

Роль полиморфизма rs148982377 гена *ZNF789* в формировании бесплодия у больных эндометриозом

© И.О. ГОЛОВЧЕНКО, И.В. ПОНОМАРЕНКО, В.С. ОРЛОВА, И.В. БАТЛУЦКАЯ, О.А. ЕФРЕМОВА, М.И. ЧУРНОСОВ

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

РЕЗЮМЕ

Одним из распространенных клинических проявлений эндометриоза является бесплодие, в формирование которого могут быть вовлечены генетические факторы.

Цель исследования. Оценить роль полиморфных локусов генов половых гормонов в формировании бесплодия у пациенток с эндометриозом.

Материал и методы. Выборка для исследования включала 132 больных эндометриозом с бесплодием и 263 пациентки с эндометриозом без бесплодия. Выполнено генотипирование 9 SNP, специально отобранных для настоящего исследования согласно их связи с уровнем половых гормонов у женщин в ранее проведенных полногеномных исследованиях. Анализ ассоциации полиморфизма с риском развития бесплодия у женщин с эндометриозом проведен методом логистической регрессии в программе gPLINK.

Результаты. Установлена связь с бесплодием у пациенток с эндометриозом полиморфизма rs148982377 гена *ZNF789*. Аллель C rs148982377 является протективным фактором для формирования бесплодия у больных эндометриозом ($OR=0,45$, $p_{perm}=0,05$). Молекулярно-генетический маркер rs148982377 гена *ZNF789* обладает значимыми функциональными эффектами — локализуется в области гистонов, маркирующих энхансеры/промоторы, ДНКаз-гиперчувствительном сайте, в TF-связывающем домене для 2 факторов транскрипции (TF3 и Bach1), ассоциирован с альтернативным сплайсингом гена *GPC2* и экспрессией трех генов (*GS1-259H13.2*, *ZKSCAN5*, *CYP3A7*).

Заключение. Полиморфизм rs148982377 гена *ZNF789* связан с развитием бесплодия при эндометриозе.

Ключевые слова: эндометриоз, бесплодие, полиморфизм, ассоциации, rs148982377, *ZNF789*, половые гормоны.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Головченко И.О. — <https://orcid.org/0000-0002-7155-6255>

Пonomarenko И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>

Орлова В.С. — <https://orcid.org/0000-0003-3882-9191>

Батлуцкая И.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0068-6586>

Ефремова О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>

Чурносков М.И. — <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>

Автор, ответственный за переписку: Пономаренко И.В. — e-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Головченко И.О., Пономаренко И.В., Орлова В.С., Батлуцкая И.В., Ефремова О.А., Чурносков М.И. Роль полиморфизма rs148982377 гена *ZNF789* в формировании бесплодия у больных эндометриозом. *Проблемы репродукции*. 2024;30(1):64–71.
<https://doi.org/10.17116/repro20243001164>

The role of polymorphism rs148982377 of the *ZNF789* gene in the formation of infertility in patients with endometriosis

© I.O. GOLOVCHENKO, I.V. PONOMARENKO, V.S. ORLOVA, I.V. BATLUTSKAYA, O.A. EFREMOVA, M.I. CHURNOSOV

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

ABSTRACT

Introduction. One of the most common clinical manifestations of endometriosis is infertility, in the formation of which genetic factors may be involved.

Objective. The aim of the study was to evaluate the role of polymorphic loci of sex hormone genes in the formation of infertility in patients with endometriosis.

Materials and methods. The sample for the study included 132 patients with endometriosis with infertility and 263 patients with endometriosis without infertility. Genotyping of 9 SNPs specially selected for this study was performed according to their relationship with the level of sex hormones in women in previously conducted genome-wide studies. The analysis of the association of polymorphism with the risk of infertility in women with endometriosis was carried out by the method of logistic regression in the gPLINK program.

Results. The association with infertility in patients with endometriosis of polymorphism rs148982377 of the *ZNF789* gene has been established. The allele C rs148982377 is a protective factor for the formation of infertility in patients with endometriosis ($OR=0.45$, $p_{perm}=0.05$). The genetic marker rs148982377 of the *ZNF789* gene has significant functional effects, it is localized in the region of his-

tones marking enhancers/promoters, the DNase-hypersensitive site, in the TF-binding domain for 2 transcription factors (TF3 and Bach1), is associated with alternative splicing of the *GPC2* gene and expression of three genes (*GS1-259H13.2*, *ZKSCAN5*, *CYP3A7*).

Conclusions. Polymorphism rs148982377 of the *ZNF789* gene is associated with the development of infertility in endometriosis.

Keywords: endometriosis, infertility, polymorphism, associations, rs148982377, *ZNF789*, sex hormones.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Golovchenko I.O. — <https://orcid.org/0000-0002-7155-6255>

Ponomarenko I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>

Orlova V.S. — <https://orcid.org/0000-0003-3882-9191>

Batlutskaya I.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0068-6586>

Efremova O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>

Churnosov M.I. — <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>

Corresponding author: Ponomarenko I.V. — e-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Golovchenko IO, Ponomarenko IV, Orlova VS, Batlutskaya IV, Efremova OA, Churnosov MI. The role of polymorphism rs148982377 of the *ZNF789* gene in the formation of infertility in patients with endometriosis. *Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction)*. 2024;30(1):64–71. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20243001164>

ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз представляет собой гинекологическое заболевание, характеризующееся ростом эндометриоподобных тканей как внутри, так и снаружи полости малого таза [1]. Данное заболевание диагностируется примерно у 176–179 млн женщин во всем мире, что составляет около 10% всех женщин репродуктивного возраста [2, 3]. Среди клинических проявлений эндометриоза преобладают дисменорея, нарушение фертильности, хроническая тазовая боль, бесплодие, которые негативно сказываются на качестве жизни пациенток [4, 5]. Следует отметить, что частота выявления бесплодия среди женщин с эндометриозом составляет 35–50% [6, 7]. Важно, что лечение бесплодия, связанного с эндометриозом, остается сложной задачей, для решения которой необходим комплексный подход (консервативные и хирургические методы лечения) и требуются серьезные финансовые затраты [8].

На сегодняшний день молекулярные механизмы развития данного заболевания остаются весьма «загадочными» и в значительной степени неизвестными, несмотря на большое количество работ, посвященных изучению этиопатогенеза эндометриоза [9, 10]. Природа данного заболевания и его основных клинических проявлений (бесплодие и др.) является сложной (многофакторной), включающей большое количество гормональных, воспалительных, генетических, иммунологических факторов и факторов окружающей среды [3, 7, 11, 12].

Следует отметить, что с генетических позиций эндометриоз активно изучается (проведено 15 полногеномных исследований [13] и выполнено много работ по поиску ассоциаций генов-кандидатов с заболеванием [14–18]). Однако роль наследственных факторов в формировании отдельных наиболее важных клинических проявлений заболевания (бесплодие и др.) до настоящего времени изучена недоста-

точно [19–21], что не позволяет дать объективные оценки вклада генетических детерминант в развитие клинических особенностей эндометриоза. Следует отметить, что эти клинические особенности течения заболевания (развитие бесплодия) имеют не только важное медицинское (необходимо проводить лечебные мероприятия с целью нормализации репродуктивной функции женщины) [22], но и социальное (отсутствие детей в семье повышает риск расторжения данного брака и т.д.) [23] значение. Предупреждение возникновения бесплодия у женщин с эндометриозом на основе понимания генетической природы его возникновения позволит существенно улучшить качество жизни больных.

Цель исследования — оценить роль полиморфных локусов генов половых гормонов в формировании бесплодия у пациенток с эндометриозом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выборка для исследования составила 395 женщин, из которых 132 больных эндометриозом с бесплодием и 263 пациентки — с эндометриозом без бесплодия. Группа исследования формировалась на базе гинекологического отделения ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» (Белгород) под контролем комиссии по этике НИУ «БелГУ» и включала уроженок Центрального Черноземья России русской национальности [24, 25], давших согласие на участие в исследовании.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом медицинского института НИУ «БелГУ». До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное добровольное согласие.

Анализируемые группы больных эндометриозом с бесплодием (39,75 года) и без него (40,73 года) сопоставимы по возрастному показателю ($p > 0,05$).

Фенольно-хлороформным методом осуществлялось выделение ДНК из образцов крови [26]. Девять полиморфных локусов генов половых гормонов *ZNF789* (rs148982377), *ZKSCAN5* (rs34670419), *FSHB* (rs11031002, rs11031005), *SLC22A10* (rs112295236), *ANO2* (rs117585797), *CHD9* (rs117145500), *SHBG* (rs727428), *TP53* (rs1641549) были специально отобраны для настоящего исследования согласно их связи с уровнем половых гормонов у женщин в ранее проведенных полногеномных исследованиях [27, 28]. Согласно данным биоинформатического ресурса *HarloReg* [29], все анализируемые локусы демонстрируют выраженное регуляторное значение и влияют на экспрессию генов. Генотипирование исследуемых полиморфных локусов генов половых гормонов выполнялось с помощью ПЦР (метод *TaqMan* зондов, использовались наборы реагентов, синтезированные ООО «ТестГен», Ульяновск).

При сравнительном анализе частот аллелей и генотипов между больными эндометриозом с бесплодием и без него использованы критерий χ^2 [30] и программное обеспечение *Statistica*. Изучение вовлеченности полиморфных локусов генов половых гормонов в формирование бесплодия при эндометриозе осуществлялось с помощью программы *gPLINK* [31]. Нами применен метод логистического регрессионного анализа (тестирована аддитивная генетическая модель) [32]. Оценка характера установленных ассоциаций однонуклеотидного полиморфизма с бесплодием при эндометриозе основывалась на показателях отношения шансов (OR) и 95% доверительного интервала (OR 95% ДИ) [33]. Проводилась коррекция на множественные сравнения [34] с вычислением показателя p_{perm} (статистически значимым считали $p_{perm} < 0,05$ [35]).

Оценка функциональных эффектов полиморфизма генов половых гормонов, вовлеченных в развитие бесплодия при эндометриозе, осуществлялась с использованием общедоступных биоинформатических ресурсов [36]: *HarloReg* (анализ эпигенетических эффектов) [29] и *GTEportal* (изучена связь с транскрипцией генов) [37], а также ранее опубликованных методик [38, 39].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что в группе пациенток с эндометриозом без бесплодия распределение молекулярно-генетического маркера rs1641549 отклоняется от равновесия Харди—Вайнберга ($p = 0,001$) (см. таблицу). В связи с этим полиморфный локус rs1641549 исключен из дальнейшего анализа ассоциаций.

При сравнении генетических характеристик 2 групп пациенток с эндометриозом и бесплодием и без него между собой (см. таблицу) выявлено,

что аллель C rs148982377 является протективным фактором формирования бесплодия при эндометриозе ($p_{perm} = 0,05$, $p = 0,05$, OR=0,45, 95% ДИ 0,20—0,99).

Согласно данным биоинформатической базы *HarloReg*, этот однонуклеотидный полиморфизм локализуется в области гистонов, маркирующих энхансеры/промоторы в клетках крови (первичные натуральные киллеры, Т-клетки, В-клетки), различных отделах головного мозга (гиппокамп, черная субстанция, хвостатое ядро, кортикальная часть лимбической системы и др.), жировых клетках (ядра), скелетной мускулатуре женщин, ДНКаз-гиперчувствительном сайте в крови, в TF-связывающем домене для 2 факторов транскрипции: TF3 и Bach1. Различия между аллелями C (alt) и T (ref) rs148982377 в LOD scores для указанных факторов транскрипции составляют 2,8 и –1,7 соответственно. Следовательно, генетический вариант C rs148982377, который является протективным фактором формирования бесплодия при эндометриозе (OR=0,45), способствует повышению чувствительности регуляторного участка ДНК к транскрипционному фактору TF3 и снижению аффинности к фактору транскрипции Bach1.

С использованием базы данных *GTEportal* установлены ассоциации этого молекулярно-генетического маркера с экспрессией генов *GSI-259H13.2*, *ZKSCAN5*, *CYP3A7*. Так, аллель C rs148982377 гена *ZNF789*, связан с пониженной экспрессией гена *GSI-259H13.2* в щитовидной железе ($\beta = -0,53$, $p = 3,9 \times 10^{-6}$, $pFDR \leq 0,05$) и гена *ZKSCAN5* в крови ($\beta = -0,43$, $p = 1,6 \times 10^{-9}$, $pFDR \leq 0,05$), а также с повышенной транскрипцией гена *CYP3A7* в подкожно-жировой клетчатке ($\beta = 0,74$, $p = 1,7 \times 10^{-7}$, $pFDR \leq 0,05$) и надпочечниках ($\beta = 1,03$, $p = 6,6 \times 10^{-9}$, $pFDR \leq 0,05$). Кроме того, выявлено, что аллель C rs148982377 гена *ZNF789* ассоциирован с пониженным уровнем альтернативного сплайсинга гена *GPC2* (интрон ID 100171925:100172087:clu_20960) в черной субстанции головного мозга ($\beta = -2,10$, $p = 2,4 \times 10^{-6}$, $pFDR \leq 0,05$).

По материалам K.S. Ruth и соавт. (2016), генетический вариант C rs148982377 гена *ZNF789* ассоциирован с низким уровнем дегидроэпиандростерона (ДГЭА) в сыворотке крови женщин ($\beta = -0,53$) [27]. ДГЭА является одним из главных предшественников половых стероидов, который секретируется в основном корой надпочечников и клетками фолликула яичников [40]. Считается, что данный гормон, взаимодействуя с рецепторами андрогенов на антральном фолликуле, стимулирует пролиферацию клеток фолликулярной мембраны и клеток гранулезы, что приводит к снижению апоптоза яйцеклеток, уменьшению атрезии фолликулов и способствует сохранению овариального резерва [41]. Следует отметить, что данный гормон оказывает влияние на качество и зрелость ооцитов, способствует восстановлению ДНК в ооцитах [41—44]. Таким образом, ДГЭА ха-

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов половых гормонов у больных эндометриозом с наличием или отсутствием бесплодия

Comparative analysis of allele frequencies and genotypes of polymorphic loci of sex hormone genes in patients with endometriosis with or without infertility

Локусы	Аллели, генотипы	Больные эндометриозом	Больные эндометриозом	OR (95% CI)	p
		с бесплодием (n=132)	без бесплодия (n=263)		
n (%)					
rs148982377	T	252 (96,18)	474 (93,31)	1,81 (0,84—3,98)	0,14
	C	10 (3,82)	34 (6,69)	0,55 (0,25—1,19)	
	T/T	121 (92,37)	221 (87,01)	1,81 (0,82—4,07)	0,16
	T/C	10 (7,63)	32 (12,60)	0,57 (0,25—1,27)	0,19
	C/C	0 (0,00)	1 (0,39)	1,00 (0,99—34,40)	1,00
	H _o /H _e (P _{HWE})	0,076/0,073 (0,100)	0,126/0,125 (0,100)	—	—
	T/T vs. T/C vs. C/C (аддитивная модель, аллель эффекта C)	—	—	0,45 (0,20—0,99)	0,05
rs34670419	G	252 (96,18)	482 (95,26)	1,25 (0,56—2,86)	0,68
	T	10 (3,82)	24 (4,74)	0,80 (0,35—1,78)	
	G/G	121 (92,37)	230 (90,90)	1,21 (0,53—2,82)	0,77
	G/T	10 (7,63)	22 (8,70)	0,87 (0,37—2,00)	0,87
	T/T	0 (0,00)	1 (0,40)	0,00 (1,00—34,27)	1,00
	H _o /H _e (P _{HWE})	0,076/0,073 (0,100)	0,087/0,090 (0,436)	—	—
	G/G vs. G/T vs. T/T (аддитивная модель, аллель эффекта T)	—	—	0,70 (0,29—1,66)	0,42
rs11031002	T	229 (89,45)	454 (90,80)	0,86 (0,51—1,46)	0,64
	A	27 (10,55)	46 (9,20)	1,16 (0,68—1,97)	
	T/T	102 (79,69)	207 (82,80)	0,82 (0,46—1,45)	0,55
	T/A	25 (19,53)	40 (16,00)	1,27 (0,71—2,29)	0,47
	A/A	1 (0,78)	3 (1,20)	0,65 (0,03—7,05)	1,00
	H _o /H _e (P _{HWE})	0,195/0,189 (1,000)	0,456/0,438 (0,205)	—	—
	T/T vs. T/A vs. A/A (аддитивная модель, аллель эффекта A)	—	—	1,24 (0,71—2,16)	0,45
rs11031005	T	232 (88,55)	462 (91,67)	0,70 (0,42—1,19)	0,20
	C	30 (11,45)	42 (8,33)	1,42 (0,84—2,40)	
	T/T	102 (77,86)	211 (83,73)	0,68 (0,39—1,20)	0,20
	T/C	28 (21,38)	40 (15,87)	1,44 (0,81—2,55)	0,23
	C/C	1 (0,76)	1 (0,40)	1,93 (0,05—70,74)	1,00
	H _o /H _e (P _{HWE})	0,214/0,203 (0,100)	0,159/0,153 (0,100)	—	—
	T/T vs. T/C vs. C/C (аддитивная модель, аллель эффекта C)	—	—	1,49 (0,84—2,64)	0,18
rs112295236	C	250 (95,42)	469 (92,69)	1,64 (0,81—3,40)	0,19
	G	12 (4,58)	37 (7,31)	0,61 (0,29—1,24)	
	C/C	119 (90,84)	218 (86,17)	1,59 (0,76—3,38)	0,25
	C/G	12 (9,16)	33 (13,04)	0,67 (0,32—1,41)	0,34
	G/G	0 (0,00)	2 (0,79)	0,01 (0,00—7,87)	0,79
	H _o /H _e (P _{HWE})	0,092/0,087 (0,100)	0,130/0,136 (0,629)	—	—
	C/C vs. C/G vs. G/G (аддитивная модель, аллель эффекта G)	—	—	0,54 (0,25—1,16)	0,12
rs117585797	C	255 (97,33)	486 (97,98)	0,75 (0,26—2,21)	0,75
	A	7 (2,67)	10 (2,02)	1,33 (0,45—3,85)	
	C/C	124 (94,66)	238 (95,97)	0,74 (0,25—2,23)	0,75
	C/A	7 (5,34)	10 (4,03)	1,34 (0,45—3,94)	0,75
	A/A	0 (0,00)	0 (0,00)	*	*
	H _o /H _e (P _{HWE})	0,053/0,052 (0,100)	0,040/0,039 (0,100)	—	—
	C/C vs. C/A vs. A/A (аддитивная модель, аллель эффекта A)	—	—	1,11 (0,34—3,60)	0,86

Окончание таблицы см. на след. стр.

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов половых гормонов у больных эндометриозом с наличием или отсутствием бесплодия (окончание)**Comparative analysis of allele frequencies and genotypes of polymorphic loci of sex hormone genes in patients with endometriosis with or without infertility (ending)**

Локусы	Аллели, генотипы	Больные эндометриозом с бесплодием (<i>n</i> =132)	Больные эндометриозом без бесплодия (<i>n</i> =263)	OR (95% CI)	<i>p</i>
		<i>n</i> (%)			
rs117145500	A	235 (89,69)	439 (88,15)	1,17 (0,71—1,95)	0,60
	C	27 (10,31)	59 (11,85)	0,86 (0,51—1,42)	
	A/A	105 (80,15)	194 (77,91)	1,15 (0,66—2,00)	0,71
	A/C	25 (19,09)	51 (20,48)	0,92 (0,52—1,61)	0,85
	C/C	1 (0,76)	4 (1,61)	0,47 (0,02—4,52)	0,83
	H _o /H _e (P _{HWE})	0,191/0,185 (0,100)	0,205/0,209 (0,100)	—	—
rs727428	A/A vs. A/C vs. C/C (аддитивная модель, аллель эффекта C)	—	—	0,74 (0,43—1,29)	0,29
	C	160 (62,00)	317 (63,15)	0,95 (0,69—1,32)	0,82
	T	98 (37,98)	185 (36,85)	1,05 (0,76—1,45)	
	C/C	52 (40,31)	99 (39,44)	1,04 (0,66—1,64)	0,96
	C/T	56 (43,41)	119 (47,41)	0,85 (0,54—1,33)	0,53
	T/T	21 (16,28)	33 (13,15)	1,29 (0,68—2,42)	0,50
rs1641549	H _o /H _e (P _{HWE})	0,434/0,471 (0,356)	0,474/0,465 (0,892)	—	—
	C/C vs. C/T vs. T/T (аддитивная модель, аллель эффекта T)	—	—	0,97 (0,61—1,38)	0,86
	C	206 (78,63)	390 (77,69)	**	**
	T	56 (21,37)	112 (22,31)	**	**
	C/C	79 (60,31)	161 (64,14)	**	**
	C/T	48 (36,64)	68 (27,09)	**	**
rs1641549	T/T	4 (3,05)	22 (8,77)	**	**
	H _o /H _e (P _{HWE})	0,366/0,336 (0,436)	0,271/0,347 (0,001)	—	—

Примечание. OR — показатель отношения шансов; 95% ДИ — 95% доверительный интервал отношения шансов; p — уровень значимости; H_o — наблюдаемая гетерозиготность; H_e — ожидаемая гетерозиготность; P_{HWE} — уровень значимости отклонения от закона Харди—Вайнберга; * — не определяется, ** — показатели не рассчитывались в связи с тем, что данный локус исключен из анализа вследствие несоответствия закону Харди—Вайнберга.

рактируется положительным влиянием на развитие эмбрионов [45]. В литературе есть данные о том, что ДГЭА может снижать частоту выкидышей у бесплодных женщин (36—40 лет) при ЭКО [46].

Исследование на животных показало, что ДГЭА может способствовать пролиферации гранулезных клеток, что приводит к инициированию примордиальных фолликулов и развитию гонадотропин-чувствительных преантральных и ранних антральных фолликулов [47]. Кроме того, установлено, что ДГЭА повышает концентрацию инсулиноподобного фактора роста 1-го типа в сыворотке крови, который оказывает благотворное влияние на развитие фоллику-

лов и качество ооцитов [48]. Имеются данные о связи ДГЭА с возрастными изменениями в метаболизме и функциях нейронов, а также с изменениями в сердечно-сосудистой системе [40].

По данным K.S. Ruth и соавт. (2016), ДГЭА положительно коррелирует с тестостероном ($\beta=0,55$), индексом свободного тестостерона (FAI) ($\beta=0,52$) и имеет отрицательную корреляцию с глобулином, связывающим половые гормоны (SHBG) ($\beta=-0,15$) [27]. Следует отметить, что эти половые гормоны играют важную роль в формировании эндометриоза [10]. В обзорной статье N.L. Dinsdale и соавт. (2021) указывается на связь уровней тестос-

стерона, SHBG и FAI с риском развития эндометриоза. Следует отметить, что ДГЭА влияет на экспрессию рецепторов к фолликулостимулирующему гормону, который также имеет значение в патофизиологии эндометриоза [10]. Имеются данные литературы о связи повышенного уровня фолликулостимулирующего гормона с более высоким риском развития эндометриоза [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе установлена связь GWAS-значимого полиморфизма rs148982377 гена *ZNF789* с формированием бесплодия у больных эндометриозом. Аллель С rs148982377 гена *ZNF789* является про-тективным фактором развития бесплодия при эндометриозе ($p_{\text{perm}}=0,05$, OR=0,45). Полиморфный маркер rs148982377 гена *ZNF789* демонстрирует выраженные эпигенетические эффекты (расположен в области гистонов, маркирующих энхансеры/промоторы,

ДНКаз-гиперчувствительном сайте), ассоциирован с экспрессией генов *GS1-259H13.2*, *ZKSCAN5*, *CYP3A7* в органах и тканях (в щитовидной железе, крови, подкожно-жировой клетчатке и надпочечниках), вовлеченных в патофизиологию заболевания, а также связан с уровнем альтернативного сплайсинга гена *GPC2*.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Головченко И.О., Пономаренко И.В., Чурносоев М.И.

Сбор и обработка материала — Головченко И.О., Орлова В.С.

Статистическая обработка — Головченко И.О., Батлуцкая И.В., Ефремова О.А.

Написание текста — Головченко И.О.

Редактирование — Чурносоев М.И., Пономаренко И.В.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Foster WG, Leonardi M. Endometriosis — novel approaches and controversies debated. *Reproduction and Fertility*. 2021;2(4):39–41. <https://doi.org/10.1530/RAF-21-0097>
2. Della Corte L, Di Filippo C, Gabrielli O, Reppuccia S, La Rosa VL, Ragusa R, Fichera M, Commodari E, Bifulco G, Giampaolino P. The Burden of Endometriosis on Women's Lifespan: A Narrative Overview on Quality of Life and Psychosocial Wellbeing. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17(13):4683. <https://doi.org/10.3390/ijerph17134683>
3. Zubrzycka A, Zubrzycki M, Perdas E, Zubrzycka M. Genetic, Epigenetic, and Steroidogenic Modulation Mechanisms in Endometriosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(5):1309. <https://doi.org/10.3390/jcm9051309>
4. van Poll M, van Barneveld E, Aerts L, Maas JWM, Lim AC, de Greef BTA, Bongers MY, van Hanegem N. Endometriosis and Sexual Quality of Life. *Sexual Medicine*. 2020;8(3):532–544. <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2020.06.004>
5. Missmer SA, Tu FF, Agarwal SK, Chapron C, Soliman AM, Chiueve S, Eichner S, Flores-Caldera I, Horne AW, Kimball AB, Laufer MR, Leyland N, Singh SS, Taylor HS, As-Sanie S. Impact of Endometriosis on Life-Course Potential: A Narrative Review. *International Journal of General Medicine*. 2021;7(14):9–25. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S261139>
6. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nature Reviews. Disease Primers*. 2018;4(1):9. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0008-5>
7. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, Kohlmeier A, Yin P, Milad M, Wei J. Endometriosis. *Endocrine reviews*. 2019;40(4):1048–1079. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00242>
8. Spencer S, Lazaridis A, Grammatas A, Hirsch M. The treatment of endometriosis-associated infertility. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2022;34(5):300–314. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000806>
9. Sapkota Y, Steinhorsdottir V, Morris AP, Fassbender A, Rahmioglu N, De Vivo I, Buring JE, Zhang F, Edwards TL, Jones S, O'D, Peterse D, Rexrode KM, Ridker PM, Schork AJ, MacGregor S, Martin NG, Becker CM, Adachi S, Yoshihara K, Enomoto T, Takahashi A, Kamatani Y, Matsuda K, Kubo M, Thorleifsson G, Geirsson RT, Thorsteinsdottir U, Wallace LM; iPSYCH-SSI-Broad Group; Yang J, Velez Edwards DR, Nyegaard M, Low SK, Zondervan KT, Missmer SA, D'Hooghe T, Montgomery GW, Chasman DI, Stefansson K, Tung JY, Nyholt DR. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. *Nature Communications*. 2017; 24(8): 15539. <https://doi.org/10.1038/ncomms15539>
10. Dinsdale NL, Crespi BJ. Endometriosis and polycystic ovary syndrome are diametric disorder. *Evolutionary Applications*. 2021;14(7): 1693–1715. <https://doi.org/10.1111/eva.13244>
11. Laganà AS, Garzon S, Götte M, Viganò P, Franchi M, Ghezzi F, Martin DC. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(22):5615. <https://doi.org/10.3390/ijms20225615>
12. Malvezzi H, Marengo EB, Podgaec S, Piccinato CA. Endometriosis: current challenges in modeling a multifactorial disease of unknown etiology. *Journal of Translational Medicine*. 2020;18(1):311. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02471-0>
13. GWAS Catalog. Accessed April 24, 2023. <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>
14. Baranov V, Malysheva O, Yarmolinskaya M. Pathogenomics of Endometriosis Development. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(7):1852. <https://doi.org/10.3390/ijms19071852>
15. Vassilopoulou L, Matalliotakis M, Zervou MI, Matalliotaki C, Krithinakis K, Matalliotakis I, Spandidos DA, Goulielmos GN. Defining the genetic profile of endometriosis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019;17(5):3267–3281. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7346>
16. Matalliotaki C, Matalliotakis M, Rahmioglu N, Mavromatidis G, Matalliotakis I, Koumantakis G, Zondervan K, Spandidos DA, Goulielmos GN, Zervou MI. Role of FN1 and GREB1 gene poly-

- morphisms in endometriosis. *Molecular Medicine Reports*. 2019; 20(1):111-116. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10247>
17. Wei Z, Zhang M, Zhang X, Yi M, Xia X, Fang X. NAT2 gene polymorphisms and endometriosis risk: A PRISMA-compliant meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(12):e0227043. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227043>
 18. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, Verzilina I, Sorokina I, Elgaeva EE, Tsepilov YA, Yermachenko A, Dvornyk V, Churnosov M. Candidate genes for age at menarche are associated with endometriosis. *Reproductive Biomedicine Online*. 2020;41(5):943-956. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.04.016>
 19. Радзинский В.Е., Алтухова О.Б. Молекулярно-генетические детерминанты бесплодия при генитальном эндометриозе. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2018;4(3):28-37. Radzinsky VE, Altuchova OB. Molecular-genetic determinants of infertility in genital endometriosis. *Nauchnye rezultaty biomeditsinskih issledovaniy*. 2018;4(3):28-37. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3>
 20. Irimia T, Pușcașiu L, Mitranovici MI, Crișan A, Budianu MA, Bănescu C, Chiorean DM, Niculescu R, Sabău AH, Cocuz IG, Cotoi OS. Oxidative-Stress Related Gene Polymorphism in Endometriosis-Associated Infertility. *Medicina*. 2022;58(8):1105. <https://doi.org/10.3390/medicina58081105>
 21. Zhang HB, Li Y, Wu JL, Zhao J, Tian YJ, Kang S. Genetic Variation of Glutathione S-Transferase M1 Is Associated with Patients with Ovarian Endometriosis and Endometriosis-Related Primary Infertility. *Public Health Genomics*. 2021;24(5-6):261-266. <https://doi.org/10.1159/000517266>
 22. Nayak R, Chattopadhyay T, Mallick B. Identification of potential repurposed drugs for treating endometriosis-associated infertility among women. *Chemico-Biological Interactions*. 2022;365:110110. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110110>
 23. Abd El-Kader AI, Gonied AS, Lotfy Mohamed M, Lotfy Mohamed S. Impact of Endometriosis-Related Adhesions on Quality of Life among Infertile Women. *International Journal of Fertility and Sterility*. 2019;13(1):72-76. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2019.5572>
 24. Reshetnikov E, Ponomarenko I, Golovchenko O, Sorokina I, Batluskaya I, Yakunchenko T, Dvornyk V, Polonikov A, Churnosov M. The VNTR polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene and blood pressure in women at the end of pregnancy. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;58(3):390-395. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.11.035>
 25. Tikunova E, Ovtcharova V, Reshetnikov E, Dvornyk V, Polonikov A, Bushueva O, Churnosov M. Genes of tumor necrosis factors and their receptors and the primary open angle glaucoma in the population of Central Russia. *International Journal of Ophthalmology*. 2017;10:1490-1494. <https://doi.org/10.18240/ijo.2017.10.02>
 26. Eliseeva N, Ponomarenko I, Reshetnikov E, Dvornyk V, Churnosov M. LOXL1 gene polymorphism candidates for exfoliation glaucoma are also associated with a risk for primary open-angle glaucoma in a Caucasian population from central Russia. *Molecular Vision*. 2021;27:262-269.
 27. Ruth KS, Campbell PJ, Chew S, Lim EM, Hadlow N, Stuckey BG, Brown SJ, Feenstra B, Joseph J, Surdulescu GL, Zheng HF, Richards JB, Murray A, Spector TD, Wilson SG, Perry JR. Genome-wide association study with 1000 genomes imputation identifies signals for nine sex hormone-related phenotypes. *European Journal of Human Genetics*. 2016;24(2):284-290. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.102>
 28. Ruth KS, Day FR, Tyrrell J, Thompson DJ, Wood AR, Mahajan A, Beaumont RN, Wittemans L, Martin S, Busch AS, Erzurumluoglu AM, Hollis B, O'Mara TA; Endometrial Cancer Association Consortium; McCarthy MI, Langenberg C, Easton DF, Wareham NJ, Burgess S, Murray A, Ong KK, Frayling TM, Perry JRB. Using human genetics to understand the disease impacts of testosterone in men and women. *Nature Medicine*. 2020;26(2):252-258. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0751-5>
 29. 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 research*. 2016;D1:D877-D881. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1340>
 30. Starikova D, Ponomarenko I, Reshetnikov E, Dvornyk V, Churnosov M. Novel data about association of the functionally significant polymorphisms of the MMP-9 gene with exfoliation glaucoma in the Caucasian population of Central Russia. *Ophthalmic research*. 2021;64(3):458-464. <https://doi.org/10.1159/000512507>
 31. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MA, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker PI, Daly MJ, Sham PC. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *American Journal of Human Genetics*. 2007;81(3):559-575. <https://doi.org/10.1086/519795>
 32. Minyaylo O, Ponomarenko I, Reshetnikov E, Dvornyk V, Churnosov M. Functionally significant polymorphisms of the MMP-9 gene are associated with peptic ulcer disease in the Caucasian population of Central Russia. *Scientific Reports*. 2021;11(1):13515. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92527-y>
 33. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, Sorokina I, Yermachenko A, Dvornyk V, Churnosov M. Candidate genes for age at menarche are associated with endometrial hyperplasia. *Gene*. 2020; 757:144933. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144933>
 34. Che R, Jack JR, Motsinger-Reif AA, Brown CC. An adaptive permutation approach for genome-wide association study: evaluation and recommendations for use. *BioData Mining*. 2014;7:9. <https://doi.org/10.1186/1756-0381-7-9>
 35. Moskalenko M, Ponomarenko I, Reshetnikov E, Dvornyk V, Churnosov M. Polymorphisms of the matrix metalloproteinase genes are associated with essential hypertension in a Caucasian population of Central Russia. *Scientific Reports*. 2021;11(1):5224. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84645-4>
 36. 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. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-3-0-2>
 37. GTEx Consortium. The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. *Science*. 2020;369(6509):1318-1330. <https://doi.org/10.1126/science.aaz1776>
 38. 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. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 2020; 253:52-57. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.045>
 39. Polonikov A, Rymarova L, Klyosova E, Volkova A, Azarova I, Bushueva O, Bykanova M, Bocharova I, Zhabin S, Churnosov M, Lasikov V, Solodilova M. Matrix metalloproteinases as target genes for gene regulatory networks driving molecular and cellular pathways related to a multistep pathogenesis of cerebrovascular disease. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2019;120(10):16467-16482. <https://doi.org/10.1002/jcb.28815>
 40. Prough RA, Clark BJ, Klinge CM. Novel mechanisms for DHEA action. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2016;56(3):139-155. <https://doi.org/10.1530/JME-16-0013>
 41. Zhang Y, Li M, Li L, Xiao J, Chen Z. Randomized Controlled Study of the Effects of DHEA on the Outcome of IVF in Endometriosis.

- Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2021;20:3569697.
<https://doi.org/10.1155/2021/3569697>
42. Neves AR, Montoya-Botero P, Polyzos NP. The Role of Androgen Supplementation in Women with Diminished Ovarian Reserve: Time to Randomize, Not Meta-Analyze. *Frontiers in Endocrinology*. 2021; 12:653857.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.653857>
43. Chern CU, Tsui KH, Vitale SG, Chen SN, Wang PH, Cianci A, Tsai HW, Wen ZH, Lin LT. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation improves in vitro fertilization outcomes of poor ovarian responders, especially in women with low serum concentration of DHEA-S: a retrospective cohort study. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018; 16(1):90.
<https://doi.org/10.1186/s12958-018-0409-z>
44. Martin JH, Aitken RJ, Bromfield EG, Nixon B. DNA damage and repair in the female germline: contributions to ART. *Human Reproduction Update*. 2019;25(2):180-201.
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmy040>
45. Wang W, Liu H, Li J, Wei D, Zhang J, Wang J, Ma J, Shi Y, Chen ZJ. Effect of preconceptional DHEA treatment on *in vitro* fertilization outcome in poor ovarian respond women: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2019;20(1):50.
<https://doi.org/10.1186/s13063-018-3146-x>
46. Tartagni M, Cicinelli MV, Baldini D, Tartagni MV, Alrasheed H, DeSalvia MA, Loverro G, Montagnani M. Dehydroepiandrosterone decreases the age-related decline of the *in vitro* fertilization outcome in women younger than 40 years old. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2015;13(1):18.
<https://doi.org/10.1186/s12958-015-0014-3>
47. Hassa H, Aydin Y, Ozatik O, Erol K, Ozatik Y. Effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) on follicular dynamics in a diminished ovarian reserve *in vivo* model. *Systems Biology in Reproductive Medicine*. 2015;61(3):117-121.
<https://doi.org/10.3109/19396368.2015.1011353>
48. Tajiri M, Suzuki Y, Tsuneyama N, Arinami H, Someya T. Hormonal dynamics effect of serum insulin-like growth factor I and cortisol/dehydroepiandrosterone sulfate ratio on symptom severity of major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2019;39(4):367-371.
<https://doi.org/10.1097/jcp.0000000000001071>

Поступила 10.03.2023

Received 10.03.2023

Принята к печати 11.04.2023

Accepted 11.04.2023