подтверждение ранее выявленных ассоциаций.

Ключевые слова: эндометриоз, гены-кандидаты, полиморфизм, ассоциации, полногеномные исследования

Для цитирования: Пономарева Т.А., Алтухова О.Б., Пономаренко И.В., Чурносков М.И. Роль генетических факторов в формировании эндометриозных поражений. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(4):443–454. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.434>.

The role of genetic factors in developing endometrioid lesions

Tatiana A. Ponomareva^{1,2}, Oxana B. Altukhova^{1,2}, Irina V. Ponomarenko¹, Mikhail I. Churnosov¹

¹Belgorod National Research University; 85 Pobedy Str., Belgorod 308015, Russia;

²Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph; 8/9 Nekrasova Str., Belgorod 308000, Russia

Corresponding author: Tatiana A. Ponomareva, e-mail: 635684@bsu.edu.ru

Abstract

Here, we analyze the data on genetic factors involved in developing endometriosis available in current publications. To date, the genome-wide associative studies (GWAS) have revealed more than 190 loci associated with endometriosis development, however, only few polymorphisms were associated with this disease identified in two GWAS (rs1537377 *CDKN2B-AS1*, rs71575922 *SYNE1*, rs11674184 *GREB1*, rs1903068 *KDR*, rs2235529 *WNT4*, rs7412010 *CDC42*), and only one rs12700667 *TSEN15P3/MIR148A* polymorphic locus in four studies. Several polymorphisms located in the region of two genes *GREB1* (rs11674184, rs13394619, rs35417544) and *WNT4* (rs2235529, rs12037376, rs7521902) are associated with endometriosis in several GWAS. The association of 5 polymorphic loci with endometriosis was confirmed in two or more replication studies: rs13394619 *GREB1*, rs7521902 *MIR4418/WNT4*, rs1250248 *FN1* and rs6542095 *CKAP2L/IL1A* – in two studies, rs12700667 *TSEN15P3/MIR148A* – in four studies. At the same time, the relationship between the vast majority of GWAS-significant polymorphic loci (more than 95 %) and

endometriosis has not been confirmed in other independent studies, necessitating a need to continue endometriosis-related genetic studies, including those aimed at confirming previously identified associations.

Keywords: endometriosis, candidate genes, polymorphism, associations, genome-wide studies

For citation: Ponomareva T.A., Altukhova O.B., Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. The role of genetic factors in developing endometrioid lesions. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(4):443–454. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.434>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Во всем мире эндометриоз поражает примерно 10 % девочек и женщин репродуктивного возраста, его частота составляет в среднем 10–15 %.
- ▶ Среди факторов, способствующих развитию эндометриоза, важное значение имеют генетические факторы.
- ▶ Вклад генетических факторов в развитие эндометриоза составляет 47–51 %.

Что нового дает статья?

- ▶ Проведенные полногеномные ассоциативные исследования (англ. genome-wide association studies, GWAS) позволили выявить более 190 локусов, ассоциированных с развитием эндометриоза.
- ▶ Определены наиболее «важные» полиморфные локусы, регионы генов и гены, определяющие подверженность эндометриозу.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Анализ данных о генетических факторах развития эндометриоза, отраженных в современной литературе, позволяет выявить наиболее перспективные направления для дальнейших генетических исследований заболевания.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Globally, endometriosis affects approximately 10 % of girls and women of reproductive age, with an average incidence comprising 10–15 %.
- ▶ Genetic factors are among important cues contributing to developing endometriosis.
- ▶ Genetic factors account for 47–51 % risk for endometriosis development.

What are the new findings?

- ▶ Conducted genome-wide association studies (GWAS) revealed more than 190 loci associated with the development of endometriosis.
- ▶ The most “crucial” polymorphic loci, gene regions and separate genes underlying susceptibility to endometriosis have been identified.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Analysis of the current publications on genetic factors in arising endometriosis allows to identify the most promising relevant fields for further genetic studies.

Введение / Introduction

Эндометриоз – это самостоятельная нозологическая единица, которая представляет собой дисгормональное, иммунозависимое, генетически обусловленное заболевание, характеризующееся доброкачественным разрастанием ткани, сходной по морфологическому строению и функции с эндометрием, но находящейся за пределами полости матки [1, 2]. Эндометриоз поражает около 10 % девочек и женщин репродуктивного возраста, что составляет примерно 190 млн женщин по всему миру и 5 млн женщин в России [3]. Его частота, несомненно, имеет тенденцию к увеличению и варьирует от 2 до 27 % (в среднем 10–15 %) [4]. Используемые методы неинвазивной диагностики, такие как ультразвуковое исследование органов малого таза и магнитно-резонансная томография, показывают, что примерно у трети женщин с эндометриозом заболевание проходит в бессимптомной форме [1]. При наличии симптомов эндометриоз приводит к снижению качества жизни, оказывая существенное негативное влияние на физическое, психическое и социальное благополучие [5]. Для многих женщин путь к диагностике этого заболевания долг и часто сопровождается поста-

новкой ошибочных диагнозов. Разнообразие симптоматики приводит к задержке в постановке диагноза в 4–12 лет от появления первых симптомов до хирургического диагноза [6].

Эндометриоз может проявляться различными клиническими симптомами, наиболее значимыми из которых являются нарушения менструального цикла, хроническая тазовая боль, связанная с менструальным циклом, аномальные маточные кровотечения, бесплодие. Жалобы на диспареунию (боли при половой жизни) предъявляют 26–70 % больных генитальным эндометриозом, бесплодие (как первичное, так и вторичное) фиксируют в 46–50 % случаев [7]. Кроме этого, эндометриоз приводит к неблагоприятным психологическим последствиям, таким как депрессия (в 9 % случаев), синдром тревоги (33 %), снижение работоспособности (40 %), а также к ухудшению сексуальных отношений за счет болевого синдрома [8].

Среди факторов, способствующих развитию эндометриоза, важное значение имеют генетические факторы. Доказательством генетического вклада в развитие заболевания стали результаты эпидемиологических исследований, в которых сообщалось о семейном характере развития данного заболевания у женщин [9, 10]. По данным исследований населения

Исландии, основанных на изучении близнецов, отмечено увеличение риска возникновения эндометриоза в 2,3 раза в сравнении с рисками в общей популяции, а также получены данные о том, что монозиготные близнецы показывают более высокую конкордантность (0,52) по эндометриозу, чем дизиготные близнецы (0,19). Вклад генетических факторов в развитие эндометриоза составляет 47–51 % [11, 12].

Полногеномные исследования ассоциаций / Genome-wide association studies

Одним из направлений исследований, которые позволяют выявить конкретные генетические факторы, связанные с развитием эндометриоза, являются полногеномные исследования ассоциаций (англ. genome-wide association studies, GWAS). С 2010 г. по июль 2023 г. в каталоге полногеномных исследований (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) представлены результаты 23 работ, посвященных эндометриозу.

Наиболее раннее исследование GWAS, опубликованное в 2010 г. S. Adachi с соавт., включало 696 случаев эндометриоза и 825 женщин контрольной группы и не обнаружило значимых ассоциаций [13]. Проведенное в том же году S. Uno с соавт. исследование включало 1907 больных женщин из Японии и 5292 контрольных случаев. В ходе анализа выявлена ассоциация с заболеванием полиморфизма rs10965235 *CDKN2BAS* (chr 9p21; $p = 5,57 \times 10^{-12}$; отношение шансов (ОШ) = 1,44) [14].

В 2011 г. J. Painter с соавт. опубликовали первое GWAS-исследование эндометриоза у европейских женщин. В данном исследовании была использована выборка из 3194 пациенток с диагнозом эндометриоза и 7060 контрольных случаев. В ходе исследования выявлены значимые ассоциации с развитием эндометриоза полиморфизма rs12700667 *TSEN15P3/MIR148A* (chr 7p15.2). При этом установлено, что rs12700667 связан с развитием как в целом эндометриоза ($p = 2,6 \times 10^{-7}$; ОШ = 1,22), так и с тяжелым течением этого заболевания ($p = 1,5 \times 10^{-9}$; ОШ = 1,38) [15].

В результате последующего метаанализа, проведенного в 2012 г. D. Nyholt с соавт. на выборке из 4604 случаев эндометриоза и 9393 контрольных случаев у индивидуумов японского и европейского происхождения, установлено значительное совпадение показателей полигенного риска развития эндометриоза ($p = 8,8 \times 10^{-11}$) между европейскими и японскими когортами, а также обнаружено 6 однонуклеотидных полиморфизмов (англ. single-nucleotide polymorphism, SNP), влияющих на развитие данного заболевания: rs12700667 *TSEN15P3/MIR148A* (chr 7p15.2; $p = 4 \times 10^{-9}$; ОШ = 1,18), rs7521902 *WNT4* (chr 1p36.12; $p = 3,2 \times 10^{-11}$; ОШ = 1,19), rs13394619 *GREB1* (chr 2p25.1; $p = 6,1 \times 10^{-9}$; ОШ = 1,15), rs10859871 *VEZT*

(chr 12q22; $p = 5,1 \times 10^{-13}$; ОШ = 1,2), rs7739264 *ID4* (chr 6p22.3; $p = 3,6 \times 10^{-10}$; ОШ = 1,17) и rs1537377 *CDKN2B-AS1* (chr 9p21.3; $p = 2,4 \times 10^{-9}$; ОШ = 1,15) [16].

В 2013 г. H.M. Albertsen с соавт. проведено двух-этапное полногеномное ассоциативное исследование, включавшее 2019 хирургически подтвержденных случаев эндометриоза и 14471 индивидуумов контрольной группы европейской когорты. В результате исследования было идентифицировано два локуса, ассоциированных с заболеванием: rs2235529 *WNT4* (chr 1p36.12; $p = 3 \times 10^{-9}$; ОШ = 1,29), rs1519761 *RND3-RBM43* (chr 2q23.3; $p = 4,7 \times 10^{-8}$; ОШ = 1,20) [17].

Опубликованное в 2015 г. исследование B. Borghese с соавт. (выборка составила 259 случаев эндометриоза и 288 контроля) не выявило GWAS-значимых полиморфных локусов, однако в данной работе были установлены ассоциации четырех полиморфизмов (rs227849, расположенного в регионе генов *RUNX2/SUPT3H/CDC5L*, rs2479037 *VTI1A*, rs470390 и rs966674 *ZNF366*) с повышенным риском развития эндометриоза и локуса rs4703908 *ZNF366* с глубоким инфильтративным эндометриозом [18]. В работе, проведенной W. Wang с соавт. в 2017 г. с участием женщин китайской популяции, был идентифицирован один «новый» локус риска, связанный с эндометриозом – rs4966038 *IGF1R* (chr 15q26.3; $p = 2 \times 10^{-9}$; ОШ = 1,38) [19].

Исследование O. Uimari O. с соавт. в 2017 г. выявило ассоциацию с развитием эндометриоза локуса rs1250258 *FN1* (chr 2q35; $p = 3 \times 10^{-8}$; ОШ = 1,23). В работе показано, что ген *MAP3K4* по-разному экспрессировался в зависимости от стадии заболевания: более высокая экспрессия гена была зарегистрирована при легких формах эндометриоза в сравнении с контрольной группой. Также в ходе исследования подтверждена выявленная в более ранних GWAS работах ассоциация с заболеванием rs12700667 *TSEN15P3/MIR148A* (chr 7p15.2; $p = 2,45 \times 10^{-9}$; ОШ = 1,32) [15, 16, 20].

Метаанализ 11 GWAS-исследований эндометриоза, выполненный в 2017 г. Y. Sarkota с соавт. (выборка составила 17045 случаев эндометриоза и 191596 контроля), позволил идентифицировать 13 GWAS-значимых полиморфных локусов, 5 из которых находятся в области генов, связанных с метаболическими путями половых гормонов (*FN1*, *CCDC170*, *ESR1*, *SYNE1* и *FSHB*). Следует отметить, что данные локусы, вовлеченные в формирование заболевания, обуславливают 5,19 % его наследуемости. Кроме того, авторами была обнаружена связь между этими локусами и 395 сильно сцепленных с ними SNPs ($r^2 > 0,7$) с такими заболеваниями (признаками), как эпителиальный рак яичников, ишемическая болезнь сердца, уровни лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, возраст начала менопаузы [21]. В работе была подтверждена вовлеченность локусов rs12700667

TSEN15P3/MIR148A (chr 7p15.2; $p = 9,08 \times 10^{-10}$; ОШ = 1,1) и *rs1537377 CDKN2B-AS1* (chr 9p21.3; $p = 1,33 \times 10^{-10}$; ОШ = 1,09) в развитие эндометриоза, выявленная в более ранних работах [15, 16, 20].

В том же году польскими учеными были опубликованы результаты, основанные на обследовании 171 пациентки с эндометриозом и 2934 контрольных случаев, указывающие на связь между пятью ранее не описанными однонуклеотидными полиморфизмами и эндометриозом: *rs10129516*, локализованный в межгенной области *PARP1P2* и *RHOJ* (chr 14; $p = 5 \times 10^{-16}$; ОШ = 3,1), *rs62355900 MAP3K1* (chr 5q11.2; $p = 5 \times 10^{-8}$; ОШ = 2,11), *rs644045 C2* (chr 6p21.33; $p = 2 \times 10^{-8}$; ОШ = 1,95), *rs75801644 GPNMB* (chr 7p15.3; $p = 8 \times 10^{-10}$; ОШ = 3,88) и *rs7942368* в межгенной области *GUCY2EP* и *TSKU* (chr 11q13.5; $p = 9 \times 10^{-9}$; ОШ = 2,07) [22]. Представленные в 2021 г. работы К. Ishigaki с соавт. [23], Т. Masuda с соавт. [24] и Y. Chou с соавт. [25], выполненные на выборках женщин из Японии и Китая, не выявили значимых для генома ассоциаций с эндометриозом. Аналогичные результаты (отсутствие GWAS-значимых ассоциаций) были получены L. Jiang с соавт. [26] и J.D. Backman с соавт. [27] при исследовании лиц европейского происхождения.

В ходе метаанализа GWAS-исследований эндометриоза, проведенного в 2019 г. Т. Masuda с соавт., были использованы данные 46837 женщин из биобанка Японии (5236 пациенток с миомой матки, 645 больных эндометриозом, 647 больных раком яичников, 909 больных раком эндометрия и 538 раком шейки матки, а также 39 556 женщин контрольной группы), в результате которого обнаружен новый общий локус риска для всех этих пяти заболеваний – *rs937380553*, расположенный в межгенной области *CCDC12P1* и *CRYGGP* (chr 2p16.3; $p = 2,0 \times 10^{-8}$) [28].

Проведенный в 2021 г. S. Sakaue с соавт. масштабный полногеномный ассоциативный анализ позволил идентифицировать 9 SNPs, ассоциированных с развитием эндометриоза: *rs7412010*, расположенного в межгенной области *CDC42* и *WNT4* (chr 1p36.12; $p = 2 \times 10^{-9}$; $\beta = 0,21$), *rs12192060 GRIK2/R3HDM2P2* (chr 6q16.3; $p = 3 \times 10^{-8}$; $\beta = 0,3$), *rs2235529 WNT4* (chr 1p36.12; $p = 2 \times 10^{-9}$; $\beta = 0,13$), *rs7580473 GREB1* (chr 2p25.1; $p = 1 \times 10^{-9}$; $\beta = 0,19$), *rs113537648 PLEKHM3* (chr 2q33.3; $p = 3 \times 10^{-8}$; $\beta = 9,71$), *rs12173791 CCDC170* (chr 6q25.1; $p = 5 \times 10^{-12}$; $\beta = 0,18$), *rs993184 HMGN1P19/ZNF619P1* (chr 7p12.3; $p = 5 \times 10^{-9}$; $\beta = 0,1$), *rs35698191 CDCA2* (chr 8p21.2; $p = 1 \times 10^{-9}$; $\beta = 0,12$) и *rs398088169 DMRTA1/CDKN2B-AS1* (chr 9p21.3; $p = 6 \times 10^{-10}$; $\beta = 0,11$) [29].

Последний и самый масштабный метаанализ, проведенный в 2023 г. N. Rahmiloglu с соавт., позволил идентифицировать 84 значимых для всего генома локусов, 81 из которых ранее не был описан. Данное исследование включало 60674 случая заболевания эндометриозом и 791926 контроля женщин европейского

и восточноазиатского происхождения. Авторами была подтверждена вовлеченность *rs71575922 SYNE1* (chr 6q25.1; $p = 9 \times 10^{-16}$; ОШ = 1,3), *rs11674184 GREB1* (chr 2p25.1; $p = 3 \times 10^{-26}$; ОШ = 1,08) и *rs1903068 KDR* (chr 4q12; $p = 5 \times 10^{-14}$; ОШ = 1,22) в подверженность эндометриозу. В ходе исследования выявлены генетические корреляции между эндометриозом и различными болевыми синдромами, включая мигрень ($r_G = 0,29$; $p = 1,05 \times 10^{-16}$), головную боль ($r_G = 0,26$; $p = 4,88 \times 10^{-17}$), дорсалгию ($r_G = 0,45$; $p = 9,52 \times 10^{-16}$) и хроническую боль в спине ($r_G = 0,33$; $p = 2,89 \times 10^{-24}$). Также значимые положительные генетические корреляции с эндометриозом были зарегистрированы для бронхиальной астмы ($r_G = 0,17$; $p = 6,41 \times 10^{-4}$) и остеоартроза ($r_G = 0,24$; $p = 2,50 \times 10^{-8}$) [30].

В современных отечественных и зарубежных источниках литературы достаточно широко обсуждается вопрос коморбидности эндометриоза с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, щитовидной железы, фиброзно-кистозной болезнью молочной железы, аутоиммунными и онкозаболеваниями [31–34]. В основе их коморбидности могут лежать «общие» патофизиологические механизмы, генетические факторы и др. [31, 33]. В проведенных GWAS-исследованиях по этой теме авторами показана положительная значимая генетическая корреляция между эндометриозом и такими заболеваниями, как рак эндометрия [35], миома матки [36], мигрень [37], депрессия [38], бронхиальная астма [39], а также выявлено 89 ранее не описанных полиморфных локусов, связанных с развитием эндометриоза и другими коморбидными состояниями.

Итак, по результатам проведенных 23 GWAS-исследований, в настоящее время имеется информация об около 200 полиморфных локусов, ассоциированных с развитием эндометриоза (табл. 1). Следует отметить, что каждое новое проводимое GWAS-исследование, как правило, выявляет новые локусы, вовлеченные в развитие заболевания, и лишь ассоциация незначительного числа полиморфных локусов (регионов генов) была подтверждена в двух GWAS (*rs1537377 CDKN2B-AS1*, *rs71575922 SYNE1*, *rs11674184 GREB1*, *rs1903068 KDR*, *rs2235529 WNT4*, *rs7412010 CDC42*). Важно отметить, что связь лишь одного полиморфизма *rs12700667 TSEN15P3/MIR148A* с эндометриозом нашла подтверждение в четырех исследованиях (!) (табл. 2). Несколько полиморфизмов, расположенных в регионе двух генов *GREB1* (*rs11674184*, *rs13394619*, *rs35417544*) и *WNT4* (*rs2235529*, *rs12037376*, *rs7521902*), показали значимость в нескольких GWAS. Вместе с этим связь подавляющего большинства GWAS-значимых полиморфных локусов (более 95 %) с эндометриозом не подтверждена в других независимых GWAS-исследованиях.

В результате проведенных работ выявлено около 90 генов, которые могут влиять на предрасположен-

Таблица 1. Результаты полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) эндометриоза.

Table 1. Genome-wide association studies (GWAS) results of endometriosis.

Авторы Authors	Ссылка Reference	Исследуемые выборки: больные/контроль (количество SNP) Studied cohorts: patients/ control (SNP number)	Популяция Human populations	Количество GWAS-значимых поли- морфных локусов ($p \leq 5 \times 10^{-8}$) Number of GWAS-significant polymorphic loci ($p \leq 5 \times 10^{-8}$)	
				Всего Total	Новые New
Uno S. et al., 2010	[14]	1907/5292 (460945)	Япония Japan	1	1
Adachi S. et al., 2010	[13]	696/825 (282838)	Япония Japan	0	0
Painter J.N. et al., 2011	[15]	3194/7060 (203826)	Австралия, Великобритания Australia, UK	1	1
Nyholt D.R. et al., 2012	[16]	4604/9393 (407632)	Япония, Европа Japan, Europe	6	5
Albertsen H.M. et al., 2013	[17]	2019/14471 (580699)	Европа Europe	2	2
Borghese B. et al., 2015	[18]	259/288 (262000)	Франция France	0	0
Wang, W. et al., 2017	[19]	1410/1446 (906600)	Китай China	1	1
Uimari O. et al., 2017	[20]	3194/ 7060 (1409992)	Европа Europe	2	1
Sapkota Y. et al., 2017	[21]	17045/191596 (6979035)	Европа, Австралия, США, Япония Europe, Australia, USA, Japan	13	11
Sobalska-Kwapis M. et al., 2017	[22]	171/2934 (551495)	Польша Poland	5	5
Painter J.N. et al., 2018	[35]	1870/5190 (462430)	Австралия, Великобритания Australia, UK	3	3
Masuda T. et al., 2019	[28]	645/39556 (7645193)	Япония Japan	1	1
Gallagher C.S. et al., 2019	[36]	35474/267505 (8662096)	Европа Europe	4	4
Adewuyi E.O. et al., 2020	[37]	17054/191858 (6979035)	Европа, Австралия, США, Япония Europe, Australia, USA, Japan	1	1
Ishigaki K. et al., 2020	[23]	734/102372 (111041)	Япония Japan	0	0
Masuda T. et al., 2020	[24]	645/39556 (7000000)	Япония Japan	0	0
Adewuyi E.O. et al., 2021	[38]	17054/191858 (6694342)	Европа, Австралия, США, Япония Europe, Australia, USA, Japan	31	31
Jiang L. et al., 2021	[26]	1937/245603 (538752)	Европа Europe	0	0
Backman J.D. et al., 2021	[27]	3142/174752 (670423)	Европа Europe	0	0
Chou Y. et al., 2021	[25]	133/75 (620465)	Китай China	0	0
Sakaue S. et al., 2021	[29]	1786/80975 (361194)	Япония Japan	9	7
Adewuyi E.O. et al., 2022	[39]	17054/191858 (6979035)	Европа, Австралия, США, Япония Europe, Australia, USA, Japan	50	50
Rahmioglu N. et al., 2023	[30]	60674/791926 (10401531)	Европа, Азия Europe, Asia	84	81

Примечание: SNP – однонуклеотидный полиморфизм.

Note: SNP – single-nucleotide polymorphism.

Таблица 2. Однонуклеотидные полиморфизмы (регионы генов), ассоциированные с эндометриозом, по данным двух и более полногеномных исследований (GWAS).**Table 2.** Endometriosis-associated single nucleotide polymorphisms (gene regions) found in two or more genome-wide studies (GWAS).

№ п/п	Полиморфизм (Аллель) (Позиция) Polymorphism (Allele) (Position)	Chr	Ген (Локус) Gene (Locus)	GWAS-исследования / GWAS studies Отношение шансов (p) / Odds Ratio (p)							
				Painter J.N. et al., 2011 [15]	Nyholt D.R. et al., 2012 [16]	Albertsen H.M. et al., 2013 [17]	Sapkota Y. et al., 2017 [21]	Uimari O. et al., 2017 [20]	Gallagher C.S. et al., 2019 [36]	Sakaue S. et al., 2021 [29]	Rahmiloglu N. et al., et al., 2023 [30]
1	rs12700667 (A) (hg3825862019)	7	<i>TSEN15P3</i> , <i>MIR148A</i> (7p15.2)	OR = 1,4 (1×10^{-9})	OR = 1,2 (4×10^{-9})		OR = 1,1 (9×10^{-10})	OR = 1,3 (2×10^{-9})			
2	rs1537377 (C) (hg3822169701)	9	<i>CDKN2B-AS1</i> (9p21.3)		OR = 1,2 (2×10^{-9})		OR = 1,1 (1×10^{-10})				
3	rs71575922 (G) (hg38152232879)	6	<i>SYNE1</i> (6q25.1)				OR = 1,1 (2×10^{-8})				OR = 1,3 (9×10^{-16})
4	rs11674184 (T) (hg3811581409)	2	<i>GREB1</i> (2p25.1)				OR = 1,1 (3×10^{-17})				OR = 1,08 (3×10^{-26})
5	rs13394619 (G) (hg3811587381)	2	<i>GREB1</i> (2p25.1)		OR = 1,2 (6×10^{-9})						
6	rs35417544 (T) (hg3811540277)	2	<i>GREB1</i> (2p25.1)						OR = 1,1 (2×10^{-19})		
7	rs1903068 (A) (hg3855142310)	4	<i>KDR</i> (4q12)				OR = 1,1 (1×10^{-11})				OR = 1,22 (5×10^{-14})
8	rs2235529 (T) (hg3822123994)	1	<i>WNT4</i> (1p36.12)		OR = 1,3 (3×10^{-9})					$\beta = 0,13$ (2×10^{-9})	
9	rs12037376 (A) (hg3822135618)	1	<i>WNT4</i> (1p36.12)				OR = 1,2 (8×10^{-17})				
10	rs7521902 (A) (hg3822164231)	1	<i>WNT4</i> (1p36.12)		OR = 1,2 (3×10^{-11})						
11	rs7412010 (C) (hg3822109953)	1	<i>CDC42</i> (1p36.12)						OR = 1,1 (2×10^{-29})	$\beta = 0,21$ (2×10^{-9})	

Примечание: Chr – хромосома.

Note: Chr – chromosome.

ность к развитию эндометриоза, при этом гены *WNT4*, *GREB1*, *CDKN2B-AS1*, *SYNE1*, *KDR*, *CDC42* продемонстрировали ассоциацию в двух полногеномных исследованиях, а гены *NFE2L3*, *HOXA10* – в четырех. На жителях Европы и жителях Азии проведено равное количество GWAS-исследований (в 14 GWAS рассматривались эти этнические группы), в 6 GWAS участвовали жители Австралии. Несмотря на равное количество проведенных исследований населений Азии и Европы, обращает на себя внимание значительное отличие размера выборки в проведенных работах (превалирует у жителей Европы в 2 раза). Количество выявленных полиморфных локусов оказалось приблизительно равным в выборках среди европейцев и азиатов, среди австралийцев – меньше в 2 раза.

Наряду с GWAS в настоящее время роль полиморфизма различных групп генов-кандидатов в формировании эндометриоза активно изучается в ассоциативных исследованиях как в российских [40–45], так и в зарубежных популяциях [46, 47]. В базе данных PubMed/MEDLINE к настоящему времени опубликовано более 150 работ, посвященных этой теме. Следует

отметить, что результаты этих исследований неоднозначны и противоречивы.

Репликативные исследования / Replication studies

Одним из общепринятых в генетико-эпидемиологических исследованиях подходов, позволяющих верифицировать полногеномные данные в конкретных популяциях, являются репликативные исследования. В ходе данного типа исследований проводится повторный анализ полученных ранее GWAS данных в отдельных популяциях (имеют «свои» определенные особенности этнического состава населения, действия средовых факторов риска и др.) с целью проверки значимости конкретных GWAS локусов в этих популяциях. Нередки случаи, когда GWAS-значимые локусы не подтверждают свою вовлеченность в развитие заболевания в различных популяциях и, соответственно, данные локусы не могут быть рекомендованы для их практического использования в этих популяциях. И наоборот, GWAS-значимые локусы,

«подтверждающие» свою связь с заболеванием у населения этих территорий, могут быть перспективными генетическими маркерами для внедрения в практическую медицину.

К настоящему времени проведено несколько репликативных исследований GWAS-значимых для эндометриоза локусов. В ходе исследования, проведенного в 2013 г. L. Pagliardini с соавт. на выборке женщин из Италии (305 пациенток, больных эндометриозом и 2710 женщин контрольной группы), подтверждена ассоциация полиморфных локусов rs1333049 *CDKN2B-AS1* (chr 9p21.3; $p = 6,58 \times 10^{-4}$; ОШ = 1,41), rs7521902 *MIR4418/WNT4* (chr 1p36.12; $p = 2,23 \times 10^{-9}$; ОШ = 1,2) и rs1250248 *FN1* (chr 2q35; $p = 3,88 \times 10^{-5}$; ОШ = 1,12) с данным заболеванием [48]. В последующем исследовании в итальянской популяции на выборке из 305 больных с лапароскопически подтвержденным эндометриозом (285 лапароскопически обследованных пациенток контрольной группы и 2425 клинически здоровых женщин) значимая связь с эндометриозом из пяти исследуемых SNPs была установлена только для одного SNP – rs10859871 *MIR3685* (chr 1p36.12; $p = 6,9 \times 10^{-5}$; ОШ = 1,43) [49].

Параллельно вышеописанным работам в 2013 г. было опубликовано исследование GWAS-значимых SNPs в бельгийской популяции, которое показало связь с эндометриозом лишь одного локуса rs1250248 *FN1* (chr 2q35; $p = 0,05$; ОШ = 1,16) [50]. Y. Sapkota с соавт. при дальнейшем исследовании 998 женщин из Бельгии, имеющих подтвержденный лапароскопически и гистологически диагноз эндометриоза, и 783 контроля, из 9 полиморфных локусов выявили ассоциацию с развитием заболевания для 3 SNPs: rs7521902 *MIR4418/WNT4* (chr 1p36.12; $p = 0,06$; ОШ = 1,3), rs13394619 *CDKN2B-AS1* (chr 9p21.3; $p = 0,05$; ОШ = 1,14) и rs6542095 *CKAP2L/IL1A* (chr 9p21.3; $p = 0,01$; ОШ = 1,26) [51]. В последующей работе Y. Sapkota с соавт. были исследованы 8 SNPs гена *IL1A*. При этом ассоциации с данным заболеванием были установлены только для 3 полиморфных локусов (rs6542095, rs3783550 и rs3783525) [52].

В 2015 г. F. Mafrá с соавт. проведено ассоциативное исследование на выборке из 400 бесплодных женщин с эндометриозом и 400 контрольных случаев, в ходе которого значимые ассоциации с эндометриозом выявлены для rs16826658 ($p = 0,0007$; ОШ = 1,44) и rs3820282 *WNT4* ($p = 0,05$; ОШ = 1,32) [53]. В том же году в Китае работа Z. Wu с соавт., включавшая 646 случаев эндометриоза и 766 контрольных случаев, показала взаимосвязь rs2235529 *WNT4* (chr 1p36.12; $p = 1,80 \times 10^{-3}$, ОШ = 1,31) с данным заболеванием [54]. При проведении репликативного анализа Y. Chou с соавт. (241 случай эндометриоза и 156 контрольных случаев китайских женщин) показали взаимосвязь rs13394619 *GREB1* ($p = 0,02$; ОШ = 1,15) с развитием эндометриоза [25].

Проведенное в 2017 г. Y. Li с соавт. исследование (выборка включила 580 пациенток с эндометриозом и 606 женщин контрольной группы из Северного Китая) подтвердило связь между полиморфным локусом rs12700667 *TSEN15P3/MIR148A* (chr 7p15.2; $p = 0,002$; ОШ = 1,57) и эндометриозом [55]. Следует отметить, что вовлеченность локуса rs12700667 *TSEN15P3/MIR148A* ($p = 3,6 \times 10^{-9}$; ОШ = 1,18) в развитие заболевания была также описана D.R. Nyholt с соавт. [16]. Однако в последующих исследованиях данная взаимосвязь не прослеживалась [17, 48, 56]. В ходе исследования M. Osiński с соавт. (выборка составила 305 пациенток с эндометриозом и 406 европейских женщин контрольной группы) продемонстрированы ассоциации 2 полиморфных локусов: rs12700667 *TSEN15P3/MIR148A* ($p = 0,04$; ОШ = 0,3) и rs4141819 *LINC02831/XIAPP3* ($p = 0,03$; ОШ = 1,35) с развитием III–IV стадии эндометриоза у женщин с бесплодием [57]. Также в 2020 г. P.C. Viana с соавт. на группе из 30 пациенток с лапароскопически или лапаротомически подтвержденным эндометриозом и 30 контрольных случаев подтвердили вовлеченность rs12700667 *TSEN15P3/MIR148A* в развитие заболевания ($p = 0,47$; ОШ = 1,0) не только в европейской и азиатской популяциях, но и в бразильской [58].

Резюмируя результаты проведенных репликативных исследований, следует отметить, что среди более 190 GWAS-значимых для эндометриоза полиморфных локусов лишь небольшая их часть реплицирована в других популяциях. Результатом проведенных 10 репликативных исследований стало подтверждение ассоциации с заболеванием 14 полиморфных локусов из известных к настоящему времени GWAS-значимых для заболевания SNP генов-кандидатов, и лишь 5 из них были подтверждены в двух и более исследованиях (rs13394619 *GREB1*, rs7521902 *MIR4418/WNT4*, rs1250248 *FN1* и rs6542095 *CKAP2L/IL1A* – в двух работах, rs12700667 *TSEN15P3/MIR148A* – в четырех) (табл. 3).

Заключение / Conclusion

Таким образом, молекулярно-генетические основы развития эндометриоза являются активной областью исследований для различных научных коллективов. По результатам 23 GWAS-исследований к настоящему времени установлено около 200 полиморфных локусов, однако лишь небольшая часть полиморфизмов была ассоциирована с данным заболеванием в двух GWAS (rs1537377 *CDKN2B-AS1*, rs71575922 *SYNE1*, rs11674184 *GREB1*, rs1903068 *KDR*, rs2235529 *WNT4*, rs7412010 *CDC42*), а полиморфный локус rs12700667 *TSEN15P3/MIR148A* – в четырех исследованиях. Несколько полиморфизмов, расположенные в регионе двух генов *GREB1* (rs11674184, rs13394619, rs35417544) и *WNT4*

Таблица 3. GWAS-значимые полиморфные локусы, исследованные в двух и более репликативных исследованиях.

Table 3. GWAS-significant polymorphic loci examined in two or more replication studies.

Локус (Аллель) (Положение) Locus (Allele) (Position)	Chr	Ген Gene	Репликативные исследования Replication studies				
			Авторы Authors	Исследуемые выборки: больные/контроль Studied cohorts: patients/control	Популяция Human populations	ОШ OR	p
rs12700667 (A) (hg385862019)	7	<i>TSEN15P3</i> , <i>MIR148A</i> (7p15.2)	Nyholt D.R. et al., 2012	1044/4017	Япония Japan	1,18	3,6×10 ⁻⁹
			Li Y. et al., 2016	580/606	Китай China	1,57	0,002
			Osiński M. et al., 2018	305/406	Польша Poland	1,39	0,04
			Viana P.C. et al., 2020	30/30	Бразилия Brazil	1,0	0,45
rs13394619 (G) (hg381587381)	2	<i>GREB1</i> (2p25.1)	Sapkota Y. et al., 2015	998/783	Бельгия Belgium	1,14	0,05
			Chou Y. et al., 2021	241/156	Китай China	1,14	0,02
rs7521902 (A) (hg3822164231)	1	<i>MIR4418</i> , <i>WNT4</i> (1p36.12)	Pagliardini L. et al., 2013	305/2710	Италия Italy	1,12	2,23×10 ⁻⁹
			Sapkota Y. et al., 2015	998/783	Бельгия Belgium	1,3	0,06
rs1250248 (A) (hg38215422370)	2	<i>FN1</i> (2q35)	Sundqvist J. et al., 2013	1129/831	Бельгия Belgium	1,16	0,05
			Pagliardini L. et al., 2013	305/2710	Италия Italy	1,12	3,88×10 ⁻⁵
rs6542095 (C) (hg38112771606)	2	<i>CKAP2L</i> , <i>IL1A</i> (2q14.1)	Sapkota Y. et al., 2015	998/783	Бельгия Belgium	1,26	0,01
			Sapkota Y. et al., 2015	3908/8568	Европа, Япония Europe, Japan	1,06	1,66×10 ⁻¹

Примечание: Chr – хромосома; ОШ – отношение шансов.

Note: Chr – chromosome; OR – odds ratio.

(rs2235529, rs12037376, rs7521902), ассоциированы с эндометриозом в нескольких GWAS, что свидетельствует о том, что данные гены могут с высокой вероятностью рассматриваться как наиболее «важные» гены, определяющие подверженность к эндометриозу. Результатом проведенных репликативных исследований стало подтверждение ассоциации с заболеванием пяти полиморфных локусов в двух и более работах: rs13394619 *GREB1*, rs7521902

MIR4418/WNT4, rs1250248 *FN1* и rs6542095 *CKAP2L/IL1A* – в двух исследованиях, rs12700667 *TSEN15P3/MIR148A* – в четырех. Однако подавляющее большинство GWAS-значимых полиморфных локусов (более 95 %), ассоциируются с эндометриозом лишь в одном исследовании, что диктует необходимость подтверждения их вовлеченности в формировании эндометриоза в последующих GWAS и репликативных исследованиях.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 19.07.2023. В доработанном виде: 05.08.2023.	Received: 18.07.2023. Revision received: 05.08.2023.
Принята к печати: 08.08.2023. Опубликовано онлайн: 09.08.2023.	Accepted: 08.08.2023. Published online: 09.08.2023.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict to interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки	The authors declare no funding.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Laganà A.S., Garzon S., Gotte M. et al. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5615. <https://doi.org/10.3390/ijms20225615>.
- Wang Y., Nicholes K., Shih I.-M. The origin and pathogenesis of endometriosis. *Annual Review of Pathology.* 2020;15:71–95. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654>.
- Адамян Л.В., Азнаурова Я.Б. Молекулярные аспекты патогенеза эндометриоза. *Проблемы репродукции.* 2015;21(2):66–77. <https://doi.org/10.17116/repro201521266-77>.
- Герасимов А.М., Малышкина А.И., Кулигина М.В. и др. Частота встречаемости и структура наружного генитального эндометриоза у госпитализированных больных. *Гинекология.* 2021;23(2):184–9. <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.2.200783>.
- Бегович Ё., Солопова А.Г., Хлопкова С.В. и др. Качество жизни и особенности психоэмоционального статуса больных наружным генитальным эндометриозом. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2022;16(2):122–33. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.283>.
- Адамян Л.В., Арсланян К.Н., Логинова О.Н. и др. Иммунологические аспекты эндометриоза: обзор литературы. *Лечащий врач.* 2020;(4):37. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.29.10.007>.
- Хашченко Е.П., Лобанова А.Д., Кулабухова Е.А. и др. Особенности клинической картины и диагностики разных форм генитального эндометриоза (аденомиоз, наружный генитальный эндометриоз, эндометриозные кисты) у девочек подросткового возраста. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2020;16(4):117–30. <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2020-16-4-117-130>.
- Игенбаева Е.В., Узлова Т.В., Куренков Е.Л. Тревожно-депрессивные расстройства у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. *Казанский медицинский журнал.* 2017;98(6):910–2. <https://doi.org/10.17750/kmj2017-910>.
- Bouaziz J., Mashiach R., Cohen S. et al. How artificial intelligence can improve our understanding of the genes associated with endometriosis: Natural Language Processing of the PubMed Database. *Biomed Res Int.* 2018;2018:6217812. <https://doi.org/10.1155/2018/6217812>.
- Kennedy S. The genetics of endometriosis. *J Reprod Med.* 1998;43(3 Suppl):263–8. <https://doi.org/10.1201/b14235-5>.
- Treloar S.A., O'Connor D.T., O'Connor V.M., Martin N.G. Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. *Fertil Steril.* 1999;71(4):701–10. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(98\)00540-8](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(98)00540-8).
- Saha R., Pettersson H.J., Svedberg P. et al. Heritability of endometriosis. *Fertil Steril.* 2015;104(4):947–52. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.035>.
- Adachi S., Tajima A., Quan J. et al. Meta-analysis of genome-wide association scans for genetic susceptibility to endometriosis in Japanese population. *J Hum Genet.* 2010;55(12):816–21. <https://doi.org/10.1038/jhg.2010.118>.
- Uno S., Zembutsu H., Hirasawa A. et al. A genome-wide association study identifies genetic variants in the CDKN2BAS locus associated with endometriosis in Japanese. *Nat Genet.* 2010;42(8):707–10. <https://doi.org/10.1038/ng.612>.
- Painter J.N., Anderson C.A., Nyholt D.R. et al. Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis. *Nat Genet.* 2011;43(1):51–4. <https://doi.org/10.1038/ng.731>.
- Nyholt D.R., Low S.-K., Anderson C.A. et al. Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. *Nat Genet.* 2012;44(12):1355–9. <https://doi.org/10.1038/ng.2445>.
- Albertsen H.M., 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>.
- Borghese B., Tost J., de Surville M. et al. 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>.
- Wang W., Li Y., Li S. 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. <https://doi.org/10.1177/1933719116657191>.
- Uimari O., Rahmioglu N., Nyholt D.R. et al. Genome-wide genetic analyses highlight mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod.* 2017;32(4):780–93. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex024>.
- Sapkota Y., Steinthorsdottir V., Morris A.P. et al. 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>.
- Sobalska-Kwapis M., Smolarz B., Słomka M. et al. New variants near RH0J 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;217:106–12. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.08.037>.
- Ishigaki K., Akiyama M., Kanai M. et al. Large-scale genome-wide association study in a Japanese population identifies novel susceptibility loci across different diseases. *Nat Genet.* 2020;52(7):669–79. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0640-3>.
- Masuda T., Ogawa K., Kamatani Y. et al. A Mendelian randomization study identified obesity as a causal risk factor of uterine endometrial cancer in Japanese. *Cancer Sci.* 2020;111(12):4646–51. <https://doi.org/10.1111/cas.14667>.
- Chou Y.-C., Chen M.-J., Chen P.-H. et al. 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>.
- Jiang L., Zheng Z., Fang H., Yang J. A generalized linear mixed model association tool for biobank-scale data. *Nat Genet.* 2021;53(11):1616–21. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00954-4>.
- Backman J.D., Li A.H., Marcketta A. et al. Exome sequencing and analysis of 454,787 UK Biobank participants. *Nature.* 2021;599(7886):628–34. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04103-z>.
- Masuda T., Low S.K., Akiyama M. et al. 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>.
- Sakaue S., Kanai M., Tanigawa Y. et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nat Genet.* 2021;53(10):1415–24. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x>.
- Rahmioglu N., Mortlock S., Ghiasi M. et al. The genetic basis of endometriosis and comorbidity with other pain and inflammatory conditions. *Nat Genet.* 2023;55(3):423–36. <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01323-z>.
- Чернуха Г.Е., Пронина В.А. Коморбидность эндометриоза и ее клиническое значение. *Акушерство и гинекология.* 2023;(1):27–34. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.252>.
- Koller D., Pathak G.A., Wendt F.R. et al. Epidemiologic and genetic associations of endometriosis with depression, anxiety, and eating disorders. *JAMA Netw Open.* 2023;6(1):e2251214. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.51214>.
- Fan Y.H., Leong P.Y., Chiou J.Y. et al. Association between endometriosis and risk of systemic lupus erythematosus. *Sci Rep.* 2021;11(1):532. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79954-z>.
- Chao Y.H., Liu C.H., Pan Y. et al. Association between endometriosis and subsequent risk of Sjogren's syndrome: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Front Immunol.* 2022;13:845944. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.845944>.
- Painter J.N., O'Mara T.A., Morris A.P. et al. Genetic overlap between endometriosis and endometrial cancer: evidence from cross-disease genetic correlation and GWAS meta-analyses. *Cancer Med.* 2018;7(5):1978–87. <https://doi.org/10.1002/cam4.1445>.
- Gallagher C.S., Makinen N., Harris H.R. et al. 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>.
- Adewuyi E.O., Sapkota Y.; International Endogene Consortium Iec, and Me Research Team, International Headache Genetics Consortium Ihgc, Auta A. et al. Shared molecular genetic mechanisms underlie endometriosis and migraine comorbidity. *Genes.* 2020;11(3):268. <https://doi.org/10.3390/genes11030268>.
- Adewuyi E.O., Mehta D., Sapkota Y.; International Endogene Consortium; 23andMe Research Team, Auta A. et al. Genetic analysis of endometriosis and depression identifies shared loci and implicates causal links with gastric mucosa abnormality. *Hum Genet.* 2021;140(3):529–52. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02223-6>.
- Adewuyi E.O., Mehta D.; International Endogene Consortium (IEC);

- 23andMe Research Team, Nyholt D.R. Genetic overlap analysis of endometriosis and asthma identifies shared loci implicating sex hormones and thyroid signalling pathways. *Hum Reprod.* 2022;37(2):366–83. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab254>.
40. Радзинский В.Е., Алтухова О.Б. Молекулярно-генетические детерминанты бесплодия при генитальном эндометриозе. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2018;4(3):28–37. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3>.
41. Golovchenko I., Aizikovitch B., Golovchenko O. et al. Sex hormone candidate gene polymorphisms are associated with endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22):13691. <https://doi.org/10.3390/ijms232213691>.
42. Головченко И.О. Генетические детерминанты уровня половых гормонов у больных эндометриозом. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2023;9(1):5–21. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1>.
43. Андреев А.Е., Клейменова Т.С., Дробинцева А.О. и др. Сигнальные молекулы, вовлеченные в образование новых нервных окончаний при эндометриозе (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2019;5(1):94–107. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-7>.
44. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Верзилина И.Н. и др. Молекулярно-генетические детерминанты развития эндометриоза. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2019;18(1):82–86. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-1-82-86>.
45. Пономаренко И.В., Полоников Л.В., Чурносоев М.И. Молекулярные механизмы и факторы риска развития эндометриоза. *Акушерство и гинекология.* 2019;(3):26–31. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.3.26-31>.
46. Christofolini D.M., Mafra F.A., Catto M.C. et al. New candidate genes associated to endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(1):62–5. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1499090>.
47. Zhang Z., Ruan L., Lu M., Yao X. Analysis of key candidate genes and pathways of endometriosis pathophysiology by a genomics-bioinformatics approach. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(7):576–81. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1576609>.
48. Pagliardini L., Gentilini D., Viganò P. 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(1):43–6. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101257>.
49. Pagliardini L., Gentilini D., Sanchez A.M. et al. 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):987–93. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev022>.
50. Sundqvist J., Xu H., Vodolazkaia A. et al. Replication of endometriosis-associated single-nucleotide polymorphisms from genome-wide association studies in a Caucasian population. *Hum Reprod.* 2013;28(3):835–9. <https://doi.org/10.1093/humrep/des457>.
51. Sapkota Y., Fassbender A., Bowdler L. et al. Independent replication and meta-analysis for endometriosis risk loci. *Twin Res Hum Genet.* 2015;18(5):518–25. <https://doi.org/10.1017/thg.2015.61>.
52. Sapkota Y., Low S.K., Attia J. et al. Association between endometriosis and the interleukin 1A (IL1A) locus. *Hum Reprod.* 2015;30(1):239–48. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu267>.
53. Mafra F., Catto M., Bianco B. et al. Association of WNT4 polymorphisms with endometriosis in infertile patients. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32(9):1359–64. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0523-1>.
54. Wu Z., Yuan M., Li Y. et al. Analysis of WNT4 polymorphism in Chinese Han women with endometriosis. *Reprod Biomed Online.* 2015;30(4):415–20. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.12.010>.
55. Li Y., Hao N., Wang Y.X., 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):109–13. <https://doi.org/10.1177/193371911665075>.
56. Sundqvist J., Xu H., Vodolazkaia A. et al. Replication of endometriosis-associated single-nucleotide polymorphisms from genome-wide association studies in a Caucasian population. *Hum Reprod (Oxford, England).* 2013;28(3):835–9. <https://doi.org/10.1093/humrep/des457>.
57. Osiński M., Mostowska A., Wirstlein P. et al. The assessment of GWAS – identified polymorphisms associated with infertility risk in Polish women with endometriosis. *Ginekol Pol.* 2018;89(6):304–10. <https://doi.org/10.5603/GP.a2018.0052>.
58. Viana P.C.S., Mendes A.C.D.M., Delgado L.F. et al. Association between single nucleotide polymorphisms and endometriosis in a Brazilian Population. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020;42(3):146–51. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708460>.

References:

1. Laganà A.S., Garzon S., Gotte M. et al. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5615. <https://doi.org/10.3390/ijms20225615>.
2. Wang Y., Nicholes K., Shih I.-M. The origin and pathogenesis of endometriosis. *Annual Review of Pathology.* 2020;15:71–95. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654>.
3. Adamyan L.V., Aznaurova Ya.B. Molecular aspects of endometriosis. [Молекулярные аспекты патогенеза эндометриоза]. *Problemy reprodukcii.* 2015;21(2):66–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro201521266-77>.
4. Gerasimov A.M., Malyskhina A.I., Kuligina M.V. et al. Incidence rate and structure of external genital endometriosis in hospital patients. [Chastota vstrechaemosti i struktura naruzhnogo genital'nogo endometrioza u gositalizirovannykh bol'nykh]. *Ginekologiya.* 2021;23(2):184–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.2.200783>.
5. Begovich E., Solopova A.G., Khlopova S.V. et al. Quality of life and psychoemotional status in patients with external genital endometriosis. [Kachestvo zhizni i osobennosti psihoemotsional'nogo statusa bol'nykh naruzhnym genital'nym endometrioza]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2022;16(2):122–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.283>.
6. Adamyan L.V., Arslanyan K.N., Loginova O.N. et al. Immunologicheskie aspekty endometrioza: obzor literatury. [Immunologicheskie aspekty endometrioza: obzor literatury]. *Lechashchij vrach.* 2020;(4):37. (In Russ.). <https://doi.org/10.26295/OS.2020.29.10.007>.
7. Khashchenko E.P., Lobanova A.D., Kulabukhova E.A. Clinical and diagnostic features of various forms of genital endometriosis (adenomyosis, external genital endometriosis, endometrioid cysts) in adolescent girls. [Osobennosti klinicheskoy kartiny i diagnostiki raznykh form genital'nogo endometrioza (adenomioz, naruzhnyy genital'nyy endometrioza, endometrioidnye kisty) u devochek podrostkogo vozrasta]. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov.* 2020;16(4):117–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2020-16-4-117-130>.
8. Igenbaeva E.V., Uzlova T.V., Kurenkov E.L. Anxiety-depressive disorders of patients with external genital endometriosis. [Trevozhno-depressivnye rasstrojstva u pacientok s naruzhnym genital'nym endometrioza]. *Kazanskij medicinskij zhurnal.* 2017;98(6):910–2. (In Russ.). <https://doi.org/10.17750/kmj2017-910>.
9. Bouaziz J., Mashiach R., Cohen S. et al. How artificial intelligence can improve our understanding of the genes associated with endometriosis: Natural Language Processing of the PubMed Database. *Biomed Res Int.* 2018;2018:6217812. <https://doi.org/10.1155/2018/6217812>.
10. Kennedy S. The genetics of endometriosis. *J Reprod Med.* 1998;43(3 Suppl):263–8. <https://doi.org/10.1201/b14235-5>.
11. Treloar S.A., O'Connor D.T., O'Connor V.M., Martin N.G. Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. *Fertil Steril.* 1999;71(4):701–10. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(98\)00540-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00540-8).
12. Saha R., Pettersson H.J., Svedberg P. et al. Heritability of endometriosis. *Fertil Steril.* 2015;104(4):947–52. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.035>.
13. Adachi S., Tajima A., Quan J. et al. Meta-analysis of genome-wide association scans for genetic susceptibility to endometriosis in Japanese population. *J Hum Genet.* 2010;55(12):816–21. <https://doi.org/10.1038/jhg.2010.118>.
14. Uno S., Zembutsu H., Hirasawa A. et al. A genome-wide association study identifies genetic variants in the CDKN2BAS locus associated with endometriosis in Japanese. *Nat Genet.* 2010;42(8):707–10. <https://doi.org/10.1038/ng.612>.
15. Painter J.N., Anderson C.A., Nyholt D.R. et al. Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis. *Nat Genet.* 2011;43(1):51–4. <https://doi.org/10.1038/ng.731>.
16. Nyholt D.R., Low S.-K., Anderson C.A. et al. Genome-wide association

- meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. *Nat Genet.* 2012;44(12):1355–9. <https://doi.org/10.1038/ng.2445>.
17. Albertsen H.M., 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>.
 18. Borghese B., Tost J., de Surville M. et al. 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>.
 19. Wang W., Li Y., Li S. 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. <https://doi.org/10.1177/1933719116657191>.
 20. Uimari O., Rahmioglu N., Nyholt D.R. et al. Genome-wide genetic analyses highlight mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod.* 2017;32(4):780–93. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex024>.
 21. Sapkota Y., Steinhorsdottir V., Morris A.P. et al. 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>.
 22. Sobalska-Kwapis M., Smolarz B., Slomka M. 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;217:106–12. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.08.037>.
 23. Ishigaki K., Akiyama M., Kanai M. et al. Large-scale genome-wide association study in a Japanese population identifies novel susceptibility loci across different diseases. *Nat Genet.* 2020;52(7):669–79. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0640-3>.
 24. Masuda T., Ogawa K., Kamatani Y. et al. A Mendelian randomization study identified obesity as a causal risk factor of uterine endometrial cancer in Japanese. *Cancer Sci.* 2020;111(12):4646–51. <https://doi.org/10.1111/cas.14667>.
 25. Chou Y.-C., Chen M.-J., Chen P.-H. et al. 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>.
 26. Jiang L., Zheng Z., Fang H., Yang J. A generalized linear mixed model association tool for biobank-scale data. *Nat Genet.* 2021;53(11):1616–21. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00954-4>.
 27. Backman J.D., Li A.H., Marcketta A. et al. Exome sequencing and analysis of 454,787 UK Biobank participants. *Nature.* 2021;599(7886):628–34. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04103-z>.
 28. Masuda T., Low S.K., Akiyama M. et al. 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>.
 29. Sakaue S., Kanai M., Tanigawa Y. et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nat Genet.* 2021;53(10):1415–24. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x>.
 30. Rahmioglu N., Mortlock S., Ghiasi M. et al. The genetic basis of endometriosis and comorbidity with other pain and inflammatory conditions. *Nat Genet.* 2023;55(3):423–36. <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01323-z>.
 31. Chernukha G.E., Pronina V.A. Endometriosis comorbidity and its clinical significance. [Komorbidnost' endometrioza i ee klinicheskoe znachenie]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2023;(1):27–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2022.252>.
 32. Koller D., Pathak G.A., Wendt F.R. et al. Epidemiologic and genetic associations of endometriosis with depression, anxiety, and eating disorders. *JAMA Netw Open.* 2023;6(1):e2251214. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.51214>.
 33. Fan Y.H., Leong P.Y., Chiou J.Y. et al. Association between endometriosis and risk of systemic lupus erythematosus. *Sci Rep.* 2021;11(1):532. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79954-z>.
 34. Chao Y.H., Liu C.H., Pan Y. et al. Association between endometriosis and subsequent risk of Sjögren's syndrome: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Front Immunol.* 2022;13:845944. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.845944>.
 35. Painter J.N., O'Mara T.A., Morris A.P. et al. Genetic overlap between endometriosis and endometrial cancer: evidence from cross-disease genetic correlation and GWAS meta-analyses. *Cancer Med.* 2018;7(5):1978–87. <https://doi.org/10.1002/cam4.1445>.
 36. Gallagher C.S., Makinen N., Harris H.R. et al. 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>.
 37. Adewuyi E.O., Sapkota Y.; International Endogene Consortium Iec, and Me Research Team, International Headache Genetics Consortium Ihgc, Auta A. et al. Shared molecular genetic mechanisms underlie endometriosis and migraine comorbidity. *Genes.* 2020;11(3):268. <https://doi.org/10.3390/genes11030268>.
 38. Adewuyi E.O., Mehta D., Sapkota Y.; International Endogene Consortium; 23andMe Research Team, Auta A. et al. Genetic analysis of endometriosis and depression identifies shared loci and implicates causal links with gastric mucosa abnormality. *Hum Genet.* 2021;140(3):529–52. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02223-6>.
 39. Adewuyi E.O., Mehta D.; International Endogene Consortium (IEC); 23andMe Research Team, Nyholt D.R. Genetic overlap analysis of endometriosis and asthma identifies shared loci implicating sex hormones and thyroid signalling pathways. *Hum Reprod.* 2022;37(2):366–83. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab254>.
 40. Radzinsky V.E., Altuchova O.B. Molecular-genetic determinants of infertility in genital endometriosis. [Molekulyarno-geneticheskie determinanty besplodiya pri genital'nom endometrioze]. *Research Results in Biomedicine.* 2018;4(3):28–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3>.
 41. Golovchenko I., Aizikov B., Golovchenko O. et al. Sex hormone candidate gene polymorphisms are associated with endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22):13691. <https://doi.org/10.3390/ijms232213691>.
 42. Golovchenko I.O. Genetic determinants of sex hormone levels in endometriosis patients. [Geneticheskie determinanty urovnya polovyyh gormonov u bol'nyh endometrioza]. *Research Results in Biomedicine.* 2023;9(1):5–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1>.
 43. Andreev A.E., Kleimenova T.S., Drobintseva A.O. et al. Signal molecules involved in the formation of new nerve endings in endometriosis (review). [Signal'nye molekuly, vovlechenyye v obrazovanie novyyh nervnykh okonchaniy pri endometrioze (obzor)]. *Research Results in Biomedicine.* 2019;5(1):94–107. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-7>.
 44. Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Verzhilina I.N. et al. Molecular-genetic determinants of the development of endometriosis. [Molekulyarno-geneticheskie determinanty razvitiya endometrioza]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2019;18(1):82–6. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-1-82-86>.
 45. Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Molecular mechanisms of and risk factors for endometriosis. [Molekulyarnye mekhanizmy i faktory riska razvitiya endometrioza]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2019;(3):26–31. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.3.26-31>.
 46. Christofolini D.M., Mafra F.A., Catto M.C. et al. New candidate genes associated to endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(1):62–5. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1499090>.
 47. Zhang Z., Ruan L., Lu M., Yao X. Analysis of key candidate genes and pathways of endometriosis pathophysiology by a genomics-bioinformatics approach. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(7):576–81. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1576609>.
 48. Pagliardini L., Gentilini D., Viganò P. 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(1):43–6. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101257>.
 49. Pagliardini L., Gentilini D., Sanchez A.M. et al. 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):987–93. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev022>.
 50. Sundqvist J., Xu H., Vodolazka A. et al. Replication of endometriosis-associated single-nucleotide polymorphisms from genome-wide association studies in a Caucasian population. *Hum Reprod.* 2013;28(3):835–9. <https://doi.org/10.1093/humrep/des457>.
 51. Sapkota Y., Fassbender A., Bowdler L. et al. Independent replication and meta-analysis for endometriosis risk loci. *Twin Res Hum Genet.* 2015;18(5):518–25. <https://doi.org/10.1017/thg.2015.61>.
 52. Sapkota Y., Low S.K., Attia J. et al. Association between endometriosis and the interleukin 1A (IL1A) locus. *Hum Reprod.* 2015;30(1):239–48. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu267>.

53. Mafra F., Catto M., Bianco B. et al. Association of WNT4 polymorphisms with endometriosis in infertile patients. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32(9):1359–64. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0523-1>.
54. Wu Z., Yuan M., Li Y. et al. Analysis of WNT4 polymorphism in Chinese Han women with endometriosis. *Reprod Biomed Online.* 2015;30(4):415–20. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.12.010>.
55. Li Y., Hao N., Wang Y.X., 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):109–13. <https://doi.org/10.1177/193371911665075>.
56. Sundqvist J., Xu H., Vodolazkaia A. et al. Replication of endometriosis-associated single-nucleotide polymorphisms from genome-wide association studies in a Caucasian population. *Hum Reprod (Oxford, England).* 2013;28(3):835–9. <https://doi.org/10.1093/humrep/des457>.
57. Osiński M., Mostowska A., Wirstlein P. et al. The assessment of GWAS – identified polymorphisms associated with infertility risk in Polish women with endometriosis. *Ginekol Pol.* 2018;89(6):304–10. <https://doi.org/10.5603/GP.a2018.0052>.
58. Viana P.C.S., Mendes A.C.D.M., Delgado L.F. et al. Association between single nucleotide polymorphisms and endometriosis in a Brazilian Population. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020;42(3):146–51. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708460>.

Сведения об авторах:

Пономарева Татьяна Андреевна – аспирант кафедры медико-биологических дисциплин ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия; врач акушер-гинеколог родового отделения ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, Россия. E-mail: 635684@bsu.edu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8533-9319>.

Алтухова Оксана Борисовна – д.м.н., доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия; зав. отделением гинекологии ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4674-8797>. Scopus Author ID: 57216900558.

Пономаренко Ирина Васильевна – д.м.н., доцент кафедры медико-биологических дисциплин ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>. Scopus Author ID: 57190225823.

Чурносов Михаил Иванович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой медико-биологических дисциплин ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>. Scopus Author ID: 6601948788.

About the authors:

Tatiana A. Ponomareva – MD, Postgraduate Student, Department of Medical and Biological Disciplines, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Obstetric Department, Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, Belgorod, Russia. E-mail: 635684@bsu.edu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8533-9319>.

Oxana B. Altukhova – MD, Dr Med Sci, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia; Head of Gynecological Department, Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, Belgorod, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4674-8797>. Scopus Author ID: 57216900558.

Irina V. Ponomarenko – MD, Dr Med Sci, Associate Professor, Department of Medical and Biological Disciplines, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>. Scopus Author ID: 57190225823.

Mikhail I. Churnosov – MD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Medical and Biological Disciplines, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>. Scopus Author ID: 6601948788.