



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-1-0-4

УДК 577.171

# Генетические варианты глобулина, связывающего половые гормоны, и гормональный профиль больных генитальным эндометриозом

Т.А. Пономарева<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,

ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация

<sup>2</sup> Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»,

ул. Некрасова, д. 8/9, г. Белгород, 308007, Российская Федерация

Автор для переписки: Т.А. Пономарева ([rybaarbusova@icloud.com](mailto:rybaarbusova@icloud.com))

## Резюме

**Актуальность:** Эндометриоз относится к хроническим воспалительным, дисгормональным заболеваниям, важную роль в развитии которого играют генетические факторы. Для возникновения, роста и распространения эндометриозных гетеротопий важное значение играет гормональный дисбаланс половых гормонов. **Цель исследования:** Изучение ассоциации полиморфизма генов, связанных с уровнем глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), с гормональным профилем пациенток с генитальным эндометриозом. **Материалы и методы:** Проведено исследование на выборке из 103 женщин с генитальным эндометриозом. Каждой пациентке выполнен анализ уровня половых гормонов (дегидроэпиандростерон (ДГЭА), эстрадиол, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), прогестерон, пролактин и тестостерон). Проведено генотипирование девяти однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), значимых для уровня ГСПГ по данным полногеномных исследований (genome-wide association study, GWAS): rs12150660 гена *SHBG*, rs10454142 гена *PPP1R21*, rs780093 гена *GCKR*, rs17496332 гена *PRMT6*, rs3779195 гена *BAIAP2L1*, rs440837 гена *ZBTB10*, rs7910927 гена *JMJD1C*, rs4149056 гена *SLCO1B1*, rs8023580 гена *NR2F2*. Используя программу gPLINK, с помощью метода линейной регрессии произведена оценка ассоциации вышеперечисленных локусов с уровнем половых гормонов у женщин с генитальным эндометриозом. **Результаты:** Выявлены генетические варианты, связанные с уровнем ГСПГ, определяющие гормональный профиль больных эндометриозом. С содержанием дегидроэпиандростерона и тестостерона ассоциированы полиморфные локусы rs440837 *ZBTB10* (аллель G,  $\beta=-0,266$  -  $-0,334$ ,  $p_{perm}\leq 0,050$  и  $\beta=-0,322$  -  $-0,215$ ,  $p_{perm}\leq 0,050$ , соответственно), эстрадиола – rs3779195 *BAIAP2L1* (аллель A,  $\beta=-0,282$  -  $-0,318$ ,  $p_{perm}\leq 0,050$ ) и rs440837 *ZBTB10* (аллель G,  $\beta=-0,264$ ,  $p_{perm}=0,048$ ), прогестерона – rs780093 *GCKR* (аллель T,  $\beta=-0,380$  -  $-0,269$ ,  $p_{perm}\leq 0,050$ ), rs10454142 *PPP1R21* (аллель C,  $\beta=0,568$ ,  $p_{perm}=0,049$ ), rs8023580 *NR2F2* (аллель C,  $\beta=-0,289$ ,  $p_{perm}=0,050$ ) и rs12150660 *SHBG* (аллель T,  $\beta=-1,071$ ,  $p_{perm}=0,028$ ). **Заключение:** Установлены ассоциации

полиморфизма генов, связанных с уровнем ГСПГ по данным GWAS, с уровнем половых гормонов у пациенток с генитальным эндометриозом.

**Ключевые слова:** генитальный эндометриоз; половые гормоны; полиморфизм; ассоциации

**Для цитирования:** Пономарева ТА. Генетические варианты глобулина, связывающего половые гормоны, и гормональный профиль больных генитальным эндометриозом. Научные результаты биомедицинских исследований. 2025;11(1):75-90. DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-1-0-4

# Genetic variants of sex hormone-binding globulin and hormonal profile in patients with genital endometriosis

Tatyana A. Ponomareva<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup> Belgorod State National Research University,  
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

<sup>2</sup> St. Ioasaph Belgorod Regional Clinical Hospital,  
8/9 Nekrasov St., Belgorod, 308007, Russia

Corresponding author: Tatyana A. Ponomareva (rybaarbusova@icloud.com)

## Abstract

**Background:** Endometriosis is a chronic inflammatory, dyshormonal disease. Genetic factors play an important role in its development. Sex hormone imbalance is important for the occurrence, growth and spread of endometrioid heterotopias. **The aim of the study:** To investigate the association of gene polymorphism associated with the level of sex hormone-binding globulin (SHBG) with the hormonal profile of patients with genital endometriosis. **Materials and methods:** A study was conducted on a sample of 103 women with genital endometriosis. Each patient underwent an analysis of sex hormone levels (dehydroepiandrosterone (DHEA), estradiol, follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), progesterone, prolactin and testosterone). Genotyping of nine single-nucleotide polymorphisms (SNPs) significant for SHBG levels according to genome-wide association study (GWAS) data was performed: rs12150660 of the *SHBG* gene, rs10454142 of the *PPP1R21* gene, rs780093 of the *GCKR* gene, rs17496332 of the *PRMT6* gene, rs3779195 of the *BAIAP2L1* gene, rs440837 of the *ZBTB10* gene, rs7910927 of the *JMJD1C* gene, rs4149056 of the *SLCO1B1* gene, rs8023580 of the *NR2F2* gene. Using the gPLINK program, the association of the above loci with the level of sex hormones in women with genital endometriosis was assessed using the linear regression method. **Results:** Genetic variants associated with SHBG levels that determine the hormonal profile of patients with endometriosis have been identified. The polymorphic loci associated with the content of dehydroepiandrosterone and testosterone are rs440837 *ZBTB10* (allele G,  $\beta=-0.266$  -  $-0.334$ ,  $p_{perm}\leq 0.050$  and  $\beta=-0.322$  -  $-0.215$ ,  $p_{perm}\leq 0.050$ , respectively), estradiol – rs3779195 *BAIAP2L1* (allele A,  $\beta=-0.282$  -  $-0.318$ ,  $p_{perm}\leq 0.050$ ) and rs440837 *ZBTB10* (allele G,  $\beta=-0.264$ ,  $p_{perm}=0.048$ ), progesterone – rs780093 *GCKR* (allele T,  $\beta=-0.380$  -  $-0.269$ ,  $p_{perm}\leq 0.050$ ), rs10454142 *PPP1R21* (allele C,  $\beta=0.568$ ,  $p_{perm}=0.049$ ), rs8023580 *NR2F2* (allele C,  $\beta=-0.289$ ,  $p_{perm}=0.050$ ) and rs12150660 *SHBG* (allele T,  $\beta=-1.071$ ,  $p_{perm}=0.028$ ). **Conclusion:** Associations of gene polymorphism associated with SHBG levels according to GWAS data with the level of sex hormones in patients with genital endometriosis have been established.

**Keywords:** genital endometriosis; sex hormones; polymorphism; associations

**For citation:** Ponomareva TA. Genetic variants of sex hormone-binding globulin and hormonal profile in patients with genital endometriosis. Research Results in Biomedicine. 2025;11(1):75-90. Russian. DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-1-0-4

**Введение.** Эндометриоз – это хроническое дисгормональное, иммунозависимое, генетически обусловленное заболевание, которое определяется наличием эндометриоподобной ткани за пределами полости матки [1]. Эндометриоз встречается у 190 млн женщин во всем мире, однако его истинная распространенность остается неизвестной, поскольку треть пациенток имеют бессимптомную форму данного заболевания и окончательный диагноз требует хирургической визуализации эндометриозных очагов с последующим их гистологическим исследованием [2, 3]. Литературные данные говорят о высокой распространенности эндометриоза среди пациенток с бесплодием (до 50%) и хронической тазовой болью (ХТБ) (до 49%), а также среди женщин, у которых ХТБ не поддается лечению (до 75%) [4]. Эндометриоз – «многоликое» заболевание, которое отличается гетерогенностью симптомов: от тазовой боли, нарушений менструального цикла, дисменореи, диспареунии, бесплодия до иных проявлений, характерных для эндометриоза нетипичных локализаций (эндометриоз легких, мочевого и желудочно-кишечного трактов и т.д.) [2, 5]. При этом конечные причины и механизмы возникновения эндометриоза остаются до конца неизученными [3]. Согласно данным литературы, в развитии и распространении эндометриоза участвуют гормональные, иммунологические, анатомические факторы [6]. Также велика роль генетических факторов в этиологии эндометриоза [7-11]. Результаты проведенных близнецовых, семейных, ассоциативных и полногеномных исследований показывают, что генетические влияния на развитие эндометриоза значительны и составляют до 47% [7, 12]. Полногеномные исследования позволили установить около 200

полиморфных локусов, ассоциированных с возникновением эндометриоза [12]. Однако, до сегодняшнего дня не определена роль конкретных генетических вариантов, способствующих развитию данного заболевания.

В патогенезе эндометриоза большую роль играют половые гормоны [13]. Уровень биологически активных гонадостероидов в организме регулирует ГСПГ [14]. Оказывая влияние на уровни тестостерона и эстрогенов, ГСПГ способен изменить функционирование всей гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, и, следовательно, выработку других половых гормонов [15]. Поскольку ГСПГ отвечает за транспортировку и связывание гонадостероидов логичным является предположение о том, что GWAS-значимые полиморфные локусы, ассоциированные с уровнем ГСПГ, могут быть вовлечены в развитие эндометриоза и связаны с уровнями половых гормонов. На сегодняшний день проведенные ассоциативные и полногеномные исследования позволили выявить взаимосвязь между полиморфизмом генов половых гормонов, а также уровнем репродуктивных гормонов и развитием эндометриоза [16-19]. Однако, работы, посвященные изучению вклада генетических детерминант уровня ГСПГ в гормональный профиль пациенток с генитальным эндометриозом, не были проведены, что определяет актуальность данного исследования.

**Цель исследования.** Изучить ассоциации полиморфных локусов, связанных с уровнем ГСПГ на полногеномном уровне значимости (rs12150660 *SHBG*, rs10454142 *PPP1R21*, rs780093 *GCKR*, rs17496332 *PRMT6*, rs3779195 *BAIAP2L1*, rs440837 *ZBTB10*, rs7910927 *JMJD1C*, rs4149056 *SLCO1B1*, rs8023580 *NR2F2*), с гормональным профилем пациенток с генитальным эндометриозом.

**Материалы и методы исследования.** В исследование были включены 103 пациентки с генитальным эндометриозом. Все женщины, включенные в исследование, – русские, жительницы Центрального Черноземья РФ. Средний возраст женщин составил 33,01 лет, индекс массы тела – 24,91 кг/м<sup>2</sup>. Выборка была сформирована в гинекологическом отделении перинатального центра ОГБУЗ «БОКБ Святителя Иоасафа» (Белгород). Диагноз был установлен после проведенного оперативного лечения (подтвержден в результате морфологического исследования). Каждой пациенткой было подписано информированное согласие на участие в научном исследовании.

Каждой пациентке выполнен анализ уровня половых гормонов (дегидроэпиандростерон (ДГЭА), эстрадиол, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), прогестерон, пролактин и тестостерон). Для проведения молекулярно-генетического исследования были использованы образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов венозной крови фенольно/хлороформным методом экстракции. Для генотипирования были отобраны 9 GWAS-значимых полиморфных локусов, связанных с уровнем ГСПГ: rs12150660 *SHBG*, rs10454142 *PPP1R21*, rs780093 *GCKR*, rs17496332 *PRMT6*, rs3779195 *BAIAP2L1*, rs440837 *ZBTB10*, rs7910927 *JMJD1C*, rs4149056 *SLCO1B1*, rs8023580 *NR2F2*. Методом полимеразной цепной реакции (технология real-time ПЦР) на амплификаторе BioRad CFX96 с использованием локус-специфических наборов реагентов (производства ООО ТестГен, г. Ульяновск) выполнено генотипирование вышеописанных SNPs. Отбор полиморфных локусов производился исходя из их выраженного регуляторного потенциала и влияния на экспрессию генов (оценка проведена с помощью биоинформатического ресурса HaploReg). Для оценки ассоциаций SNPs с гормональным профилем пациенток с

генитальным эндометриозом использована программа gPLINK и метод линейной регрессии (для расчетов были использованы трансформированные значения т.е. приведенные к нормальному распределению показателей содержания гормонов) с проведением расчетов в 4-х генетико-статистических моделях: аллельной, доминантной, рецессивной и аддитивной. В качестве ковариат в расчеты были введены следующие параметры: возраст, ИМТ, наличие сочетанных пролиферативных заболеваний матки (гиперплазия эндометрия, миома матки). Пермутационный тест был использован для коррекции на множественные сравнения.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что распределение генотипов изучаемых девяти молекулярно-генетических маркеров (rs12150660 *SHBG*, rs10454142 *PPP1R21*, rs780093 *GCKR*, rs17496332 *PRMT6*, rs3779195 *BAIAP2L1*, rs440837 *ZBTB10*, rs7910927 *JMJD1C*, rs4149056 *SLCO1B1*, rs8023580 *NR2F2*) соответствует равновесию Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ).

Важной характеристикой эндометриоза является гормональный статус пациентки. Нами проанализирована вовлеченность полиморфизма генов ГСПГ в формирование особенностей гормонального статуса женщин с эндометриозом. В таблицах 1-7 отображены полученные результаты. Установлена ассоциация полиморфизма rs440837 (A>G) *ZBTB10* с уровнем дегидроэпиандростерона (DHEAS) согласно аддитивной ( $\beta = -0,266$ ;  $p = 0,046$ ;  $p_{perm} = 0,049$ ) и доминантной ( $\beta = -0,334$ ;  $p = 0,048$ ;  $p_{perm} = 0,050$ ) генетических моделей (Табл. 1).

С концентрацией эстрадиола (ESTR) связаны 2 полиморфных локуса – rs3779195 (T>A) *BAIAP2L1* и rs440837 (A>G) *ZBTB10* (Табл. 2). Однонуклеотидный полиморфизм rs3779195 (T>A) *BAIAP2L1* ассоциирован с уровнем данного гормона согласно аддитивной ( $\beta = -0,282$ ;  $p = 0,043$ ;  $p_{perm} = 0,045$ ) и доминантной ( $\beta = -0,318$ ;  $p = 0,031$ ;  $p_{perm} = 0,032$ ) генетических моделей. Полиморфный локус rs440837 (A>G)

*ZBTB10* в рамках доминантной генетической модели ( $\beta=-0,264$ ;  $p=0,047$ ;  $p_{\text{perm}}=0,048$ ) связан с содержанием ESTR в сыворотке крови больных эндометриозом. Четыре молекулярно-генетических маркера – rs780093 (C>T) *GCKR*, rs10454142 (T>C) *PPP1R21*, rs8023580 (T>C) *NR2F2* и rs12150660 (G>T) *SHBG* вовлечены в формирование уровня прогестерона (PG) у больных эндометриозом (Табл. 3). Локус rs780093 (C>T) *GCKR* связан с концентрацией данного гормона в рамках доминантной ( $\beta=-0,380$ ;  $p=0,037$ ;  $p_{\text{perm}}=0,038$ ) и аллельной ( $\beta=-0,269$ ;  $p=0,049$ ;  $p_{\text{perm}}=0,050$ ) генетических моделей. Полиморфизмы rs10454142 (T>C) *PPP1R21* и rs12150660 (G>T) *SHBG* определяют содержание PG в сыворотки крови пациенток с эндометриозом согласно рецессивной модели ( $\beta=0,568$ ;  $p=0,049$ ;  $p_{\text{perm}}=0,049$  и  $\beta=-1,071$ ;  $p=0,027$ ;  $p_{\text{perm}}=0,028$  соответственно) и локус rs8023580 (T>C) *NR2F2* ассоциирован с уровнем PG в рамках аллельной генетической модели ( $\beta=-0,289$ ;  $p=0,049$ ;  $p_{\text{perm}}=0,050$ ). Следует отметить, что минорный аллель С полиморфизма rs10454142 (T>C) *PPP1R21* связан с более высокой концентрацией PG в сыворотке крови пациенток с эндометриозом ( $\beta>0$ ), тогда как минорные аллели других трех вышеуказанных SNPs (аллель Т rs780093 (C>T) *GCKR*, аллель С rs8023580 (T>C) *NR2F2* и аллель Т rs12150660 (G>T) *SHBG*) маркируют низкий уровень данного гормона.

Концентрация тестостерона (TEST) у пациенток с эндометриозом детерминируется полиморфизмом rs440837 (A>G) *ZBTB10* согласно двух генетических моделей – доминантной ( $\beta=-0,322$ ;  $p=0,028$ ;  $p_{\text{perm}}=0,030$ ) и аллельной ( $\beta=-0,215$ ;  $p=0,050$ ;  $p_{\text{perm}}=0,050$ ) (Табл. 4).

Таким образом, нами выявлены генетические варианты, связанные с уровнем ГСПГ, определяющие гормональный профиль больных эндометриозом. С содержанием DHEAS и TEST ассоциирован полиморфный локус rs440837 (A>G) *ZBTB10*, с концентрацией ESTR – rs3779195 (T>A) *BAIAP2L1* и rs440837 (A>G) *ZBTB10*, с содержанием

PG – rs780093 (C>T) *GCKR*, rs10454142 (T>C) *PPP1R21*, rs8023580 (T>C) *NR2F2* и rs12150660 (G>T) *SHBG*.

Согласно литературным данным полиморфные локусы rs440837 *ZBTB10* и rs3779195 *BAIAP2L1* оказывают различные плейотропные эффекты, которые связаны с функционированием женской репродуктивной системы как в норме, так и при различных гинекологических заболеваниях. Так, полиморфизм гена *ZBTB10* ассоциирован с гормон-зависимыми опухолями как рак молочной железы [20] и рак яичников [21]. Ген *BAIAP2L1* ассоциирован с такими гормон-зависимыми заболеваниями, как рак молочной железы (установлено, что *BAIAP2L1* способствует прогрессированию РМЖ) [22], рак щитовидной железы [23] и рак яичников [24].

По данным двух GWAS, полиморфный локус rs440837 *ZBTB10* (аллель G по данным нашего исследования связан с низкими концентрациями дегидроэпиандростерона, эстрадиола и тестостерона) ассоциирован с уровнями ГСПГ [25, 26]. В исследовании Coviello A.D. et al. аллельный вариант А маркировал низкие уровни ГСПГ ( $\beta=-0,030$ ,  $p=3\times 10^{-9}$ ) [25], в то время как в анализе Harrison S. et al. аллельный вариант G был связан с высокими уровнями ГСПГ ( $\beta=1,43$ ) [26]. Вышеописанный полиморфизм функционально активен в печени, которая является основным местом синтеза ГСПГ [14]. ГСПГ – это гликопротеин плазмы крови, который специфически связывает андрогены и эстрогены, транспортирует их в метаболически неактивной форме и определяет соотношение свободной и белок-связанной фракций этих гормонов в плазме [15]. ГСПГ оставляет свободным только 1-2% тестостерона и 2% эстрадиола, в то время как 65% тестостерона и 38% эстрадиола связывается с ГСПГ, остальное – с альбумином [14, 15]. Таким образом уровни ГСПГ обратно коррелируют с концентрациями половых гормонов в крови: высокий ГСПГ приводит к низким уровням тестостерона и эстрогенов [27].

Таблица 1

Полиморфные локусы, ассоциированные с уровнем ГСПГ, и содержание DHEAS у больных эндометриозом

Table 1

Polymorphic loci associated with SHBG levels and DHEAS content in patients with endometriosis

| Полиморфный вариант                    | Объем выборки | Генетические модели |       |       |               |              |              |               |              |              |             |       |       |
|--|---------------|---------------------|-------|-------|---------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|-------------|-------|-------|
|  |               | аллельная           |       |       | аддитивная    |              |              | доминантная   |              |              | рецессивная |       |       |
|  |               | $\beta$             | SE    | P     | $\beta$       | SE           | P            | $\beta$       | SE           | P            | $\beta$     | SE    | P     |
| rs17496332 (A>G) <i>PRMT6</i> (1xp.)   | 62            | -0,037              | 0,127 | 0,770 | -0,057        | 0,134        | 0,671        | 0,040         | 0,174        | 0,820        | -0,404      | 0,295 | 0,176 |
| rs780093 (C>T) <i>GCKR</i> (2xp.)      | 62            | 0,046               | 0,141 | 0,746 | 0,044         | 0,144        | 0,762        | 0,007         | 0,184        | 0,968        | 0,188       | 0,314 | 0,552 |
| rs10454142 (T>C) <i>PPP1R21</i> (2xp.) | 62            | -0,035              | 0,123 | 0,777 | -0,020        | 0,128        | 0,874        | -0,096        | 0,173        | 0,579        | 0,148       | 0,273 | 0,590 |
| rs3779195 (T>A) <i>BAIAP2L1</i> (7xp.) | 58            | -0,132              | 0,174 | 0,451 | -0,070        | 0,189        | 0,711        | 0,003         | 0,210        | 0,988        | -0,998      | 0,685 | 0,152 |
| rs440837 (A>G) <i>ZBTB10</i> (8xp.)    | 62            | -0,235              | 0,127 | 0,068 | <b>-0,266</b> | <b>0,130</b> | <b>0,046</b> | <b>-0,334</b> | <b>0,165</b> | <b>0,048</b> | -0,380      | 0,340 | 0,268 |
| rs7910927 (G>T) <i>JMJD1C</i> (10xp.)  | 61            | -0,037              | 0,123 | 0,765 | -0,033        | 0,126        | 0,792        | 0,097         | 0,198        | 0,625        | -0,197      | 0,206 | 0,343 |
| rs4149056 (T>C) <i>SLCO1B1</i> (12xp.) | 61            | 0,258               | 0,138 | 0,065 | 0,263         | 0,149        | 0,084        | 0,315         | 0,178        | 0,083        | 0,285       | 0,397 | 0,475 |
| rs8023580 (T>C) <i>NR2F2</i> (15xp.)   | 59            | 0,044               | 0,136 | 0,747 | 0,054         | 0,139        | 0,699        | 0,091         | 0,174        | 0,602        | -0,025      | 0,344 | 0,942 |
| rs12150660 (G>T) <i>SHBG</i> (17xp.)   | 61            | 0,020               | 0,143 | 0,891 | -0,030        | 0,152        | 0,844        | -0,039        | 0,188        | 0,838        | -0,032      | 0,399 | 0,937 |

Примечание: Показатели получены при коррекции на ковариаты;  $\beta$  – коэффициент линейной регрессии; SE – ошибка  $\beta$ ; p – уровень значимости.

Note: The indicators were obtained by correcting for covariates;  $\beta$  – the linear regression coefficient; SE – the  $\beta$  error; p – the significance level.

Таблица 2

Полиморфные локусы, ассоциированные с уровнем ГСПГ, и содержание ESTR у больных эндометриозом

Table 2

Polymorphic loci associated with SHBG levels and ESTR content in patients with endometriosis

| Полиморфный вариант                    | Объем выборки | Генетические модели |       |       |               |              |              |               |              |              |             |       |       |
|--|---------------|---------------------|-------|-------|---------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|-------------|-------|-------|
|  |               | аллельная           |       |       | аддитивная    |              |              | доминантная   |              |              | рецессивная |       |       |
|  |               | $\beta$             | SE    | P     | $\beta$       | SE           | P            | $\beta$       | SE           | P            | $\beta$     | SE    | P     |
| rs17496332 (A>G) <i>PRMT6</i> (1xp.)   | 99            | 0,021               | 0,099 | 0,828 | -0,002        | 0,097        | 0,982        | 0,042         | 0,136        | 0,759        | -0,090      | 0,189 | 0,637 |
| rs780093 (C>T) <i>GCKR</i> (2xp.)      | 99            | -0,128              | 0,107 | 0,235 | -0,136        | 0,104        | 0,194        | -0,252        | 0,135        | 0,064        | 0,051       | 0,221 | 0,816 |
| rs10454142 (T>C) <i>PPP1R21</i> (2xp.) | 96            | -0,038              | 0,107 | 0,725 | -0,016        | 0,106        | 0,884        | -0,012        | 0,138        | 0,933        | -0,046      | 0,245 | 0,851 |
| rs3779195 (T>A) <i>BAIAP2L1</i> (7xp.) | 95            | -0,249              | 0,138 | 0,074 | <b>-0,282</b> | <b>0,138</b> | <b>0,043</b> | <b>-0,318</b> | <b>0,146</b> | <b>0,031</b> | 0,023       | 0,678 | 0,973 |
| rs440837 (A>G) <i>ZBTB10</i> (8xp.)    | 100           | -0,195              | 0,103 | 0,061 | -0,191        | 0,101        | 0,062        | <b>-0,264</b> | <b>0,131</b> | <b>0,047</b> | -0,198      | 0,247 | 0,426 |
| rs7910927 (G>T) <i>JMJD1C</i> (10xp.)  | 99            | -0,136              | 0,093 | 0,147 | -0,123        | 0,091        | 0,180        | -0,250        | 0,145        | 0,087        | -0,073      | 0,156 | 0,642 |
| rs4149056 (T>C) <i>SLCO1B1</i> (12xp.) | 99            | 0,059               | 0,115 | 0,611 | 0,130         | 0,115        | 0,262        | 0,129         | 0,141        | 0,360        | 0,297       | 0,303 | 0,330 |
| rs8023580 (T>C) <i>NR2F2</i> (15xp.)   | 96            | -0,063              | 0,118 | 0,598 | -0,075        | 0,116        | 0,520        | -0,115        | 0,134        | 0,395        | 0,086       | 0,337 | 0,798 |
| rs12150660 (G>T) <i>SHBG</i> (17xp.)   | 99            | 0,061               | 0,118 | 0,603 | 0,040         | 0,118        | 0,731        | 0,058         | 0,137        | 0,674        | -0,016      | 0,339 | 0,963 |

Примечание: Показатели получены при коррекции на ковариаты;  $\beta$  – коэффициент линейной регрессии; SE – ошибка  $\beta$ ; p – уровень значимости.

Note: The indicators were obtained by correcting for covariates;  $\beta$  – the linear regression coefficient; SE – the  $\beta$  error; p – the significance level.

Таблица 3

**Полиморфные локусы, ассоциированные с уровнем ГСПГ, и содержание PG у больных эндометриозом**

Table 3

**Polymorphic loci associated with SHBG levels and PG content in patients with endometriosis**

| Полиморфный вариант                    | Объем выборки | Генетические модели |              |              |            |       |       |               |              |              |               |              |              |
|--|---------------|---------------------|--------------|--------------|------------|-------|-------|---------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|
|  |               | аллельная           |              |              | аддитивная |       |       | доминантная   |              |              | рецессивная   |              |              |
|  |               | $\beta$             | SE           | P            | $\beta$    | SE    | P     | $\beta$       | SE           | P            | $\beta$       | SE           | P            |
| rs17496332 (A>G) <i>PRMT6</i> (1xp.)   | 63            | -0,067              | 0,119        | 0,577        | -0,068     | 0,123 | 0,584 | -0,134        | 0,173        | 0,441        | -0,001        | 0,242        | 0,996        |
| rs780093 (C>T) <i>GCKR</i> (2xp.)      | 63            | <b>-0,269</b>       | <b>0,134</b> | <b>0,049</b> | -0,267     | 0,138 | 0,058 | <b>-0,380</b> | <b>0,178</b> | <b>0,037</b> | -0,180        | 0,291        | 0,538        |
| rs10454142 (T>C) <i>PPP1R21</i> (2xp.) | 61            | 0,054               | 0,125        | 0,665        | 0,071      | 0,137 | 0,605 | -0,101        | 0,188        | 0,593        | <b>0,568</b>  | <b>0,283</b> | <b>0,049</b> |
| rs3779195 (T>A) <i>BAIAP2L1</i> (7xp.) | 62            | 0,060               | 0,161        | 0,711        | 0,090      | 0,170 | 0,600 | 0,109         | 0,184        | 0,559        | -0,046        | 0,689        | 0,947        |
| rs440837 (A>G) <i>ZBTB10</i> (8xp.)    | 63            | 0,052               | 0,149        | 0,727        | 0,065      | 0,156 | 0,678 | 0,141         | 0,177        | 0,429        | -0,447        | 0,496        | 0,372        |
| rs7910927 (G>T) <i>JMJD1C</i> (10xp.)  | 62            | -0,056              | 0,110        | 0,612        | -0,056     | 0,115 | 0,627 | 0,006         | 0,190        | 0,973        | -0,170        | 0,195        | 0,388        |
| rs4149056 (T>C) <i>SLCO1B1</i> (12xp.) | 62            | 0,000               | 0,153        | 1,000        | -0,009     | 0,166 | 0,958 | -0,011        | 0,192        | 0,956        | -0,007        | 0,493        | 0,988        |
| rs8023580 (T>C) <i>NR2F2</i> (15xp.)   | 61            | <b>-0,289</b>       | <b>0,144</b> | <b>0,049</b> | -0,273     | 0,150 | 0,074 | -0,284        | 0,172        | 0,105        | -0,554        | 0,478        | 0,252        |
| rs12150660 (G>T) <i>SHBG</i> (17xp.)   | 62            | -0,051              | 0,149        | 0,732        | -0,062     | 0,157 | 0,695 | 0,060         | 0,176        | 0,736        | <b>-1,071</b> | <b>0,471</b> | <b>0,027</b> |

Примечание: Показатели получены при коррекции на ковариаты;  $\beta$  – коэффициент линейной регрессии; SE – ошибка  $\beta$ ; p – уровень значимости.

Note: The indicators were obtained by correcting for covariates;  $\beta$  – the linear regression coefficient; SE – the  $\beta$  error; p – the significance level.

Таблица 4

**Полиморфные локусы, ассоциированные с уровнем ГСПГ, и содержание TEST у больных эндометриозом**

Table 4

**Polymorphic loci associated with SHBG levels and TEST content in patients with endometriosis**

| Полиморфный вариант                    | Объем выборки | Генетические модели |              |              |            |       |       |               |              |              |             |       |       |
|--|---------------|---------------------|--------------|--------------|------------|-------|-------|---------------|--------------|--------------|-------------|-------|-------|
|  |               | аллельная           |              |              | аддитивная |       |       | доминантная   |              |              | рецессивная |       |       |
|  |               | $\beta$             | SE           | P            | $\beta$    | SE    | P     | $\beta$       | SE           | P            | $\beta$     | SE    | P     |
| rs17496332 (A>G) <i>PRMT6</i> (1xp.)   | 92            | -0,031              | 0,105        | 0,765        | -0,039     | 0,107 | 0,718 | 0,036         | 0,147        | 0,809        | -0,244      | 0,218 | 0,267 |
| rs780093 (C>T) <i>GCKR</i> (2xp.)      | 92            | -0,036              | 0,114        | 0,756        | -0,020     | 0,115 | 0,863 | -0,014        | 0,150        | 0,926        | -0,051      | 0,241 | 0,833 |
| rs10454142 (T>C) <i>PPP1R21</i> (2xp.) | 89            | -0,086              | 0,108        | 0,428        | -0,093     | 0,109 | 0,395 | -0,099        | 0,148        | 0,504        | -0,195      | 0,243 | 0,425 |
| rs3779195 (T>A) <i>BAIAP2L1</i> (7xp.) | 88            | -0,106              | 0,142        | 0,459        | -0,125     | 0,147 | 0,397 | -0,088        | 0,156        | 0,575        | -1,027      | 0,680 | 0,135 |
| rs440837 (A>G) <i>ZBTB10</i> (8xp.)    | 93            | <b>-0,215</b>       | <b>0,109</b> | <b>0,050</b> | -0,215     | 0,112 | 0,059 | <b>-0,322</b> | <b>0,144</b> | <b>0,028</b> | -0,131      | 0,273 | 0,634 |
| rs7910927 (G>T) <i>JMJD1C</i> (10xp.)  | 92            | -0,042              | 0,099        | 0,672        | -0,064     | 0,101 | 0,525 | -0,159        | 0,160        | 0,325        | -0,005      | 0,172 | 0,975 |
| rs4149056 (T>C) <i>SLCO1B1</i> (12xp.) | 92            | -0,092              | 0,120        | 0,441        | -0,058     | 0,123 | 0,636 | -0,093        | 0,152        | 0,542        | 0,017       | 0,319 | 0,959 |
| rs8023580 (T>C) <i>NR2F2</i> (15xp.)   | 89            | -0,066              | 0,126        | 0,601        | -0,073     | 0,128 | 0,572 | -0,111        | 0,149        | 0,460        | 0,071       | 0,360 | 0,845 |
| rs12150660 (G>T) <i>SHBG</i> (17xp.)   | 92            | 0,000               | 0,128        | 1,000        | -0,033     | 0,130 | 0,799 | -0,094        | 0,148        | 0,527        | 0,379       | 0,403 | 0,350 |

Примечание: Показатели получены при коррекции на ковариаты;  $\beta$  – коэффициент линейной регрессии; SE – ошибка  $\beta$ ; p – уровень значимости.

Note: The indicators were obtained by correcting for covariates;  $\beta$  – the linear regression coefficient; SE – the  $\beta$  error; p – the significance level.

Таблица 5

**Полиморфные локусы, ассоциированные с уровнем ГСПГ, и содержание FSH у больных эндометриозом**

Table 5

**Polymorphic loci associated with SHBG levels and FSH content in patients with endometriosis**

| Полиморфный вариант                    | Объем выборки | Генетические модели |       |       |            |       |       |             |       |       |             |       |       |
|--|---------------|---------------------|-------|-------|------------|-------|-------|-------------|-------|-------|-------------|-------|-------|
|  |               | аллельная           |       |       | аддитивная |       |       | доминантная |       |       | рецессивная |       |       |
|  |               | $\beta$             | SE    | P     | $\beta$    | SE    | P     | $\beta$     | SE    | P     | $\beta$     | SE    | P     |
| rs17496332 (A>G) <i>PRMT6</i> (1xp.)   | 102           | 0,124               | 0,095 | 0,192 | 0,122      | 0,095 | 0,204 | 0,071       | 0,134 | 0,597 | 0,339       | 0,188 | 0,075 |
| rs780093 (C>T) <i>GCKR</i> (2xp.)      | 102           | 0,051               | 0,106 | 0,632 | 0,063      | 0,106 | 0,553 | 0,096       | 0,137 | 0,485 | 0,026       | 0,223 | 0,907 |
| rs10454142 (T>C) <i>PPP1R21</i> (2xp.) | 99            | 0,047               | 0,103 | 0,650 | 0,041      | 0,105 | 0,696 | 0,025       | 0,140 | 0,860 | 0,140       | 0,238 | 0,560 |
| rs3779195 (T>A) <i>BAIAP2L1</i> (7xp.) | 98            | 0,040               | 0,136 | 0,767 | 0,046      | 0,141 | 0,744 | 0,057       | 0,149 | 0,705 | -0,103      | 0,684 | 0,881 |
| rs440837 (A>G) <i>ZBTB10</i> (8xp.)    | 103           | 0,048               | 0,102 | 0,640 | 0,081      | 0,103 | 0,436 | 0,023       | 0,133 | 0,865 | 0,390       | 0,246 | 0,117 |
| rs7910927 (G>T) <i>JMJD1C</i> (10xp.)  | 102           | 0,076               | 0,091 | 0,406 | 0,083      | 0,092 | 0,369 | 0,158       | 0,146 | 0,279 | 0,059       | 0,157 | 0,709 |
| rs4149056 (T>C) <i>SLCO1B1</i> (12xp.) | 102           | 0,029               | 0,113 | 0,799 | 0,072      | 0,115 | 0,535 | 0,098       | 0,140 | 0,487 | 0,040       | 0,307 | 0,898 |
| rs8023580 (T>C) <i>NR2F2</i> (15xp.)   | 99            | -0,046              | 0,116 | 0,695 | -0,026     | 0,118 | 0,827 | -0,041      | 0,136 | 0,763 | 0,043       | 0,346 | 0,902 |
| rs12150660 (G>T) <i>SHBG</i> (17xp.)   | 102           | 0,060               | 0,115 | 0,602 | 0,035      | 0,117 | 0,767 | 0,039       | 0,136 | 0,778 | 0,055       | 0,342 | 0,873 |

Примечание: Показатели получены при коррекции на ковариаты;  $\beta$  – коэффициент линейной регрессии; SE – ошибка  $\beta$ ; p – уровень значимости.

Note: The indicators were obtained by correcting for covariates;  $\beta$  – the linear regression coefficient; SE – the  $\beta$  error; p – the significance level.

Таблица 6

**Полиморфные локусы, ассоциированные с уровнем ГСПГ, и содержание LH у больных эндометриозом**

Table 6

**Polymorphic loci associated with SHBG levels and LH content in patients with endometriosis**

| Полиморфный вариант                    | Объем выборки | Генетические модели |       |       |            |       |       |             |       |       |             |       |       |
|--|---------------|---------------------|-------|-------|------------|-------|-------|-------------|-------|-------|-------------|-------|-------|
|  |               | аллельная           |       |       | аддитивная |       |       | доминантная |       |       | рецессивная |       |       |
|  |               | $\beta$             | SE    | P     | $\beta$    | SE    | P     | $\beta$     | SE    | P     | $\beta$     | SE    | P     |
| rs17496332 (A>G) <i>PRMT6</i> (1xp.)   | 100           | 0,127               | 0,097 | 0,192 | 0,120      | 0,095 | 0,213 | 0,059       | 0,135 | 0,663 | 0,355       | 0,188 | 0,062 |
| rs780093 (C>T) <i>GCKR</i> (2xp.)      | 100           | -0,080              | 0,109 | 0,467 | -0,065     | 0,107 | 0,548 | -0,028      | 0,137 | 0,837 | -0,222      | 0,231 | 0,340 |
| rs10454142 (T>C) <i>PPP1R21</i> (2xp.) | 97            | 0,108               | 0,103 | 0,299 | 0,070      | 0,102 | 0,494 | 0,193       | 0,135 | 0,156 | -0,201      | 0,232 | 0,388 |
| rs3779195 (T>A) <i>BAIAP2L1</i> (7xp.) | 96            | 0,082               | 0,138 | 0,556 | 0,076      | 0,141 | 0,590 | 0,073       | 0,149 | 0,624 | 0,248       | 0,682 | 0,717 |
| rs440837 (A>G) <i>ZBTB10</i> (8xp.)    | 101           | -0,024              | 0,104 | 0,816 | 0,004      | 0,103 | 0,972 | -0,031      | 0,134 | 0,819 | 0,127       | 0,249 | 0,611 |
| rs7910927 (G>T) <i>JMJD1C</i> (10xp.)  | 100           | 0,057               | 0,092 | 0,537 | 0,040      | 0,091 | 0,661 | 0,072       | 0,146 | 0,621 | 0,035       | 0,158 | 0,825 |
| rs4149056 (T>C) <i>SLCO1B1</i> (12xp.) | 100           | 0,029               | 0,114 | 0,800 | 0,003      | 0,114 | 0,977 | 0,083       | 0,139 | 0,553 | -0,393      | 0,310 | 0,208 |
| rs8023580 (T>C) <i>NR2F2</i> (15xp.)   | 97            | 0,124               | 0,119 | 0,301 | 0,084      | 0,119 | 0,484 | 0,035       | 0,139 | 0,799 | 0,485       | 0,343 | 0,161 |
| rs12150660 (G>T) <i>SHBG</i> (17xp.)   | 100           | 0,152               | 0,116 | 0,192 | 0,150      | 0,118 | 0,207 | 0,243       | 0,136 | 0,078 | -0,247      | 0,340 | 0,470 |

Примечание: Показатели получены при коррекции на ковариаты;  $\beta$  – коэффициент линейной регрессии; SE – ошибка  $\beta$ ; p – уровень значимости.

Note: The indicators were obtained by correcting for covariates;  $\beta$  – the linear regression coefficient; SE – the  $\beta$  error; p – the significance level.



Таблица 7

**Полиморфные локусы, ассоциированные с уровнем ГСПГ, и содержание PROL у больных эндометриозом**

Table 7

**Polymorphic loci associated with SHBG levels and PROL content in patients with endometriosis**

| Полиморфный вариант                    | Объем выборки | Генетические модели |       |       |            |       |       |             |       |       |             |       |       |
|--|---------------|---------------------|-------|-------|------------|-------|-------|-------------|-------|-------|-------------|-------|-------|
|  |               | аллельная           |       |       | аддитивная |       |       | доминантная |       |       | рецессивная |       |       |
|  |               | $\beta$             | SE    | P     | $\beta$    | SE    | P     | $\beta$     | SE    | P     | $\beta$     | SE    | P     |
| rs17496332 (A>G) <i>PRMT6</i> (1xp.)   | 102           | 0,086               | 0,097 | 0,376 | 0,058      | 0,095 | 0,545 | 0,031       | 0,130 | 0,813 | 0,166       | 0,190 | 0,384 |
| rs780093 (C>T) <i>GCKR</i> (2xp.)      | 100           | 0,189               | 0,105 | 0,075 | 0,174      | 0,101 | 0,089 | 0,163       | 0,133 | 0,223 | 0,338       | 0,210 | 0,112 |
| rs10454142 (T>C) <i>PPP1R21</i> (2xp.) | 97            | -0,002              | 0,103 | 0,983 | -0,019     | 0,100 | 0,853 | -0,081      | 0,132 | 0,538 | 0,144       | 0,225 | 0,525 |
| rs3779195 (T>A) <i>BAIAP2L1</i> (7xp.) | 96            | 0,138               | 0,133 | 0,302 | 0,107      | 0,135 | 0,428 | 0,122       | 0,143 | 0,396 | -0,022      | 0,640 | 0,973 |
| rs440837 (A>G) <i>ZBTB10</i> (8xp.)    | 99            | -0,013              | 0,107 | 0,907 | 0,021      | 0,102 | 0,834 | 0,009       | 0,131 | 0,947 | 0,097       | 0,251 | 0,699 |
| rs7910927 (G>T) <i>JMJD1C</i> (10xp.)  | 100           | 0,058               | 0,091 | 0,523 | 0,069      | 0,087 | 0,432 | -0,051      | 0,139 | 0,712 | 0,262       | 0,148 | 0,079 |
| rs4149056 (T>C) <i>SLCO1B1</i> (12xp.) | 100           | 0,076               | 0,113 | 0,501 | 0,157      | 0,110 | 0,157 | 0,124       | 0,135 | 0,362 | 0,516       | 0,288 | 0,076 |
| rs8023580 (T>C) <i>NR2F2</i> (15xp.)   | 96            | -0,095              | 0,118 | 0,421 | -0,114     | 0,113 | 0,315 | -0,112      | 0,131 | 0,394 | -0,257      | 0,328 | 0,436 |
| rs12150660 (G>T) <i>SHBG</i> (17xp.)   | 100           | -0,044              | 0,116 | 0,701 | -0,085     | 0,111 | 0,446 | -0,066      | 0,130 | 0,610 | -0,314      | 0,328 | 0,341 |

Примечание: Показатели получены при коррекции на ковариаты;  $\beta$  – коэффициент линейной регрессии; SE – ошибка  $\beta$ ; p – уровень значимости.

Note: The indicators were obtained by correcting for covariates;  $\beta$  – the linear regression coefficient; SE – the  $\beta$  error; p – the significance level.

Полученные нами данные согласуются с данными проведенных полногеномных исследований. Так, генетический вариант G rs440837 *ZBTB10*, ассоциированный по нашим данным с низкими концентрациями ДГЭА, эстрадиола и тестостерона, связан по данным GWAS с высокими уровнями ГСПГ, и, следовательно, с низким уровнем тестостерона и эстрадиола [26]. Из литературных материалов известно, что для гормонального профиля пациенток с эндометриозом характерны изменения уровней половых гормонов: снижение уровня ЛГ, увеличение концентрации ФСГ, снижение соотношения ЛГ/ФСГ, увеличение уровня ГСПГ, снижение тестостерона, высокие концентрации эстрадиола в эндометриоидных очагах и нормальные или низкие уровни сывороточного эстрадиола, повышение соотношения эстрадиол/тестостерон и т.д. [28, 29]. Данные гормональные изменения способствуют росту и распространению эндометриоидных гетеротопий [30, 31]. Описанные колебания уровня гормонов при эндометриозе тождественны полученным нами данным о низких уровнях эстрадиола у женщин с наличием аллеля А полиморфизма rs3779195 *BAIAP2L1*.

Результаты настоящего исследования согласуются с работой Dinsdale N. et al., в которой было выдвинуто предположение, что эндометриоз возникает из-за атипичного функционирования гипоталамо-гипофизарной оси в пренатальный период, и при этом ключевое значение в развитии заболевания имеет низкий уровень пренатального тестостерона [28]. Сбой в функционировании гипоталамо-гипофизарной системы обусловлен изменением чувствительности гипоталамуса к стероид-индуцированной обратной отрицательной связи и приводит к формированию определенного гормонального профиля, предрасполагающего к развитию эндометриоза (сниженный уровень ЛГ по

сравнению с ФСГ, повышенный уровень ГСПГ, сниженный системный/яичниковый тестостерон и другие изменения) [28, 32]. Ввиду того что ГСПГ транспортирует андрогены в крови, а также регулирует их доступ к тканям-мишеням, то можно предположить, что высокие уровни ГСПГ влияют на снижение уровня свободного тестостерона. В последующем низкие уровни пренатального и постнатального тестостерона способствуют раннему возрасту наступления менархе, укорочению менструальных циклов, развитию меноррагии, которые, как известно, являются одними из факторов риска развития эндометриоза [28]. Вышеуказанные факторы риска способствуют увеличению вероятности заброса менструальной крови и последующего развития эндометриоза, согласно гипотезе ретроградной менструации [33]. Кроме того, некоторые авторы указывают на активацию стволовых клеток посредством воздействия низких уровней тестостерона с последующим развитием эндометриоза в соответствии с теорией стволовых клеток [14]. В последующей статье Crespi et al. выявлена положительная корреляция между низкими уровнями тестостерона и основными симптомами эндометриоза, такими как тазовая боль и повышенная чувствительность к боли [29].

Проведенный в 2024 году анализ, посвященный изучению ассоциации ГСПГ-связанных генов с раком молочной железы (РМЖ), показал вовлеченность полиморфного локуса rs10454142 *PPP1R21* в возникновение РМЖ у женщин без отягощенной наследственности и у женщин, не имеющих мутаций в генах *BRCA1/CHEK2* [34]. В данной работе показано, что аллель С rs10454142 *PPP1R21* является фактором риска развития РМЖ у женщин, не имеющих отягощенного семейного анамнеза по РМЖ (OR=1,32,  $p_{perm}=0,027$ ), и у женщин у которых отсутствовали мутации в генах *BRCA1/CHEK2* (OR=1,34-1,74,  $p_{perm}<0,050$ ) [34]. В соответствии с литературными

данными, прогестерон участвует в регуляции пролиферации и дифференцировке паренхиматозных клеток молочной железы [35]. Рак молочной железы – гормон-зависимая опухоль, важную роль в патогенезе которой играют половые гормоны (эстрогены, прогестерон, пролактин и др.) [34, 35]. Исследование, посвященное изучению уровня гормонов периферической крови у пациенток с РМЖ показало, что уровень прогестерона у пациенток в менопаузе превышал нормальные значения [36]. Эти данные согласуются с результатами нашего исследования, в котором установлено, что минорный аллель С полиморфизма rs10454142 *PPP1R21* связан с более высокой концентрацией прогестерона в сыворотке крови пациенток с эндометриозом.

В исследовании Golovchenko I.O. et al., посвященном изучению связи полиморфизмов, влияющих на уровни половых гормонов (панель из 9 локусов, взятая из GWAS Ruth et al. [37]), с эндометриозом (работа выполнена на этой же выборке пациентов), были выявлены следующие результаты. Во-первых, была установлена протективная роль аллеля С rs11031005 *FSHB*, ассоциированного с повышением уровня общего/свободного тестостерона. Во-вторых, была показана вовлеченность в предрасположенность к эндометриозу (в рамках межгенных взаимодействий) SNPs, ассоциированных с уровнем циркулирующего ГСПГ (rs1641549 *TP53*, rs727428 *SHBG*), свободного (биодоступного) тестостерона (rs112295236 *SLC22A10*, rs727428 *SHBG*) и ДГЭА [38]. В последующем исследовании Головченко И.О. была продемонстрирована корреляция уровней тестостерона у пациентов с эндометриозом с полиморфизмами rs148982377 *ZNF789* и rs34670419 *ZKSCAN5* [39].

**Заключение.** Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что среди пациенток с генитальным эндометриозом уровни дегидроэпиандростерона и тестостерона

маркируются полиморфным локусом rs440837 *ZBTB10*, концентрации эстрадиола – rs3779195 *BAIAP2L1* и rs440837 *ZBTB10*, содержание прогестерона – rs780093 *GCKR*, rs10454142 *PPP1R21*, rs8023580 *NR2F2* и rs12150660 *SHBG*.

### Информация о финансировании

*Финансирование данной работы не проводилось.*

### Financial support

*No financial support has been provided for this work.*

### Конфликт интересов

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.*

### Conflict of interests

*The author has no conflict of interest to declare.*

### Список литературы

1. Crump J, Suker A, White L. Endometriosis: A review of recent evidence and guidelines. *Australian Journal of General Practice*. 2024;53(1-2):11-18. DOI: <https://doi.org/10.31128/AJGP/04-23-6805>
2. Koninckx PR, Fernandes R, Ussia A, et al. Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2021;12:745548. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.745548>
3. Wang PH, Yang ST, Chang WH, et al. Endometriosis: Part I. Basic concept. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;61(6):927-934. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2022.08.002>
4. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(19):10554. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms221910554>
5. Адамян ЛВ, Андреева ЕН. Редкие формы эндометриоза. *Проблемы репродукции*. 2022;28(1):45-53. DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20222801145>
6. Пономарева ТА, Алтухова ОБ, Пономаренко ИВ, и др. Современные представления о механизмах развития и факторах риска эндометриоза. *Акушерство и*

- гинекология. 2024;7:12-20. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2024.110>
7. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(13):1244-1256. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810764>
8. Ponomarenko MS, Reshetnikov EA, Churnosova MM, et al. Comorbidity and syntropy of benign proliferative diseases of the female reproductive system: non-genetic, genetic, and epigenetic factors (review). *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(4):544-556. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-9>
9. Пономарева ТА, Алтухова ОБ, Пономаренко ИВ, и др. Генетические основы коморбидности эндометриоза. *Медицинский Совет*. 2024;(17):92-102. DOI: <https://doi.org/10.21518/ms2024-497>
10. Радзинский ВЕ, Алтухова ОБ. Молекулярно-генетические детерминанты бесплодия при генитальном эндометриозе. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2018;4(3):28-37. DOI: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3>
11. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Верзилина ИН, и др. Молекулярно-генетические детерминанты развития эндометриоза. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(1):82-86. DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-1-82-86>
12. Пономарева ТА, Алтухова ОБ, Пономаренко ИВ, и др. Роль генетических факторов в формировании эндометриозных поражений. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(4):443-454. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.434>
13. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносоев МИ. Молекулярные механизмы и факторы риска развития эндометриоза. *Акушерство и гинекология*. 2019;3:26-31. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2019.3.26-31>
14. Narinx N, David K, Walravens J, et al. Role of sex hormone-binding globulin in the free hormone hypothesis and the relevance of free testosterone in androgen physiology. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2022;79(11):543. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04562-1>
15. Simons PIHG, Valkenburg O, Stehouwer CDA, et al. Sex hormone-binding globulin: biomarker and hepatokine? *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2021;32(8):544-553. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.05.002>
16. Adewuyi EO, Sapkota Y, International Endogene Consortium, et al. Shared molecular genetic mechanisms underlie endometriosis and migraine comorbidity. *Genes*. 2020;11(3):268. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes11030268>
17. Sapkota Y, Steinhorsdottir V, Morris AP, et al. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. *Nature Communications*. 2017;8:15539. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms15539>
18. Garitazelaia A, Rueda-Martínez A, Arauzo R, et al. A Systematic two-sample Mendelian randomization analysis identifies shared genetic origin of endometriosis and associated phenotypes. *Life*. 2021;11(1):24. DOI: <https://doi.org/10.3390/life11010024>
19. Golovchenko I, Aizikovich B, Golovchenko O, et al. Sex Hormone Candidate Gene Polymorphisms Are Associated with Endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(22):13691. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232213691>
20. Ponomarenko I, Pasenov K, Churnosova M, et al. Sex-Hormone-Binding Globulin Gene Polymorphisms and Breast Cancer Risk in Caucasian Women of Russia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(4):2182. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25042182>
21. Lai Y, Zhang X, Zhang Z, et al. The microRNA-27a: ZBTB10-specificity protein pathway is involved in follicle stimulating hormone-induced VEGF, Cox2 and survivin expression in ovarian epithelial cancer cells. *International Journal of Oncology*. 2013;42(2):776-784. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijo.2012.1743>
22. Deng N, Zhang X, Zhang Y. *BAIAP2L1* accelerates breast cancer progression and chemoresistance by activating AKT signaling through binding with ribosomal protein L3. *Cancer Science*. 2023;114(3):764-780. DOI: <https://doi.org/10.1111/cas.15632>
23. Renaud E, Riegel K, Romero R, et al. Multiomic analysis of papillary thyroid cancers identifies *BAIAP2L1-BRAF* fusion and requirement of TRIM25, PDE5A and PKC $\delta$  for tumorigenesis. *Molecular Cancer*. 2022;21(1):195. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01665-y>
24. Chao A, Tsai CL, Jung SM, et al. *BAI1-Associated Protein 2-Like 1 (BAIAP2L1)* Is a Potential Biomarker in Ovarian Cancer. *PLoS*

- ONE. 2015;10(7):e0133081. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133081>
25. Coviello AD, Haring R, Wellons M, et al. A genome-wide association meta-analysis of circulating sex hormone-binding globulin reveals multiple Loci implicated in sex steroid hormone regulation. *PLoS Genetics*. 2012;8(7):e1002805. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002805>
26. Harrison S, Davies NM, Howe LD, et al. Testosterone and socioeconomic position: Mendelian randomization in 306,248 men and women in UK Biobank. *Science Advances*. 2021;7(31):eabf8257. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abf8257>
27. Qu X, Donnelly R. Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) as an Early Biomarker and Therapeutic Target in Polycystic Ovary Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(21):8191. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21218191>
28. Dinsdale N, Nepomnaschy P, Crespi B. The evolutionary biology of endometriosis. *Evolution, Medicine and Public Health*. 2021;9(1):174-191. DOI: <https://doi.org/10.1093/emph/eoab008>
29. Crespi B. Variation among human populations in endometriosis and PCOS A test of the inverse comorbidity model. *Evolution, Medicine and Public Health*. 2021;9(1):295-310. DOI: <https://doi.org/10.1093/emph/eoab029>
30. Андреев АЕ, Клейменова ТС, Дробинцева АО, и др. Сигнальные молекулы, вовлеченные в образование новых нервных окончаний при эндометриозе (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2019;5(1):94-107. DOI: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-7>
31. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносоев МИ. Молекулярные механизмы и факторы риска развития эндометриоза. *Акушерство и гинекология*. 2019;3:26-31. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2019.3.26-31>
32. Sinnott-Armstrong N, Naqvi S, Rivas M, et al. GWAS of three molecular traits highlights core genes and pathways alongside a highly polygenic background. *eLife*. 2021;10:e58615. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.58615>
33. Bulun SE. Endometriosis caused by retrograde menstruation: now demonstrated by DNA evidence. *Fertility and Sterility*. 2022;118(3):535-536. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.07.012>
34. Пасенов КН. Особенности ассоциаций SHBG-связанных генов с раком молочной железы у женщин в зависимости от наличия наследственной отягощенности и мутаций в генах *BRCA1/CHEK2*. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2024;10(1):69-88. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-4>
35. Li Z, Wei H, Li S, et al. The Role of Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Drug Design, Development and Therapy*. 2022;16:305-314. DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S336643>
36. Юрченкова КВ, Смолякова РМ, Шпадарук ЕМ, и др. Оценка уровня экскреции гормонов в периферической крови у пациенток, страдающих раком молочной железы. В: Сахаровские чтения 2020 года: экологические проблемы XXI века. Материалы 20-й международной научной конференции, 21-22 мая 2020 г., г. Минск. 2020;2:274-277. DOI: <https://doi.org/10.46646/SAKH-2020-2-274-277>
37. Ruth KS, Campbell PJ, Chew S, et al. 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. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.102>
38. Golovchenko I, Aizikovich B, Golovchenko O, et al. Sex Hormone Candidate Gene Polymorphisms Are Associated with Endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(22):13691. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232213691>
39. Головченко ИО. Генетические детерминанты уровня половых гормонов у больных эндометриозом. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2023;9(1):5-21. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1>

## References

1. Crump J, Suker A, White L. Endometriosis: A review of recent evidence and guidelines. *Australian Journal of General Practice*. 2024;53(1-2):11-18. DOI: <https://doi.org/10.31128/AJGP/04-23-6805>
2. Koninckx PR, Fernandes R, Ussia A, et al. Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2021;12:745548. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.745548>
3. Wang PH, Yang ST, Chang WH, et al. Endometriosis: Part I. Basic concept. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*.

- 2022;61(6):927-934. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2022.08.002>
4. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(19):10554. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms221910554>
5. Adamyan LV, Andreeva EN. The rarest forms of endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(1):45-53. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20222801145>
6. Ponomareva TA, Altukhova OB, Ponomarenko IV, et al. Novel concepts in the pathogenesis and risk factors of endometriosis. *Obstetrics and Gynecology*. 2024;(7):12-20 Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2024.110>
7. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(13):1244-1256. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810764>
8. Ponomarenko MS, Reshetnikov EA, Churnosova MM, et al. Comorbidity and syntropy of benign proliferative diseases of the female reproductive system: non-genetic, genetic, and epigenetic factors (review). *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(4):544-556. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-9>
9. Ponomareva TA, Altukhova OB, Ponomarenko IV, et al. Genetic basis of endometriosis comorbidity. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2024;(17):92-102. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21518/ms2024-497>
10. Radzinsky VE, Altukhova OB. Molecular-genetic determinants of infertility in genital endometriosis. *Research Results in Biomedicine*. 2018;4(3):28-37. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3>
11. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Verzilina IN, et al. Molecular-genetic determinants of the development of endometriosis. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(1):82-86. Russian. DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-1-82-86>
12. Ponomareva TA, Altukhova OB, Ponomarenko IV, et al. The role of genetic factors in developing endometrioid lesions. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(4):443-454. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.434>
13. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Molecular mechanisms of and risk factors for endometriosis. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;3:26-31. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2019.3.26-31>
14. Narinx N, David K, Walravens J, et al. Role of sex hormone-binding globulin in the free hormone hypothesis and the relevance of free testosterone in androgen physiology. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2022;79(11):543. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04562-1>
15. Simons PIHG, Valkenburg O, Stehouwer CDA, et al. Sex hormone-binding globulin: biomarker and hepatokine? *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2021;32(8):544-553. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.05.002>
16. Adewuyi EO, Sapkota Y, International Endogene Consortium, et al. Shared molecular genetic mechanisms underlie endometriosis and migraine comorbidity. *Genes*. 2020;11(3):268. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes11030268>
17. Sapkota Y, Steinhorsdottir V, Morris AP, et al. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. *Nature Communications*. 2017;8:15539. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms15539>
18. Garitazelaia A, Rueda-Martínez A, Arauzo R, et al. A Systematic two-sample Mendelian randomization analysis identifies shared genetic origin of endometriosis and associated phenotypes. *Life*. 2021;11(1):24. DOI: <https://doi.org/10.3390/life11010024>
19. Golovchenko I, Aizikovich B, Golovchenko O, et al. Sex Hormone Candidate Gene Polymorphisms Are Associated with Endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(22):13691. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232213691>
20. Ponomarenko I, Pasenov K, Churnosova M, et al. Sex-Hormone-Binding Globulin Gene Polymorphisms and Breast Cancer Risk in Caucasian Women of Russia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(4):2182. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25042182>
21. Lai Y, Zhang X, Zhang Z, et al. The microRNA-27a: ZBTB10-specificity protein pathway is involved in follicle stimulating hormone-induced VEGF, Cox2 and survivin expression in ovarian epithelial cancer cells. *International Journal of Oncology*. 2013;42(2):776-784. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijo.2012.1743>
22. Deng N, Zhang X, Zhang Y. *BAIAP2LI* accelerates breast cancer progression and chemoresistance by activating AKT signaling

- through binding with ribosomal protein L3. *Cancer Science*. 2023;114(3):764-780. DOI: <https://doi.org/10.1111/cas.15632>
- 23.Renaud E, Riegel K, Romero R, et al. Multiomic analysis of papillary thyroid cancers identifies BAIAP2L1-BRAF fusion and requirement of TRIM25, PDE5A and PKC $\delta$  for tumorigenesis. *Molecular Cancer*. 2022;21(1):195. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01665-y>
- 24.Chao A, Tsai CL, Jung SM, et al. BAI1-Associated Protein 2-Like 1 (BAIAP2L1) Is a Potential Biomarker in Ovarian Cancer. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0133081. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133081>
- 25.Coviello AD, Haring R, Wellons M, et al. A genome-wide association meta-analysis of circulating sex hormone-binding globulin reveals multiple Loci implicated in sex steroid hormone regulation. *PLoS Genetics*. 2012;8(7):e1002805. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002805>
- 26.Harrison S, Davies NM, Howe LD, et al. Testosterone and socioeconomic position: Mendelian randomization in 306,248 men and women in UK Biobank. *Science Advances*. 2021;7(31):eabf8257. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abf8257>
- 27.Qu X, Donnelly R. Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) as an Early Biomarker and Therapeutic Target in Polycystic Ovary Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(21):8191. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21218191>
- 28.Dinsdale N, Nepomnaschy P, Crespi B. The evolutionary biology of endometriosis. *Evolution, Medicine and Public Health*. 2021;9(1):174-191. DOI: <https://doi.org/10.1093/emph/eoab008>
- 29.Crespi B. Variation among human populations in endometriosis and PCOS A test of the inverse comorbidity model. *Evolution, Medicine and Public Health*. 2021;9(1):295-310. DOI: <https://doi.org/10.1093/emph/eoab029>
- 30.Andreev AE, Kleimenova TS, Drobintseva AO, et al. Signal molecules involved in the formation of new nerve endings in endometriosis (review). *Research Results in Biomedicine*. 2019;5(1):94-107. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-7>
- 31.Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Molecular mechanisms of and risk factors for endometriosis. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;3:26-31. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2019.3.26-31>
- 32.Sinnott-Armstrong N, Naqvi S, Rivas M, et al. GWAS of three molecular traits highlights core genes and pathways alongside a highly polygenic background. *eLife*. 2021;10:e58615. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.58615>
- 33.Bulun SE. Endometriosis caused by retrograde menstruation: now demonstrated by DNA evidence. *Fertility and Sterility*. 2022;118(3):535-536. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.07.012>
- 34.Pasenov KN. Features of associations of SHBG-related genes with breast cancer in women, depending on the presence of hereditary burden and mutations in the BRCA1/CHEK2 genes. *Research Results in Biomedicine*. 2024;10(1):69-88. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-4>
- 35.Li Z, Wei H, Li S, et al. The Role of Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Drug Design, Development and Therapy*. 2022;16:305-314. DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S336643>
- 36.Yurchenkova KV, Smolyakova RM, Shpadaruk EM, and others. Assessment of the level of hormone excretion in peripheral blood in patients with breast cancer. In: Sakharov Readings 2020: Environmental problems of the 21st century. Proceedings of the 20th International Scientific Conference, May 21-22, 2020, Minsk. 2020;2:274-277. DOI: <https://doi.org/10.46646/SAKH-2020-2-274-277>
- 37.Ruth KS, Campbell PJ, Chew S, et al. 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. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.102>
- 38.Golovchenko I, Aizikovich B, Golovchenko O, et al. Sex Hormone Candidate Gene Polymorphisms Are Associated with Endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(22):13691. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232213691>
- 39.Golovchenko IO. Genetic determinants of sex hormone levels in endometriosis patients. *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(1):5-21. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1>

Статья поступила в редакцию 11 августа 2024 г.  
Поступила после доработки 25 сентября 2024 г.  
Принята к печати 10 октября 2024 г.

Received 11 August 2024  
Revised 25 September 2024  
Accepted 10 October 2024

### Информация об авторе

**Татьяна Андреевна Пономарева**, аспирант по научной специальности 1.5.7 – Генетика ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; врач акушер-гинеколог, ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: rybaarbusova@icloud.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8533-9319>.

### Information about the author

**Tatyana A. Ponomareva**, Post-graduate Student in Scientific Specialty 1.5.7 – Genetics, Belgorod State National Research University; Obstetrician-Gynecologist, St. Ioasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia, E-mail: rybaarbusova@icloud.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8533-9319>.