


Полиморфизм rs117585797 гена ANO2 как генетический маркер высокого риска развития сочетанных пролиферативных заболеваний матки у женщин с эндометриозом

И.О. Головченко, <https://orcid.org/0000-0002-7155-6255>, ilyagolovchenko1@yandex.ru

И.В. Пономаренко , <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>, ponomarenko_i@bsu.edu.ru

М.И. Чурносков, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>, churnosov@bsu.edu.ru

Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85

Резюме

Введение. Эндометриоз представляет собой распространенное гинекологическое заболевание, которое имеет важное социально-экономическое значение как для больных женщин, их семей, так и общества в целом. Нередко он сочетается с другими гиперпластическими заболеваниями матки.

Цель. Провести анализ вовлеченности GWAS-значимых полиморфных локусов генов половых гормонов в развитие сочетанных пролиферативных заболеваний матки у женщин с эндометриозом.

Материалы и методы. Выборка для исследования включала 395 женщин, среди которых 103 пациентки с изолированным эндометриозом и 292 пациентки с эндометриозом в сочетании с миомой матки и/или гиперплазией эндометрия. Всем женщинам выполнено молекулярно-генетическое тестирование семи GWAS-значимых однонуклеотидных полиморфных вариантов генов половых гормонов (rs34670419, rs11031005, rs11031002, rs148982377, rs112295236, rs1641549, rs117585797). Проведен анализ ассоциаций полиморфных вариантов с риском развития сочетанных пролиферативных заболеваний матки у пациенток с эндометриозом. Для оценки функциональных эффектов SNP, связанного с формированием сочетанных пролиферативных заболеваний матки у женщин с эндометриозом, применялись онлайн-программы HaploReg и Gtex Portal.

Результаты и обсуждение. Генетический вариант A rs117585797 гена ANO2 является рисковым фактором развития сочетанных пролиферативных заболеваний матки у женщин с эндометриозом ($p = 0,05$, $p_{perm} = 0,05$, OR = 4,29). Согласно полученным *in silico* данным, локус rs117585797, локализованный в интроне гена ANO2, влияет на сходство регуляторного мотива ДНК к факторам транскрипции Cgх и Gsc.

Выводы. Полиморфный локус rs117585797 гена ANO2 связан с высоким риском формирования сочетанных пролиферативных заболеваний матки у пациенток с эндометриозом.

Ключевые слова: эндометриоз, сочетанные пролиферативные заболевания матки, ассоциации, полиморфизм, ANO2, rs117585797


Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ «Изучение генетических факторов репродуктивного здоровья женщин» (МД3284.2022.1.4).

Для цитирования: Головченко ИО, Пономаренко ИВ, Чурносков МИ. Полиморфизм rs117585797 гена ANO2 как генетический маркер высокого риска развития сочетанных пролиферативных заболеваний матки у женщин с эндометриозом. *Медицинский совет*. 2024;18(4):12–18. <https://doi.org/10.21518/ms2024-020>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Polymorphism rs117585797 of the ANO2 gene as a genetic marker of a high risk of developing combined proliferative diseases of the uterus in women with endometriosis

Ilya O. Golovchenko, <https://orcid.org/0000-0002-7155-6255>, ilyagolovchenko1@yandex.ru

Irina V. Ponomarenko , <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>, ponomarenko_i@bsu.edu.ru

Mikhail I. Churnosov, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>, churnosov@bsu.edu.ru

Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Abstract

Introduction. Endometriosis is a common gynecological disease that has important socio-economic significance for both sick women, their families, and society as a whole. It is often combined with other hyperplastic diseases of the uterus.

Aim. To analyze the involvement of GWAS-significant polymorphic loci of sex hormone genes in the development of combined proliferative diseases of the uterus in women with endometriosis.

Materials and methods. The sample for the study included 395 women, including 103 patients with isolated endometriosis and 292 patients with endometriosis in combination with uterine fibroids and/or endometrial hyperplasia. All women underwent molecular genetic testing of seven GWAS-significant single-nucleotide polymorphic variants of sex hormone genes (rs34670419, rs11031005, rs11031002, rs148982377, rs112295236, rs1641549, rs117585797). The analysis of associations of polymorphic variants with the risk of developing combined proliferative diseases of the uterus in patients with endometriosis was carried out. To assess the functional effects of SNP associated with the formation of combined proliferative diseases of the uterus in women with endometriosis, the online programs HaploReg and Gtex Portal were used.

Results and discussion. Genetic variant A rs117585797 of the *ANO2* gene is a risk factor for the development of combined proliferative diseases of the uterus in women with endometriosis ($p = 0.05$, $p_{perm} = 0.05$, OR = 4.29). According to the data obtained *in silico*, the rs117585797 locus localized in the intron of the *ANO2* gene affects the affinity of the regulatory DNA motif to the transcription factors Crx and Gsc.

Conclusions. Polymorphic locus rs117585797 of the *ANO2* gene is associated with a high risk of the formation of combined proliferative diseases of the uterus in patients with endometriosis.

Keywords: endometriosis, combined proliferative diseases of the uterus, associations, polymorphism, *ANO2*, rs117585797

Acknowledgments. The work was conducted with financial support from the Russian Federation President Grant – Studying Genetic Factors Contributing to Women’s Reproductive Health (MD3284.2022.1.4).

For citation: Golovchenko IO, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Polymorphism rs117585797 of the *ANO2* gene as a genetic marker of a high risk of developing combined proliferative diseases of the uterus in women with endometriosis. *Meditinskij Sovet*. 2024;18(4):12–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-020>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз поражает от 10 до 15% женщин репродуктивного возраста [1, 2]. Пик заболеваемости эндометриозом наблюдается в возрастной группе 25–35 лет [3, 4]. Одним из наиболее распространенных осложнений эндометриоза является бесплодие, которое наблюдается у 50% женщин с данным диагнозом [5–7]. Эндометриоз затрагивает все аспекты жизни женщины (физическое, психическое здоровье, сексуальное и социальное благополучие) и значительно снижает качество ее жизни [8, 9]. Кроме того, эндометриоз приводит к значительным экономическим затратам здравоохранения. Согласно метаанализу, проведенному J. Darbà и A. Marsà в США, диапазон ежегодных расходов на лечение женщины с эндометриозом находится в пределах от 4 572 до 14 079 долл. [10]. Обращает на себя внимание факт того, что, несмотря на высокую частоту встречаемости эндометриоза среди женщин, задержка постановки данного диагноза от момента появления клинических симптомов составляет от 4 до 11 лет [11–13]. При выполнении диагностической лапароскопии по поводу хронической тазовой боли эндометриоз обнаруживается у 12–32% женщин [2]. Следует отметить, что наличие эндометриоза у женщины характеризуется двукратным и более увеличением риска развития таких сопутствующих заболеваний, как кисты яичников, воспалительные заболевания органов малого таза, рак яичников и эндометрия [14].

Важно отметить, что нередко гиперпластические заболевания матки, к которым относятся лейомиома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, встречаются совместно [15, 16]. Так, по данным литературы, распространенность сочетания лейомиомы матки и эндометриоза варьирует от 19,6 до 87,1% [17], а гиперплазия эндометрия регистрируется у 73,4% пациенток с лейомиомой матки,

перенесших гистерэктомию [18]. По данным E. Surrey, риск развития лейомиомы матки у женщин с эндометриозом повышен не менее чем в два раза [14]. Коморбидность гиперпластических заболеваний матки может быть связана с общими механизмами развития (гиперэстрогения и др.) [19], а также общими генетическими причинами, лежащими в основе их формирования [20, 21]. Так, менделевский рандомизационный анализ GWAS данных по эндометриозу и лейомиоме матки, выполненный C. Gallagher et al., показал причинно-следственную связь между этими заболеваниями ($\beta = 0,36$, $p = 3,7 \times 10^{-3}$). Также в работе продемонстрированы общие гены (*GREB1*, *FSHB*, *WNT4/CDC42*, *ESR1*), вовлеченные в формирование эндометриоза и лейомиомы матки, и установлен риск развития лейомиомы матки (RR = 2,17) у женщин с эндометриозом [21]. Однако, несмотря на активное исследование генетических детерминант различных пролиферативных заболеваний матки [22–27], данные о генетических факторах, определяющих возникновение сочетанных гиперпластических заболеваний, крайне малочисленны и при этом нередко противоречивы, что определяет важность продолжения исследований, направленных на поиск генетических детерминант, определяющих формирование сочетанного поражения матки.

Целью исследования явилось проведение анализа вовлеченности GWAS-значимых полиморфных локусов генов половых гормонов в развитие сочетанных пролиферативных заболеваний матки у женщин с эндометриозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группу исследования составили 395 женщин, среди которых 103 пациентки с изолированным эндометриозом и 292 пациентки с эндометриозом в сочетании с миомой матки и/или гиперплазией эндометрия.

Выборка для данной работы была сформирована на базе перинатального центра БОКБ Святителя Иоасафа врачами-гинекологами под контролем комиссии по этике НИУ БелГУ. В нее вошли уроженки Центрального Черноземья России русской национальности, давшие согласие на участие в исследовании. Возрастные характеристики пациенток с изолированным эндометриозом и пациенток с эндометриозом в сочетании с миомой матки и/или гиперплазией эндометрия были сопоставимы ($p > 0,05$).

Для генотипирования нами были отобраны семь GWAS-значимых однонуклеотидных полиморфных вариантов генов половых гормонов (rs34670419 *ZKSCAN5* (расположен в области 3'-UTR гена), rs11031005 *FSHB* (26kb 5'), rs11031002 *FSHB* (37kb 5'), rs148982377 *ZNF789* (3'-UTR), rs112295236 *SLC22A10* (интрон), rs1641549 *TP53* (интрон), rs117585797 *ANO2* (интрон)). Отобранные полиморфные локусы генов половых гормонов, согласно данным онлайн-программы HaploReg, демонстрируют значимый регуляторный потенциал и влияют на экспрессию генов [28]. Для генетического исследования была использована ДНК, полученная из образцов крови стандартным (фенольно/хлороформным) методом [29]. Генотипирование семи SNPs было выполнено на амплификаторе Bio-Rad (CFX96) (метод TaqMan зондов) с использованием наборов реагентов (синтезированы ООО «ТестГен», г. Ульяновск). У пациенток с эндометриозом в зависимости от наличия/отсутствия сочетанной патологии было изучено распределение полиморфных локусов генов половых гормонов согласно закону Харди – Вайнберга. Изучение вовлеченности исследуемых полиморфных локусов в формирование сочетанных пролиферативных заболеваний матки у женщин с эндометриозом осуществлялось в программе gPLINK с использованием логистического регрессионного анализа (рассматривались четыре генетические модели: аддитивная, аллельная, рецессивная и доминантная) [30]. При выполнении генетического анализа с помощью адаптивного пермутационного теста осуществлялась коррекция на множественные сравнения (статистически значимый уровень – $p_{perm} < 0,05$), а также при расчетах в качестве ковариат включались такие параметры, как возраст и ИМТ.

Оценка ассоциативных связей полиморфных локусов генов половых гормонов с развитием сочетанных пролиферативных заболеваний матки у пациенток с эндометриозом осуществлялась с использованием общепринятых в генетико-эпидемиологических исследованиях показателей OR (отношение шансов) и его 95% доверительного интервала (95% CI) [29].

Для однонуклеотидных полиморфных вариантов генов половых гормонов, ассоциированных с развитием сочетанных пролиферативных заболеваний матки у пациенток с эндометриозом и сцепленных с ними полиморфизмов, были проанализированы регуляторные эффекты (по данным онлайн-программы HaploReg [28]), связь с экспрессией генов (eQTL-значение) (использовалась программа Gtex Portal¹).

¹ <https://www.gtexportal.org>.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ распределения изучаемых семи GWAS-значимых однонуклеотидных полиморфных вариантов генов половых гормонов в группах пациенток с эндометриозом в зависимости от наличия/отсутствия сочетанной патологии показал, что в группе пациенток с эндометриозом в сочетании с миомой матки и/или гиперплазией эндометрия распределение молекулярно-генетического маркера rs1641549 отклоняется от равновесия Харди – Вайнберга ($p = 0,01$), вследствие чего полиморфный локус rs1641549 из дальнейшего анализа был исключен.

Сравнительный анализ генетических характеристик 2 групп пациенток с эндометриозом в зависимости от наличия/отсутствия сочетанной патологии между собой (табл.) показал, что аллель A rs117585797 гена *ANO2* согласно аддитивной и доминантной моделям является рисковым фактором развития сочетанных пролиферативных заболеваний матки ($p = 0,05$, $p_{perm} = 0,05$, OR = 4,29, 95% CI 1,01–22,52).

Согласно базе данных HaploReg, участок генома, в котором расположен полиморфный локус rs117585797 гена *ANO2*, вовлеченный в формирование сочетанных пролиферативных заболеваний матки у женщин с эндометриозом, является энхансером в культурах клеток производных нейронов, первичных миоэпителиальных клетках молочной железы, органах плода. Также данный регион генома является местом взаимодействия ДНК с факторами транскрипции (TF) Crx и Gsc. Показатели различия в параметрах LOD_{scores} между аллельными вариантами A и C по локусу rs117585797 для TF Crx и Gsc равны -2,1 и 1,6 соответственно. Таким образом, аллель A rs117585797 повышает чувствительность ДНК к транскрипционному фактору Gsc и снижает ее сродство к TF Crx.

Далее нами установлено, что молекулярно-генетический маркер rs117585797, локализованный в интроне гена *ANO2*, находится в неравновесии по сцеплению ($r^2 \geq 0,2$) с 14 SNPs, которые обладают значимыми регуляторными эффектами и могут оказывать эпигенетические влияния. Наиболее выраженное регуляторное значение наблюдается у полиморфного маркера rs7488107, который находится в неравновесии по сцеплению с rs117585797. Данный SNP локализован в области гистонов, маркирующих энхансеры в мышцах, ДНКаз-гиперчувствительном сайте (в 2 тканях) и в регионе 10 регуляторных мотивов. Также значимый регуляторный потенциал проявляет и молекулярно-генетический маркер rs10459135, сцепленный с рассматриваемым полиморфным локусом rs117585797: он расположен в ДНКаз-гиперчувствительном сайте в клетках крови, области 9 регуляторных мотивов ДНК.

Молекулярно-генетический маркер rs117585797 является GWAS-значимым для уровня эстрадиола. В работе K. Ruth et al. показано, что аллель A rs117585797 гена *ANO2* ассоциирован с более высоким уровнем эстрадиола в сыворотке крови женщин ($\beta = 0,87$) [31]. Данный гормон играет важную роль в патофизиологии гиперпластических заболеваний матки [15, 32–34].

● **Таблица.** Характеристика ассоциации GWAS-значимых полиморфных вариантов генов-кандидатов половых гормонов с риском развития сочетанных пролиферативных заболеваний матки у женщин с эндометриозом

● **Table.** Characteristics of the association of GWAS-significant polymorphic variants of sex hormone candidate genes with the risk of developing combined proliferative diseases of the uterus in women with endometriosis

Локус (ген)	Аллели, генотипические классы	Женщины с изолированным эндометриозом (n = 103) % (n)	Женщины с эндометриозом и другими пролиферативными заболеваниями матки (n = 292) % (n)	OR (95% CI)	p
rs148982377 (ZNF789)	T	94,50 (92)	94,39 (538)	0,50 (0,23–1,09)	0,09
	C	5,50 (11)	5,61 (32)	2,01 (0,92–4,33)	
	T/T	88,00 (88)	89,12 (254)	0,90 (0,42–1,94)	0,90
	T/C	12,00 (12)	10,53 (30)	1,16 (0,53–2,48)	0,83
	C/C	0,00 (0)	0,35 (1)	0,01 (0,00–51,68)	1,00
	H ₁ /H ₂ (P _{HWE})	0,12/0,11 (1,00)	0,11/0,11 (0,60)		
	Минорный аллель C (аллельн. мод.)			0,91 (0,44–1,89)	0,80
	T/T vs. T/C C/C vs. (аддитив. мод.)			1,00 (0,45–2,21)	1,00
	T/T vs. T/C + C/C (доминан. мод.)			0,95 (0,42–2,18)	0,91
	T/T + T/C vs. C/C (рецессив. мод.)			0,01 (0,00–*)	1,00
rs34670419 (ZKSCAN5)	G	95,45 (189)	95,61 (545)	0,96 (0,42–2,27)	1,00
	T	4,55 (9)	4,39 (25)	1,04 (0,44–2,38)	
	G/G	90,91 (90)	91,58 (261)	0,92 (0,39–2,22)	1,00
	G/T	9,09 (9)	8,07 (23)	1,04 (0,43–2,45)	1,00
	T/T	0,00 (0)	0,35 (1)	0,01 (0,00–51,20)	1,00
	H ₁ /H ₂ (P _{HWE})	0,09/0,09 (1,00)	0,08/0,08 (0,42)		
	Минорный аллель T (аллельн. мод.)			0,86 (0,37–1,99)	0,72
	G/G vs. G/T vs. T/T (аддитив. мод.)			0,99 (0,38–2,57)	0,99
	G/G vs. G/T + T/T (доминан. мод.)			0,99 (0,38–2,57)	0,99
	G/G + G/T vs. T/T (рецессив. мод.)			*	*
rs11031002 (FSHB)	T	90,31 (177)	90,36 (506)	0,99 (0,56–1,79)	1,00
	A	9,69 (19)	9,64 (54)	1,01 (0,56–1,80)	
	T/T	80,61 (79)	83,92 (261)	0,80 (0,43–1,49)	0,54
	T/A	19,39 (19)	14,79 (46)	1,39 (0,74–2,60)	0,35
	A/A	0,00 (0)	1,29 (4)	0,01 (0,00–4,89)	0,59
	H ₁ /H ₂ (P _{HWE})	0,19/0,18 (0,59)	0,164/0,17 (0,30)		
	Минорный аллель A (аллельн. мод.)			1,09 (0,61–1,94)	0,77
	T/T vs. T/A vs. A/A (аддитив. мод.)			0,99 (0,54–1,84)	0,98
	T/T vs. T/A + A/A (доминан. мод.)			0,89 (0,45–1,74)	0,73
	T/T + T/A vs. A/A (рецессив. мод.)			0,01 (0,00–*)	1,00
rs11031005 (FSHB)	T	90,40 (179)	90,67 (515)	0,97 (0,54–1,75)	1,00
	C	9,60 (19)	9,33 (53)	1,09 (0,57–1,84)	
	T/T	80,81 (80)	82,05 (233)	0,92 (0,50–1,73)	0,90
	T/C	19,19 (19)	17,25 (49)	1,14 (0,61–2,13)	0,79
	C/C	0,00 (0)	0,70 (2)	0,01 (0,00–11,74)	0,98
	H ₁ /H ₂ (P _{HWE})	0,19/0,17 (0,59)	0,17/0,17 (1,00)		

● **Таблица (окончание).** Характеристика ассоциации GWAS-значимых полиморфных вариантов генов-кандидатов половых гормонов с риском развития сочетанных пролиферативных заболеваний матки у женщин с эндометриозом

● **Table (ending).** Characteristics of the association of GWAS-significant polymorphic variants of sex hormone candidate genes with the risk of developing combined proliferative diseases of the uterus in women with endometriosis

Локус (ген)	Аллели, генотипические классы	Женщины с изолированным эндометриозом (n = 103) % (n)	Женщины с эндометриозом и другими пролиферативными заболеваниями матки (n = 292) % (n)	OR (95% CI)	p
rs11031005 (FSHB)	Минорный аллель С (аллельн. мод.)			1,13 (0,64–2,00)	0,67
	T/T vs. T/C vs. C/C (аддитив. мод.)			1,13 (0,60–2,13)	0,71
	T/T vs. T/C + C/C (доминан. мод.)			1,08 (0,56–2,10)	0,81
	T/T + T/C vs. C/C (рецессив. мод.)			0,01 (0,00–*)	1,00
rs112295236 (SLC22A10)	C	92,50 (185)	94,01 (534)	0,79 (0,40–1,55)	0,56
	G	7,50 (15)	5,99 (34)	1,27 (0,65–2,48)	
	C/C	87,00 (87)	88,03 (250)	0,91 (0,44–1,91)	0,93
	C/G	11,00 (11)	11,97 (34)	0,91 (0,41–1,96)	0,94
	G/G	2,00 (2)	0,00 (0)	*	
	H ₁ /H ₂ (P _{HWE})	0,11/0,14 (0,09)	0,12/0,11 (0,61)		
	Минорный аллель G (аллельн. мод.)			0,79 (0,40–1,55)	0,49
	C/C vs. C/G vs. G/G (аддитив. мод.)			0,72 (0,35–1,51)	0,39
	C/C vs. C/G + G/G (доминан. мод.)			0,91 (0,41–2,03)	0,82
	C/C + C/G vs. G/G (рецессив. мод.)			0,01 (0,00–*)	1,00
rs1641549 (TP53)	C	20,41 (40)	22,54 (128)	**	**
	T	79,59 (156)	77,46 (440)	**	**
	C/C	3,06 (3)	8,10 (23)	**	**
	C/T	34,69 (34)	28,87 (82)	**	**
	T/T	62,25 (61)	63,03 (179)	**	**
	H ₁ /H ₂ (P _{HWE})	0,35/0,32 (0,76)	0,29/0,35 (0,01)	**	**
	Минорный аллель T (аллельн. мод.)			**	**
	C/C vs. C/T vs. T/T (аддитив. мод.)			**	**
	C/C vs. C/T + T/T (доминан. мод.)			**	**
C/C + C/T vs. T/T (рецессив. мод.)			**	**	
rs117585797 (ANO2)	C	98,96 (190)	97,35 (551)	2,59 (0,56–16,47)	0,31
	A	1,04 (2)	2,65 (15)	0,39 (0,06–1,79)	
	C/C	97,92 (94)	94,70 (268)	2,63 (0,56–16,96)	0,30
	C/A	2,08 (2)	5,30 (15)	0,38 (0,06–1,78)	0,30
	A/A	0 (0,00%)	0 (0,00%)	*	*
	H ₁ /H ₂ (P _{HWE})	0,02/0,02 (1,00)	0,05/0,05 (1,00)		
	Минорный аллель A (аллельн. мод.)			2,55 (0,55–11,77)	0,21
	C/C vs. C/A vs. A/A (аддитив. мод.)			4,29 (1,01–22,52)	0,05
	C/C vs. C/A + A/A (доминан. мод.)			4,29 (1,01–22,52)	0,05
	C/C + C/A vs. A/A (рецессив. мод.)			*	*

Примечание. OR – показатель отношения шансов, 95 CI – 95%-й доверительный интервал для отношения шансов, p – уровень значимости, H₁ – гетерозиготность наблюдаемая,

H₂ – гетерозиготность ожидаемая, P_{HWE} – уровень значимости отклонения от закономерности Харди – Вайнберга.

* Не определяется. ** Показатели не рассчитывались в связи с тем, что данный локус был исключен из анализа вследствие несоответствия закону Харди – Вайнберга.

Согласно данным литературы, эндометриоз – гормонозависимое заболевание, при котором наблюдается повышенное образование эстрогенов (локальный синтез эстрадиола) и резистентность к прогестерону [1]. Эстрогены влияют на пролиферацию клеток, ангиогенез, развитие воспаления через активацию продукции цитокинов, факторов роста, простагландинов, матриксных металлопротеиназ [35–37]. Эстрогенам отводится ключевая роль в развитии как эндометриоза, так и лейомиомы матки, гиперплазии эндометрия, для которых характерна гиперэстрогения (абсолютная, относительная, локальная) [32–34].

Ген *ANO2* (аноктамин 2), также известный как *TMEM16B* (трансмембранный белок 16B), относится к семейству кальций-активируемых хлоридных каналов (CaCCs). Этот ген является белок-кодирующим и участвует в процессах гомодимеризации белка и внутриклеточной активности CaCCs (по данным GeneCards). Имеются экспериментальные данные об экспрессии гена *ANO2* (вместе с геном *ANO1*, с которым *ANO2* тесно взаимодействует) в ткани

миометрия человека и мыши [38]. Предполагается, что *ANO2/ANO1* функционально связаны с внутриклеточным потоком кальция как через кальциевые каналы клеточной мембраны, так и через внутриклеточное высвобождение из саркоплазматического ретикула [38].

Выводы

Генетический вариант A rs117585797 гена *ANO2* является рискованным фактором развития сочетанных пролиферативных заболеваний матки у женщин с эндометриозом. Молекулярно-генетический маркер rs117585797 обладает выраженным регуляторным потенциалом и находится в неравновесии по сцеплению ($r^2 \geq 0,2$) с 14 SNPs, которые также характеризуются значимым регуляторным влиянием.

Поступила / Received 09.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 30.01.2024
Принята в печать / Accepted 30.01.2024



Список литературы / References

- Адамян ЛВ, Андреева ЕН. Эндометриоз и его глобальное влияние на организм женщины. *Проблемы репродукции*. 2022;28(1):54–64. <https://doi.org/10.17116/repro20222801154>.
Adamyany LV, Andreeva EN. Endometriosis and its global impact on a woman's body. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(1):54–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20222801154>.
- Smolarz B, Szytło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10554. <https://doi.org/10.3390/ijms221910554>.
- Coccia ME, Nardone L, Rizzello F. Endometriosis and Infertility: A Long-Life Approach to Preserve Reproductive Integrity. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(10):6162. <http://doi.org/10.3390/ijerph19106162>.
- Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1244–1256. <http://doi.org/10.1056/NEJMr1810764>.
- Bonavina G, Taylor HS. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1020827. <http://doi.org/10.3389/fendo.2022.1020827>.
- Радзинский ВЕ, Алтухова ОБ. Молекулярно-генетические детерминанты бесплодия при генитальном эндометриозе. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2018;4(3):28–37. <http://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3>.
- Radzinsky VE, Altuchova OB. Molecular-genetic determinants of infertility in genital endometriosis. *Research Results in Biomedicine*. 2018;4(3):28–37. (In Russ.) <http://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3>.
- Головченко ИО, Пономаренко ИВ, Чурносоев МИ. Современные данные об этиопатогенезе и факторах риска развития эндометриоза. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(5):41–48. <https://doi.org/10.17116/rosakush20212105141>.
- Golovchenko IO, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Modern view on the etiology-pathogenesis and risk factors of endometriosis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;21(5):41–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20212105141>.
- Missmer SA, Tu FF, Agarwal SK, Chapron C, Soliman AM, Chiuve S et al. Impact of Endometriosis on Life-Course Potential: A Narrative Review. *Int J Gen Med*. 2021;14:9–25. <http://doi.org/10.2147/IJGM.S261139>.
- Troia L, Luisi S. Sexual function and quality of life in women with endometriosis. *Minerva Obstet Gynecol*. 2022;74(3):203–221. <http://doi.org/10.23736/S2724-606X.22.05033-3>.
- Darbà J, Marsà A. Economic Implications of Endometriosis: A Review. *Pharmacoeconomics*. 2022;40(12):1143–1158. <http://doi.org/10.1007/s40273-022-01211-0>.
- Staal AH, van der Zanden M, Nap AW. Diagnostic Delay of Endometriosis in the Netherlands. *Gynecol Obstet Invest*. 2016;81(4):321–324. <http://doi.org/10.1159/000441911>.
- Soliman AM, Fuldeore M, Snabes MC. Factors Associated with Time to Endometriosis Diagnosis in the United States. *J Womens Health (Larchmt)*. 2017;26(7):788–797. <http://doi.org/10.1089/jwh.2016.6003>.
- Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(4):354.e1–354.e12. <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.039>.
- Surrey ES, Soliman AM, Johnson SJ, Davis M, Castelli-Haley J, Snabes MC. Risk of Developing Comorbidities Among Women with Endometriosis: A Retrospective Matched Cohort Study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(9):1114–1123. <http://doi.org/10.1089/jwh.2017.6432>.
- Адамян ЛВ (ред.). *Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). Проект клинических рекомендаций по ведению больных*. М.: Изд-во Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова; 2015. 92 с.
- Шукина НА, Буянова СН, Бабунашвили ЕЛ, Тихомирова ЕВ, Земскова НЮ, Глебов ТА. Современные подходы к медикаментозному лечению пациенток с сочетанными пролиферативными заболеваниями матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(6):102–108. <https://doi.org/10.17116/rosakush202222061102>.
- Schukina NA, Buyanova SN, Babunashvili EL, Tikhomirova EV, Zemskova NYu, Glebov TA. Current approaches to drug therapy in patients with concomitant proliferative uterine diseases. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2022;22(6):102–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush202222061102>.
- Uimari O, Nazri H, Tapmeier T. Endometriosis and Uterine Fibroids (Leiomyomata): Comorbidity, Risks and Implications. *Front Reprod Health*. 2021;3:750018. <http://doi.org/10.3389/frph.2021.750018>.
- Geethamala K, Murthy VS, Vani BR, Rao S. Uterine Leiomyomas: An ENIGMA. *J Midlife Health*. 2016;7(1):22–27. <http://doi.org/10.4103/0976-7800.179170>.
- Lin KY, Yang CY, Lam A, Chang CY, Lin WC. Uterine leiomyoma is associated with the risk of developing endometriosis: A nationwide cohort study involving 156,195 women. *PLoS ONE*. 2021;16(8):e0256772. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0256772>.
- Masuda T, Low SK, Akiyama M, Hirata M, Ueda Y, Matsuda K et al. GWAS of five gynecologic diseases and cross-trait analysis in Japanese. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(1):95–107. <http://doi.org/10.1038/s41431-019-0495-1>.
- Gallagher CS, Mäkinen N, Harris HR, Rahmioglu N, Uimari O, Cook JP et al. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis. *Nat Commun*. 2019;10(1):4857. <http://doi.org/10.1038/s41467-019-12536-4>.
- Dvornyk V. Integrated in-depth bioinformatic analysis suggests *RELCH/KIAA1468*, *LINC02341*, and *AKAP11* as candidate genes for ages at menarche and menopause. *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(3):220–231. <http://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-3-0-2>.
- Головченко ИО. Генетические детерминанты уровня половых гормонов у больных эндометриозом. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2023;9(1):5–21. <http://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1>.
- Golovchenko IO. Genetic determinants of sex hormone levels in endometriosis patients. *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(1):5–21. (In Russ.) <http://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1>.

24. Демакова НА. Молекулярно-генетические характеристики пациенток с гиперплазией и полипами эндометрия. *Научный результат. Медицина и фармация*. 2018;4(2):26–39. <http://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4>. Demakova NA. Molecular and genetic characteristics of patients with hyperplasia and endometrial polyps. *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2018;4(2):26–39. (In Russ.) <http://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4>.
25. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, Verzilina I, Sorokina I, Yermachenko A et al. Candidate Genes for Age at Menarche Are Associated With Uterine Leiomyoma. *Front Genet*. 2021;11:512940. <http://doi.org/10.3389/fgene.2020.512940>.
26. Головченко ИО, Пономаренко ИВ, Чурносов МИ. Генетические факторы развития эндометриоза (данные полногеномных исследований). *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(3):30–36. <https://doi.org/10.17116/rosakush20222203130>. Golovchenko IO, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Genetic factors of endometriosis development (Data from full genome studies). *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2022;22(3):30–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20222203130>.
27. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносов МИ. Ассоциация полиморфизма *ESR2* rs4986938 с развитием гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2019;4(4):66–72. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Association of *ESR2* rs4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;4(4):66–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>.
28. Ward LD, 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://doi.org/10.1093/nar/gkv1340>.
29. Москаленко МИ, Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносов МИ. Полиморфный локус rs652438 гена MMP12 ассоциирован с развитием артериальной гипертензии у женщин. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(1):60–65. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-1-60-65>. Moskalenko MI, Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic locus rs652438 of the MMP12 gene is associated with the development of hypertension in women. *Arterial Hypertension (Russian Federation)*. 2019;25(1):60–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-1-60-65>.
30. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MA, Bender D et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet*. 2007;81(3):559–575. <http://doi.org/10.1086/519795>.
31. Ruth KS, Campbell PJ, Chew S, Lim EM, Hadlow N, Stuckey BG et al. Genome-wide association study with 1000 genomes imputation identifies signals for nine sex hormone-related phenotypes. *Eur J Hum Genet*. 2016;24:284–290. <http://doi.org/10.1038/ejhg.2015.102>.
32. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносов МИ. Молекулярные механизмы и факторы риска развития эндометриоза. *Акушерство и гинекология*. 2019;3(3):26–31. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.3.26-31>. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Molecular mechanisms of and risk factors for endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;3(3):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.3.26-31>.
33. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносов МИ. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, факторы риска, полиморфизм генов – кандидатов. *Акушерство и гинекология*. 2019;1(1):13–18. <http://doi.org/10.18565/aig.2019.1.13-18>. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Endometrial hyperplastic processes: etiopathogenesis, risk factors, polymorphism of candidate genes. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;1(1):13–18. (In Russ.) <http://doi.org/10.18565/aig.2019.1.13-18>.
34. Пономаренко ИВ, Чурносов МИ. Современные представления об этиопатогенезе и факторах риска лейомиомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2018;8(8):27–32. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.27-32>. Ponomarenko IV, Churnosov MI. Current views on the etiopathogenesis and risk factors of uterine leiomyoma. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;8(8):27–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.27-32>.
35. Klemmt PAB, Starzinski-Powitz A. Molecular and Cellular Pathogenesis of Endometriosis. *Curr Womens Health Rev*. 2018;14(2):106–116. <https://doi.org/10.2174/1573404813666170306163448>.
36. Patel BG, Lenk EE, Lebovic DI, Shu Y, Yu J, Taylor RN. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;50:50–60. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.006>.
37. Liang Y, Xie H, Wu J, Liu D, Yao S. Villainous role of estrogen in macrophage-nerve interaction in endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):122. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0441-z>.
38. Bernstein K, Vink JY, Fu XW, Fu XW, Wakita H, Danielsson J et al. Calcium-activated chloride channels anoctamin 1 and 2 promote murine uterine smooth muscle contractility. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211:688.e1-688.e10. <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.06.018>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.И. Чурносов
 Написание текста – И.О. Головченко, И.В. Пономаренко
 Обзор литературы – И.О. Головченко, И.В. Пономаренко
 Анализ материала – И.О. Головченко, И.В. Пономаренко
 Редактирование – М.И. Чурносов

Contribution of authors:

Concept of the article – Mikhail I. Churnosov
 Text development – Ilya O. Golovchenko, Irina V. Ponomarenko
 Literature review – Ilya O. Golovchenko, Irina V. Ponomarenko
 Material analysis – Irina V. Ponomarenko
 Editing – Mikhail I. Churnosov

Информация об авторах:

Головченко Илья Олегович, аспирант кафедры медико-биологических дисциплин Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; ilyagolovchenko1@yandex.ru
Пономаренко Ирина Васильевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры медико-биологических дисциплин Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; ponomarenko_i@bsu.edu.ru
Чурносов Михаил Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; churnosov@bsu.edu.ru

Information about the authors:

Ilya O. Golovchenko, Postgraduate Student, Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; ilyagolovchenko1@yandex.ru
Irina V. Ponomarenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; ponomarenko_i@bsu.edu.ru
Mikhail I. Churnosov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>; churnosov@bsu.edu.ru