

© Коллектив авторов, 2021

О.Б. АЛТУХОВА¹, В.Е. РАДЗИНСКИЙ², С.С. СИРОТИНА¹, М.И. ЧУРНОСОВ¹

АНАЛИЗ АССОЦИИИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНОВ И ПРОГЕСТЕРОНА С РАЗВИТИЕМ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Цель: Изучить связь между полиморфизмом генов рецепторов эстрогенов и прогестерона и генитальным эндометриозом.

Материалы и методы: В исследовании приняли участие 894 женщины: 105 женщин с генитальным эндометриозом и 789 женщин контрольной группы. Для исследования выбраны полиморфные локусы генов рецепторов эстрогенов и прогестерона: ESR1 c.453-397T>C rs2234693, ESR1 c.1029T>C rs3798577, ESR1c.453-351A>G rs9340799, PGR c.38T>C rs484389, PGR c.1415-1111G>T rs1042838. Анализ выполняли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на термоциклере CFX-96 Real-Time System. Для расчета ассоциаций использовались отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Результаты: Выявлены ассоциации молекулярно-генетических маркеров ESR1 c.453-397T>C rs2234693, ESR1 c.1029T>C rs3798577, ESR1c.453-351A>G rs9340799 с формированием генитального эндометриоза. Фактором риска развития генитального эндометриоза является комбинация аллелей A rs9340799 ESR1, T rs2234693 ESR1 и T rs3798577 ESR1 (ОШ=1,86, p=0,003), а протективное значение в формировании генитального эндометриоза имеет сочетание аллеля G rs9340799 ESR1 и генотипа CC rs3798577 ESR1 (ОШ=0,33, p=0,003). Ассоциации с полиморфными локусами PGR c.38T>C rs484389 и PGR c.1415-1111G>T rs1042838 с развитием генитального эндометриоза не выявлены.

Заключение: Полиморфные локусы генов ESR1 c.453-397T>C rs2234693, ESR1 c.1029T>C rs3798577, ESR1c.453-351A>G rs9340799 ассоциированы с формированием генитального эндометриоза.

Ключевые слова: генитальный эндометриоз, полиморфизм, гены рецепторов эстрогенов, гены рецепторов прогестерона.

Вклад авторов: Чурносков М.И., Алтухова О.Б., Радзинский В.Е. — концепция и дизайн исследования; Алтухова О.Б., Чурносков М.И. — сбор и обработка материала; Сиротина С.С. — написание текста; Чурносков М.И., Алтухова О.Б. — редактирование.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Алтухова О.Б., Радзинский В.Е., Сиротина С.С., Чурносков М.И. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов рецепторов эстрогенов и прогестерона с развитием генитального эндометриоза. Акушерство и гинекология. 2021; 9: 93-99
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.93-99>

©A group of authors, 2021

O.B. ALTUKHOVA¹, V.E. RADZINSKY², S.S. SIROTINA¹, M.I. CHURNOSOV¹

ANALYSIS OF THE ASSOCIATION BETWEEN THE POLYMORPHIC VARIANTS OF ESTROGEN AND PROGESTERONE RECEPTOR GENES AND GENITAL ENDOMETRIOSIS

¹Belgorod State National Research University, Belorod, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Aim: To study association between the genetic polymorphism in the estrogen and progesterone receptor genes and genital endometriosis.

Materials and methods: The study involved 894 women: 105 women with genital endometriosis and 789 women in the control group. The polymorphic loci of the estrogen and progesterone receptor genes were selected for the study: ESR1 c.453-397T>C rs2234693, ESR1 c.1029T>C rs3798577, ESR1c.453-351A>G rs9340799, PGR c.38T>C rs484389, PGR c.1415-1111G>T rs1042838. CFX96 Touch Real-Time PCR System was used for analysis. To calculate the associations, the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) was used.

Results: The associations between molecular genetic markers ESR1 c.453-397T>C rs2234693, ESR1 c.1029T>C rs3798577, ESR1c.453-351A>G rs9340799 and development of genital endometriosis were found. A combination

of *ESR1* A rs9340799, *ESR1* T rs2234693 and *ESR1* T rs3798577 alleles ($OR=1.86$, $p=0.003$) were found to be a risk factor for the development of genital endometriosis, and a combination of *ESR1* rs9340799 G alleles and *ESR1* rs3798577 CC genotype ($OR=0.33$, $p=0.003$) appeared to prevent the development of the disease. No associations between polymorphic loci of *PGR* c.38T>C rs484389 and *PGR* c.1415-11113G>T rs1042838 and genital endometriosis were found.

Conclusion: Polymorphic loci of *ESR1* c.453-397T>C rs2234693, *ESR1* c.1029T>C rs3798577, *ESR1* c.453-351A>G rs9340799 were associated with development of genital endometriosis.

Keywords: genital endometriosis, polymorphism, estrogen receptor genes, progesterone receptor genes.

Authors' contributions: Churnosov M.I., Altukhova O.B., Radzinsky V.E. – the concept and design of the study; Altukhova O.B., Churnosov M.I. – material collection and processing; Siroтина S.S. – writing the article; Churnosov M.I., Altukhova O.B. – editing the text of the article.

Conflicts of interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding: The study was carried out without any sponsorship.

Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.

Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Altukhova O.B., Radzinsky V.E., Siroтина S.S., Churnosov M.I. Analysis of the association between the polymorphic variants of estrogen and progesterone receptor genes and genital endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2021; 9: 93-99 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.93-99>

Генитальный эндометриоз представляет собой хроническое гормонозависимое генетически обусловленное заболевание с доброкачественными разрастаниями эндометриальной ткани за пределами тела матки [1, 2]. По данным разных авторов, генитальный эндометриоз диагностируется в популяции у 15–40% женщин репродуктивного возраста и является причиной первичного и вторичного бесплодия [3].

Согласно клиническим и экспериментальным данным, генитальный эндометриоз определяется как эстрогензависимое заболевание [4–6]. Эстрогены способствуют выживанию эндометриальных клеток, воспалению и прогрессированию поражений, а прогестерон, в свою очередь, подавляя экспрессию рецепторов эстрогенов, может блокировать действие эстрогена [7, 8]. Рецепторы эстрогенов альфа и бета (*ESR1* и *ESR2*) и рецептор прогестерона (*PGR*) являются ключевыми стероидными рецепторами, участвующими в патофизиологии генитального эндометриоза [9,10]. Так, в некоторых исследованиях показан более низкий уровень *ESR1* в эндометриальной ткани в связи с переходом от преобладания *ESR1* к *ESR2* [11]. Экспрессия РНК *ESR2* в 40–140 раз выше в стромальных клетках, полученных из эндометриом яичников, по сравнению со здоровыми аутопическими стромальными клетками эндометрия [12]. Экспрессия *ESR2* также выше в аутопическом эндометрии у женщин с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами. Предполагается, что высокие уровни *ESR2* в эндометрии увеличивают риск развития эндометриоза [13].

Несмотря на то что патогенез эндометриоза до конца не изучен, важная роль в формировании и прогрессировании заболевания отводится генетическим факторам [14]. Благодаря развитию молекулярной генетики, все больше накапливается данных о генетически обусловленных изменениях на уровне нуклеотидной замены, которые оказывают влияние на уровень экспрессии кодируемых белков

или их функциональную активность, которые, в свою очередь, могут определять формирование и развитие генитального эндометриоза [15]. В связи с этим важен поиск молекулярно-генетических маркеров генитального эндометриоза, который может способствовать разработке новых методов прогнозирования и выявления патологического процесса на ранних стадиях развития заболевания, а также внедрению новых методов лечения и профилактики генитального эндометриоза.

Цель исследования: изучить связь между полиморфными вариантами генов рецепторов эстрогенов и прогестерона и генитальным эндометриозом.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 890 женщин: 102 женщины с генитальным эндометриозом и 788 женщин группы контроля. Все женщины были коренными уроженками Центрального Черноземья России [16], не имеющими родства между собой. Группа для исследования формировалась сплошным методом на базе гинекологического отделения ОГБУЗ БОКБ Свяителя Иоасафа. Критерием включения в группу больных являлось наличие изолированного генитального эндометриоза, верифицированного эхографически, гистероскопически и морфологически. Критерии исключения: наличие ранее диагностированных злокачественных заболеваний тела матки, яичников, эндометрия, беременность.

Группа контроля отбиралась из числа здоровых женщин без пролиферативных заболеваний органов репродуктивной системы, которые обратились в клинику-диагностическое отделение Перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Свяителя Иоасафа для прохождения диспансеризации.

Средний возраст женщин с генитальным эндометриозом ($41,45 \pm 6,34$ года) и группы контроля ($41,76 \pm 6,89$ года) был сопоставим (по U-критерию Манна–Уитни $p > 0,05$). Данное исследование

было одобрено Региональным комитетом по этике Белгородского государственного национального исследовательского университета (протокол №7 от 18 апреля 2013 г.). Все клинические, клинико-инструментальные, генетические исследования проводились с информированного согласия на использование материалов лечебно-диагностических мероприятий, связанных с заболеванием, для научно-исследовательских целей.

Материалом для исследования послужила геномная ДНК, выделенная методом фенол-хлороформной экстракции из лейкоцитов периферической крови. Для анализа были выбраны следующие полиморфные локусы генов рецепторов прогестерона и эстрогенов: *ESR1 c453-397T>C rs2234693*, *ESR1 c.1029T>C rs3798577*, *ESR1c.453-351A>G rs9340799*, *PGR c.38T>C rs484389*, *PGR c.1415-11113G>T rs1042838*. Для выбора полиморфных локусов, включенных в исследование, нами использовались данные базы HaploReg (v.4.1.) (<http://compbio.mit.edu/HaploReg>), где описаны их регуляторный потенциал и влияние на уровень экспрессии генов [17,18].

Анализ молекулярно-генетических локусов генов рецепторов прогестерона и эстрогенов проведен методом Real-Time ПЦР с использованием олигонуклеотидных праймеров и зондов (ООО «Синтол», Россия) (табл. 1).

Статистический анализ

Среди женщин с генитальным эндометриозом и в группе контроля проведена оценка распределения аллелей и генотипов полиморфных вариантов, включенных в исследование.

Распределение частот аллелей и генотипов генов рецепторов прогестерона и эстрогенов в группах больных генитальным эндометриозом и контроля оценивалось помощью таблиц сопряженности 2×2 с использованием критерия χ^2 с учетом поправки Йейтса на непрерывность. Для выявления ассоциаций полиморфных маркеров с формированием

генитального эндометриоза использовали показатель отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (95% ДИ). С целью решения проблемы множественных сравнений, связанной с получением ложноположительных результатов (ошибка 1-го рода), вводили поправку Бонферрони (p_{Bonf}). За статистически значимый уровень принимали $p_{Bonf} \leq 0,05$.

Статистическую обработку данных производили в программе STATISTICA for Windows 10.0.

Оценку ассоциаций комбинаций аллелей и генотипов анализируемых генов с формированием генитального эндометриоза проводили с помощью программы APSampler (<https://sourceforge.net/projects/apsampler/>), использующей метод Монте-Карло-марковских цепей и байесовскую непараметрическую статистику [19, 20]. Для валидации найденных ассоциаций использовался пермутационный анализ (p_{perm}). За статистически значимый уровень принимали $p_{perm} < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов исследуемых генетических маркеров среди больных генитальным эндометриозом и в контрольной группе показан в таблицах 2 и 3.

Для всех изученных полиморфных локусов выявлено, что наблюдаемое распределение генотипов соответствовало ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга.

Выявлена низкая распространенность генотипа CC rs3798577ESR1 среди женщин с генитальным эндометриозом (17,65%) в сравнении с группой контроля (27,76%; $\chi^2=3,42$; $p=0,04$; ОШ=0,55; 95%ДИ 0,31–0,97). Однако следует отметить, что при введении поправки Бонферрони, минимизирующей вероятность ошибок 1-го рода, связанных с получением ложноположительных результатов, различия между больными и контролем по

Таблица 1. Последовательность праймеров и зондов для генотипирования

Ген и его полиморфизм	Условия проведения ПЦР	Структура праймеров и зондов
<i>ESR1 c453-351A>G</i> (rs9340799)	95.0°C: 4.00 min 54.0°C: 1.00 min 95.0°C: 15 sec	F: 5' – TCCATCAGTTCATCTGAGTCCAA – 3' R: 5' – TTCAGAACCATTAGAGACCAATGCT – 3' 5' – FAM – TGTCCCAGCTGTTTT – RTQ1 – 3' 5' – FAM – TGTCCCAGCTGTTTT – RTQ1 – 3' 5' – ROX – CCCAGCCGTTTTA – BHQ2 – 3'
<i>ESR1 c*1029T>C</i> (rs3798577)	95.0°C: 4.00 min 51.0°C: 1.00 min 95.0°C: 15 sec	F: 5' – GCCCTGGTGTTCATTTAGC – 3' R: 5' – GCCCTACTTCCCTCTTGTCTCTA – 3' 5' – FAM – CCTGCACAAGTACTG – RTQ1 – 3' 5' – ROX – CTGCACAGTACTG – BHQ2 – 3'
<i>ESR1 c.453-397T>C</i> (rs2234693)	95.0°C: 4.00 min 52.0°C: 1.00 min 95.0°C: 15 sec	F: 5' – TCCATCAGTTCATCTgAgTCCAA – 3' R: 5' – TTCAgAACCATTAgAgACCAATgCT – 3' 5' – FAM – TgTCCCAGCgTTTT – RTQ1 – 3' 5' – ROX – CCCAgCgTTTTA – BHQ2 – 3'
<i>PGR c*38T>C</i> (rs484389)	95.0°C: 4.00 min 55.0°C: 1.00 min 95.0°C: 15 sec	F: 5' – CTC AAGACCTCATAATCCTGACCAAA – 3' R: 5' – CCCCTTCTCTTTCATAAAAGTGAATGTC – 3' 5' – FAM – AAAGACATCCACAAAAT – RTQ1 – 3' 5' – ROX – ACATGCCACAAAAT – BHQ2 – 3'
<i>PGR c1415-11113G>T</i> (rs1042838)	95.0°C: 4.00 min 58.0°C: 1.00 min 95.0°C: 15 sec	F: 5' – CAGATTGTGAGAGCACTGGAT – 3' R: 5' – AGGGCTGGCTTTCATTTGGA – 3' 5' – FAM – ACAGCCATTGGGCGT – RTQ1 – 3' 5' – ROX – ACAGCCAGTGGGCGT – BHQ2 – 3'

распространенности генетического маркера *CC rs3798577ESR1* не достигают статистически значимого уровня ($p_{Bonf} > 0,05$). По другим исследуемым полиморфным локусам рецепторов эстрогенов и

прогестерона в анализируемых группах достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$).

При анализе носительства сочетаний аллелей и генотипов исследуемых полиморфных вариантов

Таблица 2. Распространение аллелей полиморфных генов прогестерона и эстрогенов среди женщин с генитальным эндометриозом и контрольной группы

Полиморфизм	Аллель	Пациенты (n=102) абс. (%)	Контроль (n=788) абс. (%)	p
<i>ESR1</i> <i>c1029T>C</i> <i>rs3798577</i>	n	204 (100%)	1576 (100%)	0,18
	T	110 (53,91%)	768 (48,73%)	
	C	94 (46,09%)	808 (51,27%)	
<i>ESR1</i> <i>c453-397T>C</i> <i>rs2234693</i>	n	204 (100%)	1556 (100%)	0,91
	T	104 (50,96%)	783 (50,33%)	
	C	100 (49,04%)	773 (49,67%)	
<i>ESR1</i> <i>c453-351A>G</i> <i>rs9340799</i>	n	198 (100%)	1556 (100%)	0,20
	A	129 (65,16%)	936 (60,14%)	
	G	69 (34,84%)	620 (39,86%)	
<i>PGR</i> <i>c*38T>C</i> <i>rs484389</i>	n	200 (100%)	1556 (100%)	0,74
	T	154 (77,00%)	1197 (75,98%)	
	C	46 (23,00%)	359 (24,02%)	
<i>PGR</i> <i>c1415-11113G>T</i> <i>rs1042838</i>	n	204 (100%)	1564 (100%)	0,94
	G	173 (84,79%)	1308 (83,65%)	
	T	31 (15,21%)	256 (16,35%)	

Таблица 3. Распространение генотипов молекулярно-генетических маркеров прогестерона и эстрогенов среди женщин с генитальным эндометриозом и контрольной группы

Полиморфизм	Генотипы	Пациенты (n=102) абс. (%)	Контроль (n=788) абс. (%)	p
<i>ESR1</i> <i>c*1029T>C</i> <i>rs3798577</i>	n	102 (100%)	789 (100%)	
	TT	26 (25,49%)	199 (25,22%)	0,95
	TC	58 (56,86%)	371 (47,02%)	0,07
	CC	18 (17,65%)	219 (27,76%)	0,04
<i>ESR1</i> <i>c453-397T>C</i> <i>rs2234693</i>	n	102 (100%)	778 (100%)	
	TT	27 (26,47%)	194 (24,93%)	0,83
	TC	50 (49,01%)	395 (50,77%)	0,82
	CC	25 (24,52%)	189 (24,30%)	0,94
<i>ESR1</i> <i>c453-351A>G</i> <i>rs9340799</i>	n	99 (100%)	778 (100%)	
	AA	42 (42,42%)	289 (37,14%)	0,36
	AG	45 (45,45%)	358 (46,01%)	0,99
	GG	12 (12,13%)	131 (16,85%)	0,29
<i>PGR</i> <i>c1415-11113G>T</i> <i>rs1042838</i>	n	102 (100%)	782 (100%)	
	GG	74 (72,54%)	543 (69,43%)	0,41
	GT	25 (24,50%)	222 (28,38%)	0,73
	TT	3 (2,96%)	17 (2,19%)	0,24
<i>PGR</i> <i>c*38T>C</i> <i>rs484389</i>	n	100 (100%)	778 (100%)	
	TT	58 (58,00%)	452 (58,09%)	0,91
	TC	38 (38,00%)	278 (35,73%)	0,92
	CC	4 (4,00%)	48 (6,18%)	0,52

Таблица 4. Сочетание генов эстрогенов среди женщин с изолированным эндометриозом и в контрольной выборке

Сочетания (аллели/генотипы)	Больные (n=102)		Контрольная группа (n=788)		ОШ (95% ДИ)	P (P _{perm})
	N/n	%	N/n	%		
T rs3798577 ESR1						
T rs2234693 ESR1	62/97	63,91	375/769	48,76	1,86 (1,20–2,88)	0,003 (0,012)
A rs9340799 ESR1						
G rs9340799 ESR1	6/98	6,12	127/778	16,32	0,33 (0,14–0,78)	0,003 (0,009)
CC rs3798577 ESR1						

Примечание: N – объем выборки с сочетанием генетических маркеров; n – общий объем выборки.

рецепторов прогестерона и эстрогенов установлены достоверные различия между женщинами с генитальным эндометриозом и контролем (табл. 4). Так, сочетание аллеля A rs9340799 ESR1 с аллелем T rs2234693 ESR1 и аллелем T rs3798577 ESR1 встречается в 1,31 раза чаще среди пациенток с генитальным эндометриозом, чем в группе контроля и является рисковым фактором формирования генитального эндометриоза (ОШ=1,86; p_{perm}=0,012).

Наряду с этим, сочетание аллеля G rs9340799 ESR1 и генотипа CC rs3798577 ESR1 встречается в 2,5 раза реже у женщин с генитальным эндометриозом, чем в контрольной группе, и является протективным фактором развития генитального эндометриоза (ОШ=0,33; p_{perm}=0,009).

При анализе оригинальных исследований мы не встретили работы, в которых рассматривается rs3798577 среди женщин с генитальным эндометриозом. В базе данных PubMed Central (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>) имеется более 40 публикаций, посвященных изучению ассоциаций rs3798577 с развитием преэклампсии, невынашивания беременности, опухолей женской репродуктивной системы, сердечно-сосудистых заболеваний и др. Так, например, в работе Головченко О.В. и др. (2020) установлено, что аллель T гена ESR1 rs3798577 является рисковым фактором преэклампсии и синдрома задержки развития плода [21], а Laith N. AL-Eitan et al. (2019) установили, что аллель T гена ESR1 rs3798577 служит фактором риска злокачественной трансформации в клетках молочной железы у женщин иорданско-арабской популяции, в то время как аллель C может служить фактором защиты при данной патологии [22].

Полученные нами результаты подтверждаются медико-биологическими эффектами эстрогенов, которые оказывают влияние на регуляцию клеточной пролиферации с помощью активации внутриклеточных и трансмембранных рецепторов эстрогенов [23]. Показано, что экспрессия ESR2 ассоциирована с секреторной функцией эндометрия, в то время как ESR1 связана с процессами пролиферации клеток [7]. В некоторых исследованиях показаны ассоциации полиморфного локуса ESR1 с заболеваниями женской репродуктивной системы, включая преэклампсию, рак молочной железы, мноуматки, бесплодие, в разных популяциях [22, 24–26]. Некоторые исследования продемонстрировали связь полиморфизма ESR1 у женщин с бесплодием, связанным с эндометриозом и репродуктив-

ным статусом. Так, Пономаренко И.В. и др. в своих работах установили связь генетического полиморфизма ESR1 как с индексом массы тела и ростом взрослых женщин, так и с гиперплазией эндометрия среди женщин русской национальности [27]. Lamp M. et al. выявили значимые ассоциации полиморфизма ESR1 c.453-397T>C (rs2234693) с эндометриозом [28], а Wang W. et al. показали связь между генетическим полиморфизмом ESR1 c.453-351A>G (rs9340799) и риском как эндометриоза, так и бесплодия в сочетании с эндометриозом в популяции женщин Китая [29].

Следует отметить, что в настоящее время в литературе описаны только ассоциации отдельных полиморфных вариантов гена рецепторов эстрогенов, а в нашей работе показаны значимые комбинации молекулярно-генетических маркеров в развитии генитального эндометриоза.

Заключение

В результате проведенного исследования установлена значимая роль молекулярно-генетических маркеров ESR1 c453-397T>C rs2234693, ESR1 c1029T>C rs3798577, ESR1c453-351A>G rs9340799 в развитии генитального эндометриоза. Протективным фактором формирования генитального эндометриоза является сочетание аллеля G rs9340799 ESR1 и генотипа CC rs3798577 ESR1 (ОШ=0,33; p=0,003), а фактором риска развития генитального эндометриоза следует считать комбинацию аллелей A rs9340799 ESR1, T rs2234693 ESR1 и T rs3798577 ESR1 (ОШ=1,86; p=0,003). Ассоциации с полиморфными локусами PGR c.38T>C rs484389 и PGR c.1415-11113 G>T rs1042838 с развитием генитального эндометриоза не выявлены.

Литература/References

1. Адамьян Л.В., Гарданова Ж.Р., Яроцкая Е.Л., Овакимян А.С., Козаченко И.Ф. Особенности болевого синдрома, психоэмоционального состояния и качества жизни женщин с наружным генитальным эндометриозом. Проблемы репродукции. 2016; 22(3): 77-83. [Adamyany L.V., Gardanova Zh.R., Yarotskaya E.L., Ovakiemyan A.S., Kozachenko I.F. Features of pain syndrome, psychoemotional state and quality of life of women with external genital endometriosis. Russian journal of human reproduction. 2016; 22(3): 77-83. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.17116/repro201622377-83>.
2. Балан В.Е., Орлова С.А., Журавель А.С., Овчинникова В.В., Титченко Ю.П., Тихомирова Е.В., Злотникова Ю.П., Торшина З.В., Левкович Е.А., Апаньев В.А., Рижинашвили И.Д., Лазарева И.Н., Белая Ю.М. От истории

- изучения эндометриоза к современным методам лечения. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016; 16(4): 102-6. [Balan V.E., Orlova S.A., Zhuravel A.S., Ovchinnikova V.V., Titchenko Yu.P., Tikhomirova E.V. et al. From the history of the study of endometriosis to modern methods of treatment. Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2016;16(4):102-6. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.17116/rosakush2016164102-106>.
3. Самойлова А.В., Гунин А.Г., Сидоров А.Е., Денисова Т.Г., Чернышов В.В., Смирнова Т.Л. Современные направления изучения этиологии и патогенеза эндометриоза (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2020; 26(5): 118-32. [Samoilova A.V., Gunin A.G., Sidorov A.E., Denisova T.G., Chernyshov V.V., Smirnova T.L. Modern trends in the study of the etiology and pathogenesis of endometriosis (literature review). Russian journal of human reproduction. 2020;26(5):118-32. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.17116/repro202026051118>.
 4. Адамян Л.В., Салимова Д.Ф., Кондратович Л.М. Патогенетические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Проблемы репродукции. 2015; 21(6): 9096. [Adamyay L.V., Salimova D.F., Kondratovich L.M. Pathogenetic aspects of endometriosis-associated infertility. Russian journal of human reproduction. 2015; 21(6): 9096. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.17116/repro201521682-88>.
 5. Jeon D.S., Kim T.H., Lee H.H., Byun D.W. Endometriosis in a postmenopausal woman on hormonal replacement therapy. J. Menopausal Med. 2013; 19(3): 151-3. <https://dx.doi.org/10.6118/jmm.2013.19.3.151>.
 6. Артымук Н.В., Тачкова О.А., Данилова Л.Н. Современные возможности медикаментозного контроля эндометриоза. Доктор.Ру. 2015; 11: 39-44. [Artyumuk N.V., Tachkova O.A., Danilova L.N. Modern possibilities of drug control of endometriosis. Doctor.ru. 2015; 11:39-44. (in Russian)].
 7. Golovchenko O., Abramova M., Ponomarenko I., Reshetnikov E., Aristova I., Polonikov A., Dvornyk V., Churnosov M. Functionally significant polymorphisms of ESR1 and PGR and risk of intrauterine growth restriction in population of Central Russia. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2020; 253: 52-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.045>.
 8. Довжикова И.В., Андриевская И.А. Рецепторы эстрогенов (обзор литературы). Часть 2. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019; (73): 125-33. [Dovzhikova I.V., Andrievskaya I.A. Estrogen receptors (literature review). Part 2. Bulletin Physiology and Pathology of Respiration. 2019;(73):125-33. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.36604/1998-5029-2019-73-125-133>.
 9. Monsivais D., Dyson M.T., Yin P., Coon J.S., Navarro A., Feng G. et al. ERβ- and prostaglandin E2-regulated pathways integrate cell proliferation via Ras-like and estrogen-regulated growth inhibitor in endometriosis. Mol. Endocrinol. 2014; 28(8): 1304-15. <https://dx.doi.org/10.1210/me.2013-1421>.
 10. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносоев М.И. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия. Акушерство и гинекология. 2019; 4: 66-72. [Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Association of rs4986938 polymorphism of the ESR2 gene with the development of endometrial hyperplasia. Obstetrics and gynecology. 2019; 4: 66-72. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>.
 11. Yilmaz B.D., Bulun S.E. Endometriosis and nuclear receptors. Hum. Reprod. Update. 2019; 25(4): 473-85. <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmz005>.
 12. Yang H., Kang K., Cheng C., Mamillapalli R., Taylor H.S. Integrative analysis reveals regulatory programs in endometriosis. Reprod. Sci. 2015; 22(9): 1060-72. <https://dx.doi.org/10.1177/1933719115592709>.
 13. Monsivais D., Dyson M.T., Yin P., Navarro A., Coon J.S., Pavone M.E., Bulun S.E. Estrogen receptor beta regulates endometriotic cell survival through serum and glucocorticoid-regulated kinase activation. Fertil. Steril. 2016; 105(5): 1266-73. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.01.012>.
 14. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Верзилина И.Н., Чурносоев М.И. Молекулярно-генетические детерминанты развития эндометриоза. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18(1): 82-6. [Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Verzilina I.N., Churnosov M.I. Molecular genetic determinants of endometriosis development. Questions of gynecology, obstetrics and perinatology. 2019;18(1):82-6. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2019-1-82-86>.
 15. Matalliotakis M., Zervou M.I., Matalliotaki C., Rahmioglu N., Koumantakis G., Kalogiannidis I. et al. The role of gene polymorphisms in endometriosis. Mol. Med. Rep. 2017; 16(5): 5881-6. <https://dx.doi.org/10.3892/mmr.2017.7398>.
 16. Пономаренко И.В., Решетников Е.А., Полоников А.В., Чурносоев М.И. Полиморфный локус rs314276 гена LIN28B ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. Акушерство и гинекология. 2019; 2: 98-104. [Ponomarenko I.V., Reshetnikov E.A., Polonikov A.V., Churnosov M.I. The polymorphic locus rs314276 of the LIN28B gene is associated with menarche age in women of the Central Chernozem region of Russia. Obstetrics and gynecology. 2019; 2: 98-104. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>.
 17. Ward L.D., Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. Nucleic Acids Res. 2016; 44(D1): D877-81. <https://dx.doi.org/10.1093/nar/gkv1340>.
 18. Решетников Е.А. Поиск ассоциаций генов-кандидатов, дифференциально экспрессирующихся в плаценте, с риском развития плацентарной недостаточности с синдромом задержки роста плода. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020; 6(3): 338-49. [Reshetnikov E.A. Study of associations of candidate genes differentially expressing in the placenta with the development of placental insufficiency with fetal growth restriction. Research Results in Biomedicine. 2020; 6(3): 338-49. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-5>.
 19. Favorov A.V., Andreewski T.V., Sudomoina M.A., Favorova O.O., Parmigiani M.F. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. Genetics. 2005; 171(4): 2113-21. <https://dx.doi.org/10.1534/genetics.105.0480901>.
 20. Lvovs D., Favorova O.O., Favorov A.V. A polygenic approach to the study of polygenic diseases. Acta Naturae. 2012; 4(3): 59-71.
 21. Головченко О.В., Абрамова М.Ю., Пономаренко И.В., Чурносоев М.И. Полиморфные локусы гена ESR1 ассоциированы с риском развития преэклампсии с задержкой роста плода. Акушерство, гинекология и репродукция. 2020; 14(6): 583-9. [Golovchenko O.V., Abramova M.Yu., Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Polymorphic loci of the ESR1 gene are associated with the risk of developing preeclampsia with fetal growth retardation. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2020;14(6):583-91. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.187>.
 22. Al-Eitan L.N., Rababah D.M., Alghamdi M.A., Khasawneh R.H. Association between ESR1, ESR2, HER2, UGT1A4, and UGT2B7 polymorphisms and breast Cancer in Jordan: a case-control study. BMC Cancer. 2019; 19(1): 1257. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-019-6490-7>.
 23. Wang H.S., Wu H.M., Cheng B.H., Yen Chih-Feng, Chang Pi-Yueh, Chao A. et al. Functional analyses of endometriosis-related polymorphisms in the estrogen synthesis and metabolism-related genes. PLoS One. 2012; 7(11): e47374. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0047374>.
 24. Wetendorf M., DeMayo F.J. The progesterone receptor regulates implantation, decidualization, and glandular development via a complex paracrine signaling network. Mol. Cell. Endocrinol. 2012; 357(1-2): 108-18. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2011.10.028>.
 25. Zhao G., Cai Y., Liu J., Meng T. Association between the estrogen receptor α gene polymorphisms rs2234693 and rs9340799 and severe and mild preeclampsia: a meta-analysis. Biosci. Rep. 2019; 39(2): BSR20181548. <https://dx.doi.org/10.1042/BSR20181548>.
 26. Xie J., Wang S., He B., Pan Y., Li Y., Zeng Q. et al. Association of estrogen receptor α and interleukin-10 gene polymorphisms with endometriosis in a Chinese population. Fertil. Steril. 2009; 92(1): 54-60. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.04.069>.
 27. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносоев М.И. Молекулярные механизмы и факторы риска развития эндометриоза. Акушерство и гинекология. 2019; 3: 26-31. [Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Molecular

- mechanisms and risk factors for endometriosis. *Obstetrics and gynecology*. 2019;3:26-31. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.3.26-31>.
28. *Lamp M., Peters M., Reinmaa E., Haller-Kikkatalo K., Kaart T., Kadastik U.* et al. Polymorphisms in ESR1, ESR2 and HSD17B1 genes are associated with fertility status in endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.* 2011; 27(6): 425-33. <https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2010.495434>.
29. *Wang W., Li Y., Maitituoheti M., Yang R., Wu Z., Wang T.* et al. Association of an oestrogen receptor gene polymorphism in Chinese Han women with

endometriosis and endometriosis-related infertility. *Reprod. Biomed. Online*. 2013; 26(1): 93-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.09.007>.

Поступила 31.03.2021

Принята в печать 09.06.2021

Received 31.03.2021

Accepted 09.06.2021

Сведения об авторах:

Алтухова Оксана Борисовна, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, +7(4722)30-13-83, kristalinka@yandex.ru, 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.

Радзинский Виктор Евсеевич, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик Международной академии наук Высшей школы, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Медицинского факультета, Российский университет дружбы народов, +7(495)360-46-69, radzinskiy-ve@rudn.ru, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Сиротина Светлана Сергеевна, к.б.н., доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, +7(4722)30-13-83, sirotina@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4163-7863>, 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.

Чурносов Михаил Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, +7(4722)30-13-83, churnosov@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>, 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.

Автор, ответственный за переписку: Светлана Сергеевна Сиротина, sirotina@bsu.edu.ru

Authors' information:

Oksana B. Altukhova, MD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, +7(4722)30-13-83, kristalinka@yandex.ru, 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85.

Viktor E. Radzinsky, MD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Academician of the International Academy of Sciences of the Higher School, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia, +7(495)360-46-69, radzinskiy-ve@rudn.ru, 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6.

Svetlana S. Sirotina, PhD (Bio), Associate Professor, Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, +7(4722)30-13-83, sirotina@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4163-7863>, 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85.

Mikhail I. Churnosov, MD, Professor, Head of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, +7(4722)30-13-83, churnosov@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>, 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85.

Corresponding author: Svetlana S. Sirotina, sirotina@bsu.edu.ru