

# Полиморфизм гена *UGT2B4* как фактор развития эндометриоза

И.В.Пономаренко<sup>1</sup>, А.В.Полоников<sup>2</sup>, И.Н.Верзилина<sup>1</sup>, И.Н.Сорокина<sup>1</sup>, В.С.Орлова<sup>1</sup>, М.И.Чурносков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Белгородский государственный национальный исследовательский университет,  
Белгород, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

**Цель.** Изучить ассоциации полиморфизма rs2013573 и rs13111134 гена *UGT2B4* с развитием эндометриоза.

**Материалы и методы.** Работа выполнена в дизайне «больные–контроль». В исследование включены 1376 женщин: 395 пациенток с эндометриозом и 981 человек контрольной группы. Проведено генотипирование полиморфизма rs2013573 и rs13111134 гена *UGT2B4* и изучены его ассоциации с развитием эндометриоза.

**Результаты.** Установлено, что факторами риска развития эндометриоза являются генотип G/G (OR = 1,31) и аллель G (OR = 1,29) полиморфизма rs2013573. Протективное значение для развития заболевания имеют аллель A rs2013573 (аддитивная и доминантная модели OR = 0,74–0,77) и гаплотип AA полиморфных локусов rs2013573-rs13111134 гена *UGT2B4* (OR = 0,77). Эти полиморфные локусы имеют выраженный регуляторный потенциал (расположены в регионе модифицированных гистонов, маркирующих «активные» энхансеры и промоторы в клетках печени, и влияют на аффинность регуляторных мотивов ДНК к 8 транскрипционным факторам), значимое влияние на экспрессию генов (*UGT2B4* и *UGT2A3P7*) и сцеплены с полиморфизмами, обуславливающими замену аминокислот (Asp458Glu, Arg459Gly) в полипептиде *UGT2B4* и появление стоп-кодона в гене *UGT2B4*.

**Заключение.** Полиморфизм rs2013573 и rs13111134 гена *UGT2B4* ассоциирован с развитием эндометриоза.

**Ключевые слова:** полиморфизм, эндометриоз

**Для цитирования:** Пономаренко И.В., Полоников А.В., Верзилина И.Н., Сорокина И.Н., Орлова В.С., Чурносков М.И. Полиморфизм гена *UGT2B4* как фактор развития эндометриоза. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18(3): 15–20. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-15-20

## The *UGT2B4* gene polymorphism as a factor of developing endometriosis

I.V.Ponomarenko<sup>1</sup>, A.V.Polonikov<sup>2</sup>, I.N.Verziliina<sup>1</sup>, I.N.Sorokina<sup>1</sup>, V.S.Orlova<sup>1</sup>, M.I.Churnosov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation;

<sup>2</sup>Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

**The objective** of the work was to study associations between rs2013573 and rs13111134 polymorphisms in the *UGT2B4* gene and the development of endometriosis.

**Materials and methods.** The work had a «case-control» design. The study included 1376 women: 395 patients with endometriosis and 981 women in the control group. Genotyping of rs2013573 and rs13111134 polymorphisms in the *UGT2B4* gene was performed and its associations with the development of endometriosis were studied.

**Results.** As has been found, risk factors for the development of endometriosis are the G/G genotype (OR = 1.31) and G allele (OR = 1.29) of rs2013573 polymorphism. The allele A rs2013573 (additive and dominant models, OR = 0.74–0.77) and the AA haplotype at polymorphic loci rs2013573-rs13111134 of the *UGT2B4* gene (OR = 0.77) have a protective significance for the development of disease. These polymorphic loci possess a marked regulatory potential (are located in the modified histone regions that mark «active» enhancers and promoters in liver cells, and have an impact on the affinity of DNA regulatory motifs for 8 transcription factors), have a significant effect on gene expression (*UGT2B4* and *UGT2A3P7*) and are linked to polymorphisms conditioning the change of amino acids (Asp458Glu, Arg459Gly) in the *UGT2B4* polypeptide and the appearance of a stop codon in the *UGT2B4* gene.

**Conclusion.** Polymorphism rs2013573 and rs13111134 in the *UGT2B4* gene is associated with the development of endometriosis.

**Key words:** polymorphism, endometriosis

**For citation:** Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Verziliina I.N., Sorokina I.N., Orlova V.S., Churnosov M.I. The *UGT2B4* gene polymorphism as a factor of developing endometriosis. Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2019; 18(3): 15–20. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-15-20

### Для корреспонденции:

Пономаренко Ирина Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета

Адрес: 308015, Белгород, ул. Победы, 85

Телефон: (4722) 30-1383

E-mail: ponomarenko\_i@bsu.edu.ru

Статья поступила 08.02.2019 г., принята к печати 13.06.2019 г.

### For correspondence:

Irina V. Ponomarenko, MD, PhD, associate professor at the department of medico-biological disciplines, Institute of Medicine, Belgorod State National Research University

Address: 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russian Federation

Phone: (4722) 30-1383

E-mail: ponomarenko\_i@bsu.edu.ru

The article was received 08.02.2019, accepted for publication 13.06.2019

**Э**ндометриоз – это процесс, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию [1, 2].

Заболевание встречается у 10% женщин репродуктивного возраста. Среди подростков с тазовыми болями его частота составляет 50% [3]. Эндометриоз является одной из основных причин бесплодия и диагностируется у 25–40% бесплодных женщин. Согласно данным литературы, в США общие экономические затраты на лечение женщин с эндометриозом составляют 22 млрд долларов в год [4].

Эндометриоз является гормонально-зависимым заболеванием, в развитии которого важное значение отводится эстрогенам [2, 5]. Повышенная продукция эстрогенов в эндометриодных очагах стимулирует клеточную пролиферацию, а также активирует киназные сигнальные пути, приводящие к подавлению апоптоза [6, 7]. Известная к настоящему времени генная сеть эндометриоза включает гены гормонов и их рецепторов, супрессоров опухолей, цитокинов и их рецепторов, эмбрионального развития и пролиферации клеток, регуляторных микроРНК и др., вовлеченные в более 30 метаболических путей [8, 9].

**Цель** – изучить ассоциации полиморфных локусов rs2013573 и rs13111134 гена *UGT2B4* с развитием эндометриоза.

### Пациенты и методы

Работа выполнена в дизайне «пациент–контроль». В исследование включены 1376 женщин: 395 пациенток с гистологически верифицированным эндометриозом яичников (эндометриодные кисты) и 981 человек контрольной группы. Формирование исследуемых выборок проводилось на базе перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа с 2008 по 2013 г. Формирование контрольной выборки осуществлялось при профилактических осмотрах (диспансеризации). При формировании групп больных и контроля учитывались национальность и место рождения женщин: в них включались индивидуумы русской национальности, являющиеся уроженками Центрального Черноземья России и не состоящие в родстве между собой [10]. Средний возраст больных ( $39,75 \pm 9,01$  лет) и группы контроля ( $40,73 \pm 8,60$  лет) был сопоставим (по U-критерию Манна–Уитни  $p > 0,05$ ). Исследование проводилось под контролем этического комитета медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета. У всех женщин предварительно было получено информированное согласие на проведение данного исследования.

Всем больным с эндометриозом и пациенткам контрольной группы проводилось типирование полиморфных локусов rs2013573 и rs13111134 гена *UGT2B4*. Выбор этих полиморфных локусов для исследования осуществлен с учетом критериев, изложенных в работе и обусловлен их значимым регуляторным потенциалом и влиянием на экспрессию генов (согласно базы данных HaploReg (v.4.1.) (<http://compbio.mit.edu/HaploReg>) [11].

Генотипирование изучаемых полиморфных локусов проводилось на амплификаторе CFX-96 Real-Time System (Bio-Rad) с помощью полимеразной цепной реакции методом TaqMan зондов с использованием соответствующих олигонуклеотидных праймеров и зондов.

Сравнение частот аллелей и генотипов между больными и контролем производили в таблицах сопряженности  $2 \times 2$  с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность. Расчеты проводились в программе «STATISTICA for Windows 6.0». Изучение ассоциаций полиморфных локусов (рассматривались аддитивная, доминантная и рецессивная генетические модели) и их гаплотипов с развитием эндометриоза проводилось с помощью логистического регрессионного анализа. Выполнена коррекция на множественные сравнения с помощью адаптивного пермутационного теста ( $p_{perm}$ ). Статистически значимым считали уровень  $p_{perm} < 0,05$ . Расчеты осуществлялись в программе PLINK v. 2.050 (<http://zzz.bwh.harvard.edu/plink/>).

Изучена связь рассматриваемых полиморфных локусов и сцепленных с ними полиморфных локусов с изменениями в кодируемом полипептиде, оценен их регуляторный потенциал и влияние на экспрессию генов. Определение полиморфных локусов, находящихся в неравновесии по сцеплению с изучаемыми полиморфизмами, проводилось с использованием онлайн-сервиса HaploReg (v4.1) с использованием данных по европейской популяции проекта «1000 геномов».

Выявление полиморфных локусов, приводящих к аминокислотным заменам в кодируемом белке, и оценка их предикторного потенциала проводились с помощью программного обеспечения SIFT (Sorting Tolerant From Intolerant) (<http://sift.jcvi.org/>).

Регуляторный потенциал полиморфных локусов изучали с помощью онлайн-программы HaploReg (v4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>). Связь полиморфного локуса (референсного и альтернативного аллелей) с афинностью мотива ДНК к транскрипционным факторам оценивалась по методике, изложенной ранее [12, 13].

Ассоциации полиморфных локусов с экспрессией генов (cis-eQTL) изучались с использованием данных проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) (<http://www.gtexportal.org/>). В работу включались данные с  $p < 8 \times 10^{-5}$ ,  $p_{FDR} \leq 0,05$ . Оценка связи аллельных вариантов рассматриваемых полиморфных локусов с уровнем транскрипции генов проводилось по ранее представленной методике [14].

### Результаты исследования и их обсуждение

Распределение генотипов по полиморфным локусам rs2013573 и rs13111134 гена *UGT2B4* среди больных эндометриозом и в контрольной группе соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга ( $p > 0,05$ ). При сравнительном изучении частот аллелей и генотипов полиморфных локусов гена *UGT2B4* у больных и в контроле (таблица) установлено, что среди больных эндометриозом частота генотипа G/G и аллеля G полиморфизма rs2013573 достоверно выше (в 1,09 раза) по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,04$  и  $p = 0,03$  соответственно). Итак, генотип G/G и аллель G полиморфизма rs2013573 являются фактора-

Таблица. Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфных локусов гена *UGT2B4* у больных эндометриозом и в контрольной группе  
 Table. Comparative analysis of allele and genotype frequency at polymorphic loci of the *UGT2B4* gene in patients with endometriosis and in the controls group

Локусы / Loci	Аллели, генотипы / Alleles, genotypes	Больные (n = 395), абс. (%) / Cases (n = 395), abs. (%)	Контроль (n = 981), абс. (%) / Controls (n = 981), abs. (%)	OR (95% CI)	p	
rs2013573	G	<b>666 (84,30)</b>	<b>1582 (80,63)</b>	<b>1,29 (1,03–1,62)</b>	<b>0,03</b>	
	A	<b>124 (15,70)</b>	<b>380 (19,37)</b>	<b>0,77 (0,61–0,97)</b>		
	G/G	<b>277 (70,13)</b>	<b>629 (64,12)</b>	<b>1,31 (1,01–1,70)</b>		<b>0,04</b>
	G/A	112 (28,35)	324 (33,03)	0,80 (0,61–1,04)		0,10
	A/A	6 (1,52)	28 (2,85)	0,52 (0,19–1,34)		0,21
	G/G vs. G/A vs. A/A (аддитивная модель) / (additive model)			<b>0,77 (0,60–0,97)</b>		<b>0,03</b>
	G/G vs. G/A + A/A (доминантная модель) / (dominant model)			<b>0,74 (0,57–0,96)</b>		<b>0,02</b>
	G/G + G/A vs. A/A (рецессивная модель) / (recessive model)			0,82 (0,35–1,95)		0,65
rs13111134	G	623 (79,06)	1501 (76,82)	1,14 (0,92–1,40)	0,22	
	A	165 (20,94)	453 (23,18)	0,87 (0,71–1,08)		
	G/G	245 (62,18)	564 (57,73)	1,20 (0,94–1,54)		0,14
	G/A	133 (33,76)	372 (38,08)	0,83 (0,64–1,07)		0,15
	A/A	16 (4,06)	41 (4,19)	0,96 (0,51–1,80)		1,00
	G/G vs. G/A vs. A/A (аддитивная модель) / (additive model)			0,84 (0,68–1,04)		0,11
	G/G vs. G/A + A/A (доминантная модель) / (dominant model)			0,78 (0,61–1,01)		0,06
	G/G + G/A vs. A/A (рецессивная модель) / (recessive model)			1,04 (0,57–1,90)		0,89

OR – показатель отношения шансов, 95% CI – его 95%-й доверительный интервал, p – уровень значимости, жирным выделены значимые различия.

Установлены ассоциации полиморфизма rs2013573 с развитием эндометриоза.

OR – odds ratio values, 95% CI – its 95% confidence interval, p – significance level, significant differences are given in bold type.

Associations between rs2013573 polymorphism and the development of endometriosis have been found.

ми риска развития заболевания (OR = 1,31; 95% CI 1,01–1,70 и OR = 1,29; 95% CI 1,03–1,62 соответственно). Выявлена ассоциация аллеля A rs2013573 гена *UGT2B4* с развитием эндометриоза в рамках аддитивной ( $p = 0,03$ ,  $p_{perm} = 0,03$ ) и доминантной ( $p = 0,02$ ,  $p_{perm} = 0,03$ ) моделей взаимодействия аллелей. Этот аллель имеет протективное значение при формировании заболевания (OR = 0,74–0,77).

Обнаружено, что гаплотип AA полиморфных локусов rs2013573-rs13111134 гена *UGT2B4* (эти полиморфные локусы находятся на расстоянии 0,33 kb и сцеплены между собой, сила сцепления составляет  $r^2 = 0,69$ , LD = 1,00) среди больных (16,16%) встречается реже (в 1,16 раза), чем в контрольной группе (18,77%,  $p = 0,03$ ,  $p_{perm} = 0,05$ ). Таким образом, гаплотип AA полиморфных локусов rs2013573-rs13111134 гена *UGT2B4* является протективным фактором развития эндометриоза (OR = 0,77).

Материалы, представленные в базе данных NaploReg (v4.1), свидетельствуют о важном регуляторном потенциале полиморфных локусов rs2013573 и rs13111134 гена *UGT2B4*, ассоциированных с развитием эндометриоза в исследуемой выборке женщин. Выявлено, что эти полиморфизмы расположены в регионе гистонов, маркирующих энхансеры (модифицированный гистон H3K4me1) и промоторы (H3K4me3) в клетках печени и в том числе «активные» энхансеры (H3K27ac) и промоторы (H3K9ac). Также установлено, что полиморфизм rs2013573 находится в регионе регуляторных мотивов ДНК, являющихся сайтами связывания с транскрипционными факторами Irf\_known1, Irf\_known9, Pax-4\_3, STAT\_disc7. При этом аллель G, являющийся «рисковым» для развития эндометриоза, повышает аффинность к транскрипционным факторам Pax-4\_3 (различие между LOD scores аллелей A (alt) и G (ref) составляет -10,9) и STAT\_disc7 (различие между LOD scores аллелей A (alt) и G (ref) составляет -11,2) и снижает аффинность к факторам транскрипции

Irf\_known1 (различие между LOD scores аллелей A (alt) и G (ref) составляет 2,5) и Irf\_known9 (различие между LOD scores аллелей A (alt) и G (ref) составляет 0,4). Кроме этого показано, что полиморфизм rs13111134 расположен в регионе регуляторных мотивов ДНК, являющихся сайтами связывания с 4 факторами транскрипции – AP-1\_disc7, ATF3\_known3, SIX5\_disc2, Znf143\_disc1. Следует отметить, что аллель A, входящий в состав «протективного» гаплотипа, повышает аффинность ко всем рассматриваемым транскрипционным факторам: AP-1\_disc7 (разница между LOD scores аллелей A (alt) и G (ref) составляет 1,6), ATF3\_known3 (разница между LOD scores аллелей A (alt) и G (ref) составляет 11,9), SIX5\_disc2 (разница между LOD scores аллелей A (alt) и G (ref) составляет 7,7), Znf143\_disc1 (разница между LOD scores аллелей A (alt) и G (ref) составляет 6,6).

Итак, полиморфные локусы rs2013573 и rs13111134 гена *UGT2B4* характеризуются выраженными эпигенетическими эффектами – изменяют аффинность регуляторных мотивов ДНК к 8 транскрипционным факторам и находятся в регионе модифицированных гистонов, маркирующих «активные» энхансеры и промоторы в гепатоцитах, что может лежать в основе выявленных нами ассоциаций этих полиморфизмов с развитием эндометриоза. Полученные в данной работе результаты согласуются с литературными материалами по этому вопросу. Так, по данным Л.В.Адамян и др., факторы транскрипции семейства STAT играют ключевую роль (трансдукторы сигналов и активаторы транскрипции) в сигнальных путях развития эндометриоза [7]. Они реализуют свои эффекты через активацию транскрипции генов-мишеней, которые повышают пролиферацию (циклин D1 и c-Myc), ангиогенез (VEGF, ADM и ANGPTL4), инвазивность (FGA, FGB, CTSS и SERPINE2) и подавляют апоптоз (Bcl-XL, Bcl-2, Mcl-1 и сурвивин). Транскрипционный фактор Znf143 (STAF) является членом семейства «цинковых пальцев»

(<http://www.genecards.org/>). Факторы транскрипции этого семейства, являясь регуляторами экспрессии генов, играют важную роль в процессах клеточной пролиферации и дифференцировки, эмбриональном развитии, онкогенезе. Следует отметить, что в полногеномном исследовании (GWAS) В. Borghese et al. выявлены ассоциации с развитием эндометриозом четырех полиморфных локусов одного из генов семейства «цинковых пальцев» – *ZNF366* [15].

С использованием онлайн-программы GTExportal (содержит данные об экспрессии генов в 48 различных органах и тканях) *in silico* выявлены ассоциации полиморфизма rs2013573 с уровнем экспрессии гена *UGT2B4* в легких (коэффициент линейной регрессии для аллеля А равен  $\beta = 0,40$ ,  $p = 0,000032$ ,  $p_{FDR} \leq 0,05$ ), а полиморфного локуса rs13111134 – с транскрипцией генов *UGT2B4* в легких (коэффициент линейной регрессии для аллеля А равен  $\beta = 0,38$ ,  $p = 0,000011$ ,  $p_{FDR} \leq 0,05$ ) и *UGT2A3P7* в сердце ( $\beta = 0,39$ ,  $p = 3,3 \cdot 10^{-6}$ ,  $p_{FDR} \leq 0,05$ ). Итак, аллели А полиморфных локусов rs2013573 и rs13111134 (имеют протективное значение для развития эндометриоза в составе гаплотипа) связаны с повышенной экспрессией генов *UGT2B4* и *UGT2A3P7*. Следует отметить, что с рассматриваемыми нами полиморфизмами rs13111134 и rs2013573 гена *UGT2B4* находятся в неравновесии по сцеплению ( $r^2 \geq 0,8$ ) 11 полиморфных локусов, также ассоциированных с уровнем транскрипции генов *UGT2B4* и *UGT2A3P7* в легких и сердце ( $p < 8 \times 10^{-5}$ ,  $p_{FDR} \leq 0,05$ ).

С помощью онлайн-программы HaploReg (v4.1) установлено, что с rs2013573 и rs13111134 гена *UGT2B4* находятся в неравновесии по сцеплению полиморфные локусы rs13119049 ( $r^2 = 0,56$ , LD = 0,78 и  $r^2 = 0,63$ , LD = 1,00 соответственно) и rs13142440 ( $r^2 = 0,63$ , LD = 1,00 и  $r^2 = 0,56$ , LD = 0,78 соответственно), связанные с несинонимичными заменами и нонсенс-мутацией. Так, полиморфизм rs13119049 приводит к замене аминокислоты Asp458Glu в полипептиде *UGT2B4*. Эта аминокислотная замена, согласно базе данных SIFT, имеет предикторное значение «DELETTERIOUS» с SIFT Score = 0,02, что значительно меньше порогового значения SIFT Score  $\leq 0,05$ . Полиморфный локус rs13142440 обуславливает аминокислотную замену Arg459Gly в белке *UGT2B4* (предикторное значение «DELETTERIOUS» с SIFT Score = 0,02) или появление стоп-кодона в гене *UGT2B4*.

Нами впервые выявлены ассоциации полиморфных локусов rs2013573 и rs13111134 гена *UGT2B4* с развитием эндометриоза. В предыдущих исследованиях показаны связи rs2013573 с возрастом менархе [16], а rs13111134 – с возрастом менархе [16] и уровнем дегидроэпиандростерона [17]. Ген *UGT2B4* (*UDP Glucuronosyltransferase Family 2 Member B4*) экспрессируется в основном в печени (<https://gtexportal.org/home/gene/UGT2B4>) и кодирует фермент семейства УДФ-глюкуронозилтрансфераз, который участвует в процессах образования конъюгатов (глюкуронирования) ксенобиотиков, половых гормонов и др. с молекулами глюкуроновой кислоты, обеспечивая их инактивацию (<http://www.genecards.org/>). Нарушения метаболизма половых гормонов, а также процессов детоксикации ксенобиотиков, связанные с полиморфизмами rs13111134 и rs2013573 гена *UGT2B4*,

могут иметь значимую роль в формировании предрасположенности к развитию эндометриоза. Согласно данным базы GeneCards: The Human Gene Database (<http://www.genecards.org/>), ген *UGT2A3P7* (*UDP Glucuronosyltransferase Family 2 Member A3 Pseudogene 7*), с экспрессией которого ассоциирован рассматриваемый нами полиморфизм rs13111134, относится к псевдогенам и связан с классом длинных некодирующих РНК (lncRNAs). Эти РНК обладают множеством биологических эффектов: влияют на модификацию гистонов, метилирование ДНК, регулируют ремоделирование хроматина, взаимодействуют с регионами энхансеров и факторами транскрипции, участвуют в посттранскрипционной регуляции. Наши результаты дополняют полученные ранее данные о вовлеченности в формирование пролиферативных заболеваний матки у женщин Центрального Черноземья России полиморфизма ряда генов-кандидатов (матриксные металлопротеиназы, цитокины и др.) [18–20].

## Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о значимых ассоциациях полиморфных локусов rs2013573 и rs13111134 гена *UGT2B4* с развитием эндометриоза. Факторами риска развития заболевания являются генотип G/G (OR = 1,31) и аллель G (OR = 1,29) полиморфизма rs2013573. Протективное значение для развития заболевания имеют аллель А rs2013573 (аддитивная и доминантная модели OR = 0,74–0,77) и гаплотип AA полиморфных локусов rs2013573-rs13111134 гена *UGT2B4* (OR = 0,77). Эти полиморфные локусы имеют выраженный регуляторный потенциал, оказывают значимое влияние на экспрессию генов (*UGT2B4* и *UGT2A3P7*) и сцеплены с полиморфизмами, обуславливающими замену аминокислот (Asp458Glu, Arg459Gly) в полипептиде *UGT2B4* и появление стоп-кодона в гене *UGT2B4*.

## Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

## Financial support

No financial support has been provided for this work.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Conflict of interests

The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература

1. Адамян ЛВ, ред. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация: федеральные клинические рекомендации по ведению больных. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Аполихина ИА, Беженарь ВФ, Геворкян МА, Гус АИ и др. М.: Изд-во Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова, 2013.
2. Ярмолинская МИ, Айламазян ЭК. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор, 2017.
3. Anglesio MS, Papadopoulos N, Ayhan A, Nazeran TM, Noë M, Horlings HM, et al. Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer. The New England journal of medicine. 2017;376(19):1835-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1614814

4. Soliman AM, Yang H, Du EX, Kelley C, Winkel C. The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review. *Human Reproduction*. 2016;31(4):712-22. DOI: 10.1093/humrep/dev335
5. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносоев МИ. Молекулярные механизмы и факторы риска развития эндометриоза. *Акушерство и гинекология*. 2019; 3:26-31. DOI: 10.18565/aig.2019.3.26-31
6. Андреев АЕ, Клейменова ТС, Дробинцева АО, Полякова ВО, Кветной ИМ. Сигнальные молекулы, вовлеченные в образование новых нервных окончаний при эндометриозе (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2019;5(1):94-107. DOI: 10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-7
7. Адамян ЛВ, Осипова АА, Азнаурова ЯБ, Сонова ММ, Петров ИВ, Сунцова МВ, и др. Анализ экспрессии генов и активации сигнальных путей в эутопическом и эктопическом эндометрии пациенток с наружным генитальным эндометриозом. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(1): 6-10. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-1-6-10
8. Баранов ВС. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009.
9. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Верзилина ИН, Чурносоев МИ. Молекулярно-генетические детерминанты развития эндометриоза. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(1):82-6. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-1-82-86
10. Сорокина ИН, Рудых НА, Безменова ИН, Полякова ИС. Популяционно-генетические характеристики и генетико-эпидемиологическое исследование ассоциаций генов-кандидатов с мультифакториальными заболеваниями. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2018;4(4):20-30. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-3
11. Пономаренко ИВ. Отбор полиморфных локусов для анализа ассоциаций при генетико-эпидемиологических исследованиях. *Научный результат. Медицина и фармация*. 2018;4(2):40-54. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5
12. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносоев МИ. Полиморфизм rs4986938 гена *ESR2* ассоциирован с развитием гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2019;4:66-72. DOI: 10.18565/aig.2019.4.66-72
13. Пономаренко ИВ, Решетников ЕА, Полоников АВ, Чурносоев МИ. Полиморфный локус rs314276 гена *LIN28B* ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. *Акушерство и гинекология*. 2019; 2:98-104. DOI: 10.18565/aig.2019.2.98-104
14. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносоев МИ. Полиморфные локусы гена *LHCGR*, ассоциированные с развитием миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2018;10:86-91. DOI: 10.18565/aig.2018.10.86-91
15. Borghese B, Tost J, de Surville M, Busato F, Letourneur F, Mondon F, et al. Identification of Susceptibility Genes for Peritoneal, Ovarian, and Deep Infiltrating Endometriosis Using a Pooled Sample-Based Genome-Wide Association Study. *BioMed Research International*. 2015;2015:461024. DOI: 10.1155/2015/461024
16. He C, Kraft P, Buring JE, Chen C, Hankinson SE, Pare G, et al. A large-scale candidate-gene association study of age at menarche and age at natural menopause. *Hum. Genet*. 2010;128:515-27.
17. Yong M, Schwartz SM, Atkinson C, Makar KW, Thomas SS, Stanczyk FZ, et al. Associations between polymorphisms in glucuronidation and sulfation enzymes and sex steroid concentrations in premenopausal women in the United States. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011;124:10-8.
18. Радзинский ВЕ, Алтухова ОБ. Молекулярно-генетические детерминанты бесплодия при генитальном эндометриозе. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2018;4(3):21-30. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3
19. Krivoshei IV, Altuchova OB, Polonikov AV, Churnosov MI. Bioinformatic analysis of the liability to the hyperplastic processes of the uterus. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2015;6(5):1563-6.
20. Krivoshei IV, Altuchova OB, Golovchenko OV, Orlova VS, Polonikov AV, Churnosov MI. Genetic factors of hysteroscopy. *Research J of Medical Sciences*. 2015;9(4):182-5.

## References

1. Adamyan LV, red. Endometrioz: diagnostika, lechenie i reabilitatsiya: federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh. Adamyan LV, Andreeva EN, Apolikhina IA, Bezhenar' VF, Gevorkyan MA, Gus AI et al. Moscow: Izd-vo Nauchnogo tsentra akusherstva, ginekologii i perinatologii im. V.I.Kulakova, 2013. (In Russian).
2. Yarmolinskaya MI, Aylamazyan EK. Genital'nyy endometrioz. Razlichnye storony problemy. Saint Petersburg: "Eko-Vektor" Publ., 2017. (In Russian).
3. Anglesio MS, Papadopoulos N, Ayhan A, Nazeran TM, Noë M, Horlings HM, et al. Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;376(19):1835-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1614814
4. Soliman AM, Yang H, Du EX, Kelley C, Winkel C. The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review. *Human Reproduction*. 2016;31(4):712-22. DOI: 10.1093/humrep/dev335
5. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Molecular mechanisms of and risk factors for endometriosis. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;3:26-31. DOI: 10.18565/aig.2019.3.26-31 (In Russian).
6. Andreev AE, Kleimenova TS, Drobintseva AO, Polyakova VO, Kvetnoi IM. Signal molecules involved in the formation of new nerve endings in endometriosis (review). *Research Results in Biomedicine*. 2019;5(1):94-107. DOI: 10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-7 (In Russian).
7. Adamyan LV, Osipova AA, Aznaurova YaB, Sonova MM, Petrov IV, Suntsova MV, et al. Analysis of gene expression and activation of signaling pathways in eutopic and ectopic endometrium of patients with external genital endometriosis. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2019;18(1): 6-10. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-1-6-10 (In Russian).
8. Baranov VS. Geneticheskii pasport – osnova individual'noi i prediktivnoi meditsiny. Saint Petersburg: "N-L" Publ., 2009. (In Russian).
9. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Verziлина IN, Churnosov MI. Molecular-genetic determinants of the development of endometriosis. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2019;18(1):82-6. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-1-82-86 (In Russian).
10. Sorokina IN, Rudykh NA, Bezmenova IN, Polyakova IS. Population genetic characteristics and genetic epidemiological research of candidate genes associations with multifactorial diseases. *Research Results in Biomedicine*. 2018;4(4): 20-30. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-3 (In Russian).
11. Ponomarenko IV. Selection of polymorphic loci for association analysis in genetic-epidemiological studies. *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2018;4(2): 40-54. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5 (In Russian).
12. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Association of *ESR2* rs4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;4:66-72. DOI: 10.18565/aig.2019.4.66-72 (In Russian).
13. Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Polonikov AV, Churnosov MI. The polymorphic locus rs314276 of the *LIN28B* gene is associated with the age of menarche in women of the Central Black Earth Region of Russia. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;2:98-104. DOI: 10.18565/aig.2019.2.98-104 (In Russian).
14. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic *LHCGR* gene loci associated with the development of uterine fibroids. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;10:86-91. DOI: 10.18565/aig.2018.10.86-91 (In Russian).
15. Borghese B, Tost J, de Surville M, Busato F, Letourneur F, Mondon F, et al. Identification of Susceptibility Genes for Peritoneal, Ovarian, and Deep Infiltrating Endometriosis Using a Pooled Sample-Based Genome-Wide Association Study. *BioMed Research International*. 2015;2015:461024. DOI: 10.1155/2015/461024



16. He C, Kraft P, Buring JE, Chen C, Hankinson SE, Pare G, et al. A large-scale candidate-gene association study of age at menarche and age at natural menopause. *Hum. Genet.* 2010;128:515-27.
17. Yong M, Schwartz SM, Atkinson C, Makar KW, Thomas SS, Stanczyk FZ, et al. Associations between polymorphisms in glucuronidation and sulfation enzymes and sex steroid concentrations in premenopausal women in the United States. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011;124:10-8.
18. Radzinskii VE, Altukhova OB. Molecular-genetic determinants of infertility in genital endometriosis. *Research Results in Biomedicine.* 2018;4(3):21-30. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3 (In Russian).
19. Krivoshei IV, Altuchova OB, Polonikov AV, Churnosov MI. Bioinformatic analysis of the liability to the hyperplastic processes of the uterus. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* 2015;6(5):1563-6.
20. Krivoshei IV, Altuchova OB, Golovchenko OV, Orlova VS, Polonikov AV, Churnosov MI. Genetic factors of hysterosmyoma. *Research J of Medical Sciences.* 2015;9(4):182-5.

#### Информация о соавторах:

Полоников Алексей Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии Курского государственного медицинского университета  
Адрес: 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3  
Телефон: (4712) 58-8147  
E-mail: polonikovav@kursksmu.net

Верзилина Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин Белгородского государственного национального исследовательского университета  
Адрес: 308015, Белгород, ул. Победы, 85  
Телефон: (4722) 30-1383  
E-mail: verzilina@bsu.edu.ru

Сорокина Инна Николаевна, доктор биологических наук, профессор кафедры медико-биологических дисциплин Белгородского государственного национального исследовательского университета  
Адрес: 308015, Белгород, ул. Победы, 85  
Телефон: (4722) 30-1383  
E-mail: sorokina@bsu.edu.ru

Орлова Валентина Семеновна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Белгородского государственного национального исследовательского университета  
Адрес: 308015, Белгород, ул. Победы, 85  
Телефон: (4722) 30-1383  
E-mail: orlova@bsu.edu.ru

Чурносов Михаил Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин Белгородского государственного национального исследовательского университета  
Адрес: 308015, Белгород, ул. Победы, 85  
Телефон: (4722) 30-1383  
E-mail: churnosov@bsu.edu.ru

#### Information about co-authors:

Aleksey V. Polonikov, MD, PhD, DSc, professor at the department of biology, medical genetics and ecology, Kursk State Medical University  
Address: 3 K.Marks str., Kursk, 305041, Russian Federation  
Phone: (4712) 58-8147  
E-mail: polonikovav@kursksmu.net

Irina N. Verzilina, MD, PhD, DSc, associate professor at the department of medico-biological disciplines, Belgorod State National Research University  
Address: 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russian Federation  
Phone: (4722) 30-1383  
E-mail: verzilina@bsu.edu.ru

Inna N. Sorokina, DSc in Biology, professor at the department of medico-biological disciplines, Belgorod State National Research University  
Address: 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russian Federation  
Phone: (4722) 30-1383  
E-mail: sorokina@bsu.edu.ru

Valentina S. Orlova, MD, PhD, DSc, professor at the department of obstetrics and gynaecology, Belgorod State National Research University  
Address: 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russian Federation  
Phone: (4722) 30-1383  
E-mail: verzilina@bsu.edu.ru

Mikhail I. Churnosov, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of medico-biological disciplines, Belgorod State National Research University  
Address: 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russian Federation  
Phone: (4722) 30-1383  
E-mail: churnosov@bsu.edu.ru

## Издательство «Династия»

выпускает научно-практический журнал Национальной ассоциации диетологов и нутрициологов  
«Вопросы диетологии»

#### Почетный главный редактор

член-корреспондент РАН, профессор **Б.С.Каганов**  
Председатель Национальной Ассоциации диетологов и нутрициологов



#### Главный редактор

профессор **С.Ю.Калинченко**  
заведующая кафедрой эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников  
Российского университета дружбы народов

#### Заместители главного редактора

член-корреспондент РАН, профессор **Д.Б.Никитюк**  
директор Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи  
профессор **Х.Х.Шарафетдинов**  
заведующий отделением болезней обмена веществ Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи

Журнал ориентирован на широкую аудиторию специалистов в области здравоохранения – диетологов, нутрициологов, терапевтов, педиатров, семейных врачей, гастроэнтерологов, кардиологов, эндокринологов, реаниматологов, гигиенистов, реабилитологов, спортивных врачей, организаторов здравоохранения, преподавателей ВУЗов и научных работников.

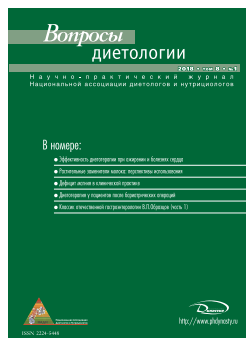
В журнале публикуются оригинальные статьи, обзоры, лекции, клинические наблюдения, посвященные современным аспектам клинической диетологии – здоровому, лечебному и профилактическому питанию, рациональной модификации рационов для различных групп населения (лиц, занимающихся спортом и профессиональных спортсменов, пожилых людей и др.), организации питания в стационарах, нутритивной поддержке лиц, находящихся в критическом состоянии.

Журнал индексируется в **Ulrich's Periodicals Directory** и в **Российском индексе научного цитирования**.  
Журнал включен в **Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК**.

Адрес: 119019, Москва, Г-19, а/я 229, Издательство «Династия». тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru

По вопросам подписки обращаться: тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: podpiska@phdynasty.ru

Отдел рекламы: тел.: (495) 517-7055, тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: reklama@phdynasty.ru



www.phdynasty.ru