

Генетические основы коморбидности эндометриоза

Т.А. Пономарева^{1,2✉}, <https://orcid.org/0009-0007-8533-9319>, rybaarbusova@icloud.com

О.Б. Алтухова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4674-8797>, altuhova_o@bsu.edu.ru

И.В. Пономаренко², <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>, ponomarenko_i@bsu.edu.ru

М.И. Чурносков², <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>, churnosov@bsu.edu.ru

¹ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа; 308007, Россия, Белгород, ул. Некрасова, д. 8/9

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85

Резюме

Введение. Результаты ряда исследований свидетельствуют о коморбидности эндометриоза с различными заболеваниями, такими как миома матки, рак эндометрия, мигрень, депрессия, бесплодие, бронхиальная астма, а также заболевания желудка.

Цель. Представить данные литературы о коморбидности эндометриоза и различных заболеваний.

Материалы и методы. Проведен обзор литературы за 2010–2023 гг. в базах PubMed (National Library of Medicine), Cochrane Library, CyberLeninka, Medline, а также в базах данных научного цитирования (Scopus, Web of Science).

Результаты и обсуждение. Установлено, что в основе коморбидности эндометриоза и описанных болезней лежат общность факторов риска (ранний возраст наступления менархе, поздняя менопауза, отсутствие родов в анамнезе, хронические воспалительные заболевания органов малого таза, курение, хронический стресс, воздействие фталатных эфиров), молекулярно-патогенетических механизмов (изменения экспрессии генов, уровня половых гормонов, aberrантный иммунный ответ, субклиническая воспалительная реакция, гиперэстрогения, характерные как для эндометриоза, так и для коморбидных болезней), а также генов, которые участвуют в развитии данных заболеваний. По результатам проведенных полногеномных исследований установлено более 170 полиморфных локусов, ассоциированных с развитием эндометриоза и различных коморбидных заболеваний, выявлена положительная корреляция между эндометриозом и данными болезнями.

Заключение. Проведенные исследования диктуют необходимость учитывать в клинической практике синтропию эндометриоза с другими заболеваниями, что, в свою очередь, требует мультидисциплинарного подхода к ведению пациенток с эндометриозом.

Ключевые слова: коморбидность, эндометриоз, синтропные гены, факторы риска, патогенез

Для цитирования: Пономарева ТА, Алтухова ОБ, Пономаренко ИВ, Чурносков МИ. Генетические основы коморбидности эндометриоза. *Медицинский совет*. 2024;18(17):92–102. <https://doi.org/10.21518/ms2024-497>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Genetic basis of endometriosis comorbidity

Tatiana A. Ponomareva^{1,2✉}, <https://orcid.org/0009-0007-8533-9319>, rybaarbusova@icloud.com

Oksana B. Altukhova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4674-8797>, altuhova_o@bsu.edu.ru

Irina V. Ponomarenko², <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>, ponomarenko_i@bsu.edu.ru

Mikhail I. Churnosov², <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>, churnosov@bsu.edu.ru

¹ Belgorod Regional Clinical Hospital of St Joasaph; 8/9, Nekrasov St., Belgorod, 308015, Russia

² Belgorod State University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308007, Russia

Abstract

Introduction. The results of a number of studies indicate the comorbidity of endometriosis with various diseases, such as uterine fibroids, endometrial cancer, migraine, depression, infertility, bronchial asthma, and stomach diseases.

Aim. Present literature data on the comorbidity of endometriosis and various diseases.

Materials and methods. A review of the literature for 2021–2023 in the databases PubMed (National Library of Medicine), Cochrane Library, CyberLeninka, Medline, as well as in scientific citation databases (Scopus, Web of Science).

Results and discussion. This paper analyzes data on the comorbidity of endometriosis and various diseases such as uterine myoma, endometrial cancer, migraine, depression, infertility, bronchial asthma, and gastric diseases. It was found that the comorbidity of endometriosis and the described diseases is based on common risk factors (early age of menarche, late menopause, absence of childbirth in the anamnesis, chronic inflammatory diseases of the pelvic organs, smoking, chronic stress, exposure to phthalate esters), molecular pathogenetic mechanisms (changes in gene expression, sex hormone levels, aberrant immune response, subclinical inflammatory response, hyperestrogenism, characteristic of both endometriosis and comorbid diseases), as well as genes involved in the development of these diseases. According to the results of full genomic studies, more than 170 polymorphic loci associated with the development of endometriosis and various comorbid diseases have been identified, and a positive correlation between endometriosis and these diseases has been revealed.

Conclusion. These studies dictate the need to take into account in clinical practice the syntropy of endometriosis with other diseases, which, in turn, requires a multidisciplinary approach to the management of patients with endometriosis.

Keywords: comorbidity, endometriosis, syntropic genes, risk factors, pathogenesis

For citation: Ponomareva TA, Altukhova OB, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Genetic basis of endometriosis comorbidity. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(17):92–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-497>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одним из гинекологических заболеваний, имеющих высокую медицинскую, социальную и экономическую значимость, является эндометриоз [1]. Эндометриоз – это хроническое прогрессирующее гормонозависимое, генетически обусловленное заболевание, которое характеризуется разрастанием ткани, сходной по функции и морфологическому строению с эндометрием, за пределами полости матки [1]. 176 млн женщин в мире в возрасте 15–49 лет страдают эндометриозом, у 117 млн данное заболевание диагностировано в возрасте до 30 лет [2]. Эндометриоз приводит к значительному снижению качества жизни, а также несет в себе высокие риски развития бесплодия у пациенток [3].

Эндометриоз характеризуется разнообразием клинических проявлений в зависимости от локализации и глубины поражения. Малые формы могут сопровождаться мучительными болевыми проявлениями, а значительные по размеру и распространенности инфильтраты малого таза – минимальной симптоматикой [4]. При этом течение эндометриоза плохо прогнозируется. Наиболее распространенными жалобами при данном заболевании являются нарушения менструального цикла, хроническая тазовая боль, аномальные маточные кровотечения, бесплодие [5]. Клиническая картина напрямую зависит от локализации поражений (дизурия при эндометриозе мочевого тракта, гематурия при поражениях в области мочеточников, боли в животе, метеоризм, запоры, мелена, диарея, рвота – при эндометриозе желудочно-кишечного тракта и т. д.). По причине многообразия симптомов эндометриоз способен имитировать большое количество разнообразных заболеваний [6].

Результаты ряда исследований свидетельствуют о коморбидности эндометриоза с различными заболеваниями, такими как миома матки, рак эндометрия, мигрень, депрессия, бесплодие, бронхиальная астма, а также заболевания желудка [7]. Термин «коморбидность», впервые введенный в 1970 г. профессором А. Feinstein, определяется как возникновение дополнительного клинического состояния на фоне уже существующего заболевания [8]. Согласно данным эпидемиологических исследований, количество индивидов, страдающих одновременно несколькими заболеваниями, составляет около трети населения [9]. Так, в ходе популяционного исследования, проведенного в 2022 г. V. Kuan et al., определены закономерности коморбидности у порядка 4 млн пациентов (среди них 49,5% – женщины). В результате установлено, что среди проанализированных клинических состояний число лиц с двумя и более диагностированными заболеваниями составило 75% среди общего числа пациентов женского

пола, а также что их доля выше у представителей европейской расы в сравнении с жителями Южной Азии и индивидов негроидной расы. При этом число диагностированных заболеваний на одного человека увеличивается с возрастом, а динамика заболеваемости у женщин выше, чем у мужчин [10].

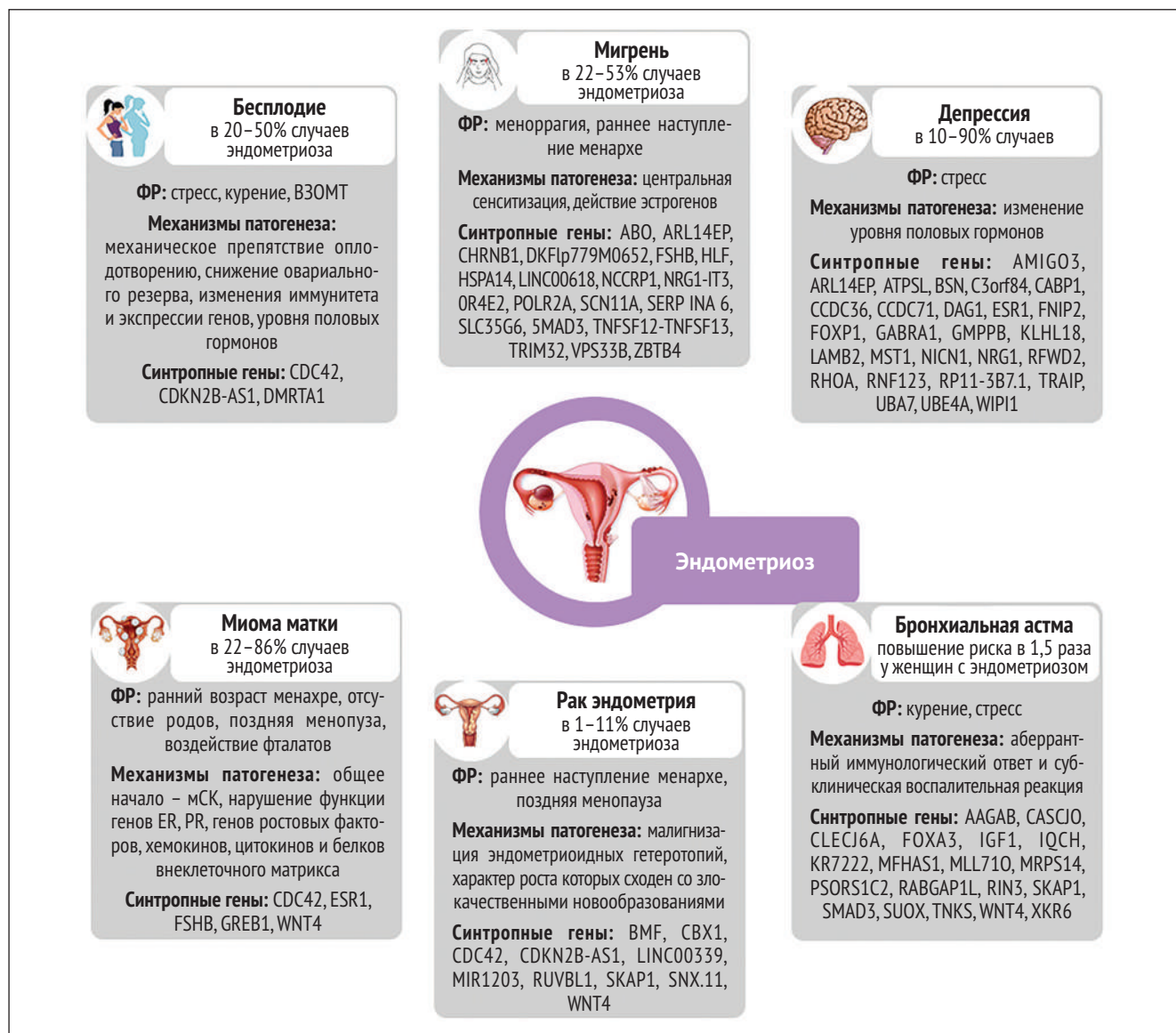
Согласно литературным данным, возможны несколько причин для коморбидности эндометриоза с другими заболеваниями [11]. Одной из них служит общность факторов риска данных болезней (поведенческие, физиологические, демографические, факторы окружающей среды). К таким факторам относят курение, хронический стресс, воздействие фталатных эфиров, ранний возраст наступления менархе, поздняя менопауза, отсутствие родов в анамнезе, хронические воспалительные заболевания органов малого таза, которые обуславливают развитие и эндометриоза, и коморбидных заболеваний одновременно [12]. Другой причиной коморбидности могут являться общие молекулярные механизмы патогенеза этих болезней. Например, имеющая важное значения для возникновения и последующего распространения эндометриоидных гетеротопий гиперэстрогения вовлечена в патогенез развития как миомы матки, так и рака эндометрия [13]. Еще одной причиной коморбидности может быть наличие «общих» генетических факторов, лежащих в основе развития этих заболеваний. Возникновение коморбидности как неслучайного, имеющего эволюционно-генетическую основу сочетания заболеваний у индивида и его близких родственников получило название «синтропия», проявление которой обусловлено влиянием общих (синтропных) генов [11]. В Российской Федерации под руководством академика РАМН В.П. Пузырева активно проводятся исследования в области изучения коморбидности часто встречающихся хронических заболеваний [11, 14]. Работы, направленные на поиск генетических причин коморбидности заболеваний, представлены в том числе и в области гинекологии [15–19].

К настоящему времени проведено множество исследований, направленных на изучение генетических причин коморбидности эндометриоза (*рисунок*). В данном обзоре представлен анализ результатов исследований, нашедших подтверждение в полногеномных исследованиях ассоциаций (GWAS – Genome-Wide Association Studies), посвященных изучению коморбидности эндометриоза.

МИОМА МАТКИ И ЭНДОМЕТРИОЗ

Согласно данным различных авторов, частота встречаемости эндометриоза совместно с миомой матки составляет от 22 до 86% случаев [20]. При этом наиболее часто отмечается сочетание миомы матки и аденомиоза [20]. Так, согласно данным исследования, проведенного

- **Рисунок.** Коморбидность эндометриоза и ее механизмы
- **Figure.** Comorbidity of endometriosis and its mechanisms



Примечание. ФР – факторы риска.

в 2021 г. K.Y. Lin et al., включающего 31 239 женщин с диагностированной миомой матки и 9 561 контрольную пациентку, риск развития эндометриоза значительно возрастает у женщин с лейомиомой (отношение величины угрозы (aHR – adjusted hazard ratio) = 6,44) [21]. Увеличение риска возникновения миомы матки и эндометриоза авторы связывают с ранним возрастом наступления менархе, поздней менопаузой, а также отсутствием родов в анамнезе, что объясняется более длительным воздействием эстрогенов на организм женщин, а также увеличением вероятности ретроградного заброса менструальной крови, что имеет важное значение для формирования эндометриозных гетеротопий, согласно теории Сэмсона [22]. Некоторые авторы повышение риска возникновения обоих заболеваний связывают с воздействием фталатных эфиров [22].

На сегодняшний день предложено множество теорий развития эндометриоза и миомы матки, многие авторы указывают на их патогенетическое сходство,

обусловленное близкими или одинаковыми молекулярно-генетическими механизмами их возникновения [23]. Так, согласно предложенным теориям, развитие обоих заболеваний берет начало из мезенхимных СК (стволовых клеток), расположенных в так называемой зоне слияния (JZ – junction zone). После трансформации мСК в опухолевые клетки дальнейшее развитие миомы матки контролируется практически теми же функциональными группами генов, что и развитие эндометриоза [24]. В патогенезе эндометриоза и миомы матки важная роль принадлежит нарушениям функции генов эстрогеновых рецепторов и рецепторов прогестерона, генов ростовых факторов, хемокинов, цитокинов и белков внеклеточного матрикса [24]. Таким образом, современные данные указывают на одинаковое эмбриональное происхождение, а также патогенетическое сходство данных заболеваний, которое может указывать на общность молекулярно-генетических механизмов, определяющих их развитие.

Проведен ряд полногеномных исследований по поиску синтропных генов миомы матки и эндометриоза. В анализе, проведенном в 2019 г. C.S. Gallagher. et al., выявлено общее генетическое происхождение лейомиомы матки и эндометриоза. Исследование включило в себя 35 474 женщины, имеющих лейомиому, 585 – эндометриоз и 267 505 здоровых женщин из контрольной группы. Авторами показана положительная генетическая корреляция между этими заболеваниями ($r_c = 0,39$; $p = 9,77 \times 10^{-13}$). В ходе данного исследования было выявлено 4 локуса, которые тесно связаны с развитием лейомиомы у женщин европеоидного происхождения, а также определяют риски развития эндометриоза: rs7412010 *CDC42/WNT4* (chr 1p36.12; $p = 2,43 \times 10^{-29}$; ОШ = 1,13), rs35417544 *GREB1* (chr 2p25.1; $p = 2,32 \times 10^{-19}$; ОШ = 1,09), rs58415480 *SYNE1* (chr 6q25.2; $p = 1,86 \times 10^{-54}$; ОШ = 1,19) и rs11031006 *ARL14EP-DT* (chr 11p14.1; $p = 5,65 \times 10^{-15}$; ОШ = 1,1). В проведенном метаанализе было показано, что гены (*WNT4/CDC42*, *GREB1*, *ESR1* и *FSHB*), ассоциированные с развитием эндометриоза, вовлечены в патогенез развития миомы матки, а также что женщины с эндометриозом подвержены более чем двукратному повышенному риску возникновения миомы матки (относительный риск – ОР = 2,17). При использовании метода менделевской рандомизации (МР) установлена причинно-следственная связь влияния эндометриоза на развитие миомы матки [25]. В последующем полногеномном исследовании выборки, включающей 5 236 женщин с миомой матки, 645 с эндометриозом и 39 556 женщин контрольной группы, установлен «новый» общий локус риска для всех этих заболеваний – rs937380553 *CCDC12P1/CRYGGP* (chr 2p16.3; $p = 2,0 \times 10^{-8}$) [26]. Наряду с GWAS проведенные ассоциативные исследования позволили установить значимую ассоциацию аллеля С гена *ERα*, аллеля Т гена *EGFR2073*, а также полиморфизма гена *ACE* с развитием миомы матки и эндометриоза [27–29].

Таким образом, наличие генетической взаимосвязи лейомиомы и эндометриоза, повышенная частота сочетания данных заболеваний являются немаловажными для пациенток с диагностированной миомой матки, т. к. при проведении возможного хирургического лечения необходима более тщательная оценка состояния брюшной полости на предмет наличия эндометриоидных гетеротопий.

ЭНДОМЕТРИОЗ И БЕСПЛОДИЕ

Клинически признанной остается связь между бесплодием и эндометриозом. У женщин с бесплодием распространенность эндометриоза, по данным различных авторов, колеблется от 20 до 50%, а 35–50% женщин с эндометриозом бесплодны [30]. Оценка уровня фертильности здоровых пар репродуктивного возраста оценивается примерно от 15 до 20% (т. е. наступление беременности в течение месяца оценивается с вероятностью до 20%), в то время как данный показатель у пациенток, больных эндометриозом, оценивается от 2 до 10% [31]. Как и эндометриоз, возникновение бесплодия объясняется

совокупностью факторов, среди которых важную роль играют средовые факторы риска. К общим причинам возникновения данных заболеваний относят курение, стрессовые факторы и наличие хронических воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) [30].

Несмотря на признанную взаимосвязь между эндометриозом и бесплодием, механизмы, участвующие в развитии эндометриоз-ассоциированного бесплодия, до конца не ясны [32]. На сегодняшний день не существует определенных доказательств в пользу того, что эндометриоз является прямой причиной возникновения бесплодия. Как правило, бесплодие и эндометриоз рассматриваются как состояния, возникающие параллельно вследствие одной или нескольких причин [33]. В случае варианта эндометриоза, сопровождающегося изменениями анатомических структур в области придатков матки, бесплодие является прямым следствием механического препятствия к оплодотворению. К возможным повреждениям при этом относят утолщение и перифокальное воспаление или окклюзию маточных труб, спаечную деформацию фимбрий, полную изоляцию яичников периовариальными спайками, а также повреждение ткани яичника эндометриоидными кистами с последующим снижением овариального резерва [32]. Кроме того, немаловажное значение имеют изменения иммунитета, экспрессии генов, нарушение взаимоотношения уровней секреции гормонов (эстрадиола, прогестерона, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, пролактина, тестостерона), которые влияют на функционирование маточных труб, транспорт эмбрионов, что ведет к неполноценной овуляции, нарушению функционирования желтого тела [33].

В некоторых исследованиях была предпринята попытка охарактеризовать общую этиологию данных заболеваний с позиции синтропных генов. Так, в результате GWAS-исследования N. Rahmioglu et al., проведенного в 2023 г., было выявлено 2 полиморфных локуса, ассоциированных с бесплодием и эндометриозом одновременно: rs10917151 *CDC42* (chr1p36.12; $p = 2 \times 10^{-7}$; ОШ = 1,21) и rs10122243, расположенный в межгенной области *CDKN2B-AS1* и *DMRTA1* (chr9p21.3; $p = 2 \times 10^{-7}$; ОШ = 1,16) [34]. Вместе с этим имеются исследования, в которых не выявлено генетической корреляции эндометриоза и бесплодия [35]. Это может быть связано с тем, что бесплодие является сложным и многофакторным фенотипическим признаком. Проведенные ассоциативные исследования по изучению роли полиморфизма различных групп генов-кандидатов в формировании эндометриоза и бесплодия в различных популяциях позволили выявить более 10 генов-кандидатов для дальнейшего подтверждения значения этих синтропных генов в коморбидности данных заболеваний (табл. 1) [16, 36–47].

Таким образом, согласно данным проведенных исследований, существует эпидемиологическая, этиологическая и генетическая взаимосвязь между возникновением эндометриоза и бесплодия. Точные молекулярные механизмы, с помощью которых эндометриоз влияет на фертильность, остаются до конца не изученными. Дальнейшие исследования, включая генетические, эпигенетические и молекулярные, помогут раскрыть более глубокое понимание этих

- **Таблица 1.** Ассоциативные исследования по изучению роли полиморфизма различных групп генов-кандидатов в формировании эндометриоза и бесплодия
- **Table 1.** Associative research to study the role of polymorphism of various groups of candidate genes in the formation of endometriosis and infertility

Авторы	Публикация	Исследуемые выборки (пациентки с эндометриоз-ассоциированным бесплодием / контроль)	Популяция	Полиморфизмы, ассоциированные с развитием эндометриоза и бесплодия (значение p)
K. Zulli et al., 2010	[36]	136 / 209	Бразилия	+1730 G/A <i>ERβ</i> (0,0022)
J.S. Teles et al., 2011	[37]	167 / 167	Бразилия	C-169T <i>FCRL3</i> (0,003)
L.A. Ruiz et al., 2011	[38]	73 / 384	Пуэрто-Рико	rs737657 <i>LOXL4</i> (0,006) rs17524355 <i>LOXL4</i> (0,012)
M. Lamp et al., 2011	[39]	150 / 196	Польша	rs605059 <i>HSD17B1*</i>
B. Bianco et al., 2012	[40]	172 / 189	Бразилия	ATTG -94 <i>NFKB1</i> (0,014)
D.D. Paskulin et al., 2012	[41]	98 / 134	Бразилия	PIN3 <i>TP53</i> (0,042) PEX4 <i>TP53</i> (0,007)
W. Wang et al., 2013	[42]	155 / 265	Китай	rs3798573 <i>ESR1</i> (0,011)
C. Peluso et al., 2013	[43]	275 / 307	Бразилия	rs34536443 <i>TYK2</i> (0,002)
S. Kang et al., 2014	[44]	127 / 589	Китай	rs8049282 <i>CDH1</i> (0,044)
M. Szczepańska et al., 2015	[45]	154 / 347	Польша	rs1544410, rs222857 <i>VDR</i> (0,011)
E. De Conto et al., 2017	[46]	74 / 70	Бразилия	p.Ile49Ser <i>AMH</i> (0,034)
B.E. Радзинский, О.Б. Алтухова, 2018	[16]	132 / 296	РФ	rs1042838 <i>PGR</i> (0,002) rs699517 <i>TYMS</i> (0,007) rs243865, rs1799750 <i>MMP</i> (0,001 и 0,004) rs4037 <i>ALDH18A1</i> (0,001)
T. Irimia et al., 2022	[47]	103 / 102	Румыния	198ProLeu <i>GPX1</i> (0,04) C-262T <i>CAT</i> (0,013)

Примечание. * – значение p отсутствует, т. к. доступна только аннотация.

механизмов и разработать более эффективные стратегии лечения и меры профилактики развития бесплодия у женщин с эндометриозом. Принимая во внимание результаты проведенных исследований, необходимо проявлять настороженность в отношении наличия эндометриоза у пациенток с диагностированным бесплодием.

ЭНДОМЕТРИОЗ И РАК ЭНДОМЕТРИЯ

Взаимосвязь эндометриоза и рака эндометрия широко изучается зарубежными учеными. Повышение вероятности развития рака эндометрия у пациенток с эндометриозом демонстрируется во многих исследованиях [48, 49]. Согласно данным различных авторов, вероятность малигнизации очагов эндометриоза составляет от 0,6 до 11,4% [50]. Так, в ходе проведенного в 2022 г. J. Ye et al. метаанализа установлено, что эндометриоз увеличивает риск развития рака эндометрия (ОШ = 1,662) [51].

Как и эндометриоз, рак эндометрия относят к эстрогензависимым заболеваниям. Поэтому очевидна общность факторов риска этих заболеваний, связанных с повышенным воздействием эстрогенов, среди которых значительную роль играют ранний возраст наступления менархе и позднее наступление менопаузы [49]. Согласно литературным данным, в эндометриозидных гетеротопиях обнаруживается повышенный уровень ароматазы, которая необходима для синтеза эстрогенов, а также недостаток

17β-HSD (17β-гидроксистероиддегидрогеназы) 2-го типа, которая может превращать эстрадиол (E2) в менее мощный эстрон (E1). Для эктопического эндометрия характерна гипочувствительность к прогестерону и низкая экспрессия его рецепторов (PR). Избыточное накопление эстрогенов и сопутствующая резистентность к прогестерону вызывают избыточную пролиферацию эндометриозидных очагов [52]. Хотя эндометриоз относится к доброкачественным гинекологическим заболеваниям, характер его роста сходен со злокачественными новообразованиями, обладая способностями к клеточной инвазии, неконтрольному росту, стимуляции неоангиогенеза, резистенции к апоптозу и способностью к метастазированию [52].

Подтверждение коморбидности эндометриоза и рака эндометрия отражено в GWAS-исследовании, проведенном в 2018 г. J.N. Painter et al. (выборка составила 3 194 пациентки с эндометриозом и раком эндометрия и 5 330 контрольных случаев), которое позволило выявить умеренную, но значимую генетическую корреляцию между этими заболеваниями ($r_g = 0,23$; $p = 9,3 \times 10^{-3}$). В ходе исследования авторы установили плейотропные эффекты SNPs ($p = 6,0 \times 10^{-3}$) и их конкордантные изменения при формировании эндометриоза и рака эндометрия ($p = 2,0 \times 10^{-3}$), а также выявили два полиморфных локуса, связанных с развитием эндометриоза и рака эндометрия одновременно: rs2218868 *OR9Q1* (chr11q12.1; $p = 4 \times 10^{-8}$; ОШ = 1,15) и rs6782972 *RN7SL216P* (chr3p24.2; $p = 3 \times 10^{-9}$;

ОШ = 1,20) [53]. В противовес полученным данным в исследовании, проведенном в 2021 г. P.F. Kho et al. (выборка составила 566 индивидуумов европейского происхождения с раком эндометрия и 75 882 контрольных случая), причинно-следственной связи между эндометриозом и возникновением рака эндометрия не выявлено. При этом авторами установлено 7 полиморфных локусов, связанных с развитием данных заболеваний [54]. Ассоциативное исследование, проведенное в 2013 г. U. Huang et al. в китайской популяции (выборка составила 460 пациенток с эндометриозом, 113 с раком эндометрия и 530 контроля), позволило выявить возможные синтропные гены, участвующие в развитии эндометриоза и рака эндометрия. В ходе проведенного анализа установлено, что полиморфизм rs1042522 *TP53* (chr17p13.1; $p < 0,01$; ОШ = 2,07) ассоциирован с развитием эндометриоза и рака эндометрия [55].

Итак, в ходе проведенных исследований обнаружен ряд GWAS-значимых синтропных генов, влияющих на развитие эндометриоза и рака эндометрия одновременно. Принимая во внимание данные эпидемиологических, генетических исследований, необходимо тщательное наблюдение за пациентками с эндометриозом для раннего выявления случаев малигнизации. Однако нет однозначных данных об эндометриозе как причине развития рака эндометрия. Требуется дальнейшие клинические исследования для опровержения или доказательства проонкогенного эффекта эндометриоза.

КОМОРБИДНОСТЬ ЭНДОМЕТРИОЗА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Согласно литературным данным, отмечается повышенная заболеваемость бронхиальной астмой среди женщин с диагностированным эндометриозом [56]. Впервые подтверждение такой взаимосвязи было выявлено в исследовании в США, в котором отмечалась высокая частота экземы, сенной лихорадки, аллергических реакций у женщин с эндометриозом [56]. В то время как в более позднем анализе сообщалось об одинаковой распространенности бронхиальной астмы среди женщин, больных эндометриозом, и здоровых женщин [57]. По данным последнего когортного исследования, проведенного в 2017 г. U.H. Peng et al. на выборке, включающей 7 337 женщин с впервые диагностированной астмой и 29 348 здоровых женщин, риск развития эндометриоза у пациенток с астмой в 1,5 раза выше в сравнении с контрольной группой [58]. Среди общих средовых факторов развития данных заболеваний отмечают курение и подверженность стрессу. Повышенная восприимчивость к аллергическим проявлениям и состояниям, связанным с аллергией, таким как астма и атопические заболевания, объясняется авторами aberrantным иммунологическим ответом и аномальной субклинической воспалительной реакцией, характерной для пациенток с эндометриозом. Имеются убедительные доказательства нарушения почти всех звеньев иммунного ответа у женщин с эндометриозом, в том числе повышенный уровень перитонеальных нейтрофилов и макрофагов, сниженная

цитотоксическая функция естественных клеток-киллеров и aberrantное количество Т- и В-лимфоцитов [59, 60].

Исследования генетической основы коморбидности эндометриоза и бронхиальной астмы представляют наибольшую значимость. На сегодняшний день проведено два полногеномных исследования, посвященных поиску синтропных генов данных заболеваний. Проведенное в 2022 г. E. Adewuyi et al. на выборке из 17 054 женщин, больных эндометриозом, 26 332 – бронхиальной астмой и 567 363 контроля исследование позволило выявить 50 GWAS-значимых полиморфных локусов, а также 17 общих генов, ассоциированных с развитием астмы и эндометриоза. В ходе исследования между этими заболеваниями обнаружена положительная генетическая корреляция ($r_G = 0,16$; $p = 2,01 \times 10^{-6}$), а также выявлены семь общих биологических путей, участвующих в развитии бронхиальной астмы и эндометриоза. Авторами отмечено, что при анализе не обнаружено доказательств, подтверждающих причинно-следственное влияние эндометриоза на риск развития астмы (и наоборот) [61]. Самый масштабный метаанализ 24 GWAS эндометриоза проведен в 2023 г. N. Rahmioglu et al. на выборке из 60 674 случаев заболевания эндометриозом, 45 886 бронхиальной астмой и 791 926 контрольных случаев среди женщин европейского и восточноазиатского происхождения. Выполненный анализ позволил идентифицировать 79 полиморфных локусов, ассоциированных с развитием данных болезней. Из девяти протестированных иммунных/воспалительных состояний бронхиальная астма ($r_G = 0,17$; $p = 6,41 \times 10^{-4}$) и остеоартроз ($r_G = 0,24$; $p = 2,50 \times 10^{-8}$) показали значимые положительные генетические корреляции с эндометриозом [34].

Таким образом, на сегодняшний день коморбидность бронхиальной астмы и эндометриоза объясняется в основном за счет общих генетических факторов. Необходимы дальнейшие эпидемиологические и генетические исследования, направленные на изучение распространенности астмы у пациенток с эндометриозом, а также проведение репликативных исследований для верификации данных проведенных полногеномных исследований. В клинической практике рекомендуется проявлять настороженность в отношении наличия эндометриоза у пациенток с бронхиальной астмой.

МИГРЕНЬ И ЭНДОМЕТРИОЗ

Согласно литературным данным, в ходе нескольких эпидемиологических исследований отмечалась повышенная распространенность мигрени у женщин с эндометриозом (по данным различных авторов, от 22 до 53% и достигает 69% в подростковом возрасте) [62–64]. Отмечается, что при наличии симптома хронической тазовой боли (ХТБ) у пациенток с эндометриозом частота мигрени составляет до 67% [63]. Проведенный в 2020 г. E. Jenabi et al. метаанализ подтвердил взаимосвязь в возникновении данных болезней [65]. Как и эндометриоз, мигрень имеет наибольшую частоту у женщин репродуктивного возраста, поэтому факторы риска, связанные

с воздействием эстрогенов (меноррагия, раннее наступление менархе), представляют наибольшее значение в повышении вероятности возникновения этих заболеваний [66].

Боль является связующим звеном мигрени и эндометриоза. Одним из механизмов, влияющих как на возникновение боли у женщин с эндометриозом, так и на развитие мигрени, является феномен центральной сенситизации. Этот патологический процесс приводит к снижению порога чувствительности к болевым и небольшим раздражителям, а также к распространению болевых ощущений за пределы их обычного места возникновения. Также решающую роль в патофизиологии эндометриоза и мигрени играет действие эстрогенов. Известно, что для эндометриоидных очагов характерны локальная гиперпродукция эстрогенов, сверхэкспрессия эстрогеновых рецепторов, что способствует прогрессированию эндометриоза [67]. Доказано, что менструация является основным триггером боли при мигрени. Падение уровня эстрогенов в период менструации приводит к повышению возбудимости тригеминальных афферентных путей и нейротрансмиттерных систем, что способствует возникновению мигрени [68]. Доказательством влияния уровня эстрогенов на количество приступов мигрени также служат результаты исследований, показывающих, что применение комбинированных пероральных контрацептивов может инициировать и усугубить приступы мигрени [69].

Проведенные полногеномные исследования позволили выявить синтропные гены для эндометриоза и мигрени. В работе, опубликованной в 2020 г. E.O. Adewuyi и Y. Sapkota (выборка составила 17 054 женщины с эндометриозом, 29 208 больных с мигренью и 364 789 контрольных случаев), была установлена взаимосвязь возникновения эндометриоза и мигрени, обусловленная общими генетически контролируемыми механизмами (связывание рецептора интерлейкина-1, локальный сигнальный путь адгезии PI3K-AKT-mTOR, сигнальные пути MAPK и TNF- α). В ходе проведенного исследования были подтверждены данные об ассоциации rs11031005 *ARL14EP-DT* (chr11p14.1; $p = 1 \times 10^{-8}$; ОШ = 1,08) с развитием эндометриоза и мигрени. Учеными зарегистрированы три значимых для развития этих заболеваний гена (*ARL14EP*, *TRIM32* и *SLC35G6*), два из которых – *TRIM32* и *SLC35G6* – ранее не были идентифицированы при эндометриозе или мигрени, а также выявлена положительная генетическая корреляция между данными заболеваниями ($r_g = 0,38$; $p = 2,30 \times 10^{-25}$) [70]. Проведенный в 2023 г. N. Rahmioglu et al. полногеномный анализ позволил установить взаимосвязь между эндометриозом и различными болевыми синдромами, включая мигрень ($r_g = 0,29$; $p = 1,05 \times 10^{-16}$), головную боль ($r_g = 0,26$; $p = 4,88 \times 10^{-17}$), дорсалгию ($r_g = 0,45$; $p = 9,52 \times 10^{-16}$) и хроническую боль в спине ($r_g = 0,33$; $p = 2,89 \times 10^{-24}$) [34]. Поиск причин коморбидности эндометриоза и мигрени проведен в 2009 г. в исследовании D.R. Nyholt et al., в котором участвовали 815 монозиготных и 457 дизиготных пар близнецов женского пола. В ходе анализа установлено, что у женщин с эндометриозом наблюдался значительно повышенный риск развития мигрени по сравнению со здоровыми женщинами

(ОШ = 1,57; $p = 0,009$), а также отмечалась значимая генетическая корреляция ($r_g = 0,27$) между данными заболеваниями [71].

Итак, наличие общих патогенетических механизмов и генов, вовлеченных в развитие обоих заболеваний, говорит в пользу коморбидности эндометриоза и мигрени. При наличии мигрени у пациенток репродуктивного возраста необходимо проявлять настороженность в отношении наличия эндометриоза у данной группы пациенток.

ДЕПРЕССИЯ И ЭНДОМЕТРИОЗ

В ряде исследований указывается на значимую взаимосвязь в возникновении эндометриоза и депрессии [72]. Отмечается, что симптомы депрессии встречаются у 10–90% пациенток с эндометриозом, а при наличии симптома ХТБ распространенность достигает 86% [73]. Исследования, проведенные в 2023 г. D. Koller et al. (выборка составила 8 276 женщин с эндометриозом и 194 000 женщин контрольной группы) и H. Nassiri Kigloo et al. (выборка – 12 904 324 женщины), направленные на изучение эпидемиологии депрессии, показали повышенный риск развития депрессивных симптомов у пациенток с эндометриозом [74, 75]. Среди общих факторов риска возникновения данных болезней обращают на себя внимания стрессовые воздействия [76].

Как правило, негативные последствия для психического здоровья связывают с наличием хронической тазовой боли, которая встречается у 75% пациенток с эндометриозом. Установлено, что ХТБ увеличивает риск депрессии и других сопутствующих психических заболеваний, однако депрессия и тревожные расстройства способны возникать у пациенток с эндометриозом вне зависимости от наличия ХТБ [77]. Для пациенток с эндометриозом характерны повышенная тревожность, высокий уровень стресса, наличие опасений по поводу возможной субфертильности, снижение самооценки, беспокойство и чувство неполноценности [76]. Установлено, что риск развития депрессии у женщин меняется на протяжении всей жизни и напрямую зависит от колебания уровня половых гормонов, которые оказывают различное воздействие на головной мозг, включая модуляцию эмоционального восприятия, регуляцию настроения и реакцию на стресс, а также оказывают влияние на когнитивные функции. Совпадение повышенного риска развития депрессии с репродуктивным периодом жизни женщин указывает на то, что колебания гормонов могут способствовать нарушению настроения у женщин. Естественно возникающие периоды низкого уровня эстрогенов (предменструальный период и перименопауза) могут создавать окна повышенной уязвимости к депрессии. Известно, что эстрогены модулируют мозговые сети и процессы, связанные с изменениями в реакции на стресс, когнитивных способностей и эмоциональной дисрегуляцией, которые являются основными характеристиками депрессивных расстройств [78].

Всесторонняя оценка взаимосвязи между эндометриозом и депрессией была проведена в ходе генетических

исследований. В результате GWAS, проведенного E. Adewuyi et al. в 2021 г., показана значимая положительная генетическая корреляция между этими заболеваниями ($r_G = 0,27$; $p = 8,85 \times 10^{-27}$). В данной работе на основе метаанализа GWAS-данных по эндометриозу и депрессии (выборка составила 17 054 женщины с эндометриозом, 29 208 больных с мигренью и 364 789 контрольных случаев) установлен 31 полиморфный локус, связанный с данными заболеваниями. С помощью менделевского рандомизационного анализа авторы выявили причинно-следственное влияние депрессии на эндометриоз. Также в ходе исследования обнаружены общие пути, лежащие в основе эндометриоза и депрессии (адгезия клеток, метаболизм инозитолфосфата, нарушение регуляции сигнального пути Гиппо – Мерлин и аномалии слизистой оболочки желудка) [79]. В 2023 г. D. Koller et al. установлена значимая положительная корреляция между эндометриозом и депрессией ($r_G = 0,36$; $p = 1,5 \times 10^{-9}$), а также выявлен локус rs12666606 *DGKB* (chr7p21.2; $p = 56,1 \times 10^{-8}$; ОШ = 1,08), связанный с развитием обоих заболеваний [74].

Таким образом, принимая во внимание результаты проведенных исследований, эндометриоз и депрессия могут рассматриваться как коморбидные состояния, которые характеризуются общими патогенетическими и генетическими механизмами развития. Представленные данные диктуют необходимость интегрирования

психологической оценки женщин с эндометриозом для выявления категории пациенток, наиболее подверженных развитию депрессии, и оказания им адекватной психологической поддержки.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДКА И ЭНДОМЕТРИОЗ

Известно, что 85% пациенток сообщают о симптомах болезней желудочно-кишечного тракта [79]. Среди факторов риска, имеющих значение в развитии этих болезней, выделяют курение и действие стрессовых факторов [80, 81]. На сегодняшний день до конца не выяснены патогенетические и молекулярные механизмы взаимосвязи гастрита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭБР) и эндометриоза. Однако полученные в ходе полногеномных исследований данные говорят в пользу коморбидности этих заболеваний. Проведенное E. Adewuyi et al. в 2021 г. исследование, направленное на изучение связи эндометриоза и депрессии, выявило значительную генетическую корреляцию между эндометриозом и ГЭБР ($r_G = 0,24$), а также эндометриозом и гастритом ($r_G = 0,18$) [79]. Последующее исследование, проведенное в 2023 г. F. Yang et al. на выборке из 188 461 женщины, позволило выявить, что пациентки с ГЭБР в 1,45 раза чаще заболевали эндометриозом (ОШ = 1,44) [82].

Таким образом, анализ коморбидности эндометриоза и болезней желудка имеет важное значение для лечения

● **Таблица 2.** GWAS-исследования, направленные на анализ коморбидных заболеваний, ассоциированных с эндометриозом
● **Table 2.** GWAS studies aimed at the analysis comorbid diseases of endometriosis

Коморбидное заболевание	Авторы	Публикация	Исследуемые выборки: больные / контроль (количество SNP)	Популяция	Количество GWAS-значимых полиморфных локусов ($p \leq 5 \times 10^{-8}$)	
					Всего	Связанных с эндометриозом и коморбидным заболеванием
Рак эндометрия	J.N. Painter et al., 2018	[53]	3 194 / 5 330 (462 430)	Австралия, Великобритания	3	2
	P.F. Kho, S. Mortlock, 2021	[54]	12 270 / 46 126 (4 734 443)	Европа	22	7
Миома матки	C.S. Gallagher et al., 2019	[25]	35 474 / 267 505 (8 662 096)	Европа	7	4
	T. Masuda et al., 2019	[26]	645 / 39 556 (7645193)	Япония	1	1
Мигрень	E.O. Adewuyi, Y. Sapkota, 2020	[70]	46 262 / 364 789 (10 894 597)	Европа, Австралия, США, Япония	1	1
	N. Rahmioglu et al., 2023	[34]	60 674 / 791 926 (10 401 531)	Европа, Азия	84	0
Депрессия	E.O. Adewuyi et al., 2021	[79]	46 262 / 364 789 (10 894 597)	Европа, Австралия, США, Япония	31	31
Бронхиальная астма	E.O. Adewuyi, D. Mehta, 2022	[61]	43 386 / 567 363 (10 894 597)	Европа, Австралия, США, Япония	50	50
	N. Rahmioglu et al., 2023	[34]	60 674 / 791 926 (10 401 531)	Европа, Азия	84	79
Бесплодие	N. Rahmioglu et al., 2023	[34]	60 674 / 791 926 (10 401 531)	Европа, Азия	84	2
Заболевания желудка	E.O. Adewuyi et al., 2021	[79]	46 262 / 364 789 (10 894 597)	Европа, Австралия, США, Япония	31	0

симптомов обоих заболеваний. С одной стороны, установленная причинная роль ГЭРБ в развитии эндометриоза говорит о том, что лечение ГЭРБ способно уменьшить риск возникновения эндометриоза. С другой стороны, знание данной взаимосвязи диктует необходимость проявлять настороженность в отношении назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) при болях, связанных с эндометриозом, поскольку они имеют побочный эффект в виде поражения желудочно-кишечного тракта.

По результатам проведенных GWAS установлено более 170 полиморфных локусов, ассоциированных с развитием эндометриоза и различных коморбидных заболеваний (табл. 2), выявлена положительная корреляция между эндометриозом и данными заболеваниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, в настоящее время в литературе имеются данные, указывающие на коморбидность эндометриоза и различных заболеваний, таких как миома матки, рак эндометрия,

мигрень, депрессия, бесплодие, бронхиальная астма, а также заболевания желудка. В ее основе лежит общность факторов риска с описанными болезнями (ранний возраст менархе, меноррагия, отсутствие родов в анамнезе, поздняя менопауза, хронические ВЗОМТ, воздействие фталатных эфиров, а также курение и хронический стресс), молекулярно-патогенетических механизмов (изменения экспрессии генов, уровня половых гормонов, aberrантный иммунный ответ, субклиническая воспалительная реакция, гиперэстрогения, характерные как для эндометриоза, так и для коморбидных болезней). Важной основой этой коморбидности являются синтропные гены, участвующие в развитии данных болезней. Проведенные исследования диктуют необходимость учитывать в клинической практике синтропию эндометриоза с другими заболеваниями, что, в свою очередь, требует мультидисциплинарного подхода к ведению пациенток с эндометриозом.



Поступила / Received 16.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 14.10.2024
Принята в печать / Accepted 14.10.2024

Список литературы / References

- Адамян ЛВ, Андреева ЕН. Эндометриоз и его глобальное влияние на организм женщины. *Проблемы репродукции*. 2022;28(1):54–64. <https://doi.org/10.17116/repro20222801154>.
Adamyant LV, Andreeva EN. Endometriosis and its global impact on a woman's body. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(1):54–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20222801154>.
- Eisenberg VH, Weil C, Chodick G, Shalev V. Epidemiology of endometriosis: a large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members. *BJOG*. 2018;125(1):55–62. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14711>.
- Волкова СВ, Абитова МЗ, Михалева ЛМ, Хамошина МБ, Оразов МР. Причины бесплодия при эндометриозе: версии и контраверсии XXI в. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2020;8(3):110–114. Режим доступа: <https://elibrary.ru/uhykut>.
Volkova SV, Abitova MZ, Mihaleva LM, Khamoshina MB, Orazov MR. Reasons for infertility at endometriosis: Versions and contraversions of the XXI century. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2020;8(3):110–114. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/uhykut>.
- Laganà AS, Garzon S, Götte M, Viganò P, Franchi M, Ghezzi F, Martin DC. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5615. <https://doi.org/10.3390/ijms20225615>.
- Сухих ГТ, Серов ВН, Адамян ЛВ, Баранов ИИ, Беженарь ВФ, Габидулина РИ и др. Алгоритмы ведения пациенток с эндометриозом: согласованная позиция экспертов Российского общества акушеров-гинекологов. *Акушерство и гинекология*. 2023;5(5):159–176. <https://doi.org/10.18565/aig.2023.132>.
Sukhikh GT, Serov VN, Adamyant LV, Baranov II, Bezhenar VF, Gabidullina RI et al. Algorithms for the management of patients with endometriosis: the agreed position of experts of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2023;5(5):159–176. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2023.132>.
- Самойлова АВ, Гунин АГ, Сидоров АЕ, Денисова ТГ, Чернышов ВВ, Смирнова ТЛ. Современные направления изучения этиологии и патогенеза эндометриоза (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2020;26(5):118–132. <https://doi.org/10.17116/repro202026051118>.
Samoilova AV, Gunin AG, Sidorov AE, Denisova TG, Chernyshov VV, Smirnova TL. Actual research trends in etiology and pathogenesis of endometriosis (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(5):118–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro202026051118>.
- McGrath IM, Montgomery GW, Mortlock S. Insights from Mendelian randomization and genetic correlation analyses into the relationship between endometriosis and its comorbidities. *Hum Reprod Update*. 2023;29(5):655–674. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmad009>.
- Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970;23(7):455–468. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(70\)90054-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(70)90054-8).
- Makovski TT, Schmitz S, Zeegers MP, Stranges S, van den Akker M. Multimorbidity and quality of life: Systematic literature review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2019;53:100903. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.04.005>.
- Kuan V, Denaxas S, Patalay P, Nitsch D, Mathur R, Gonzalez-Izquierdo A. Identifying and visualising multimorbidity and comorbidity patterns in patients in the English National Health Service: a population-based study. *Lancet Digit Health*. 2023;5(1):e16–e27. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(22\)00187-X](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(22)00187-X).
- Пузырев ВП. Генетические основы коморбидности у человека. *Генетика*. 2015;51(4):491–502. <https://doi.org/10.7868/S0016675815040098>.
Puzirev VP. Genetic bases of human comorbidity. *Russian Journal of Genetics*. 2015;51(4):491–502. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S0016675815040098>.
- Туманова УН, Щеголев АИ, Павлович СВ, Серов ВН. Факторы риска развития эндометриоза. *Акушерство и гинекология*. 2020;2(2):68–75. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.2.68-75>.
Tumanova UN, Shchegolev AI, Pavlovich SV, Serov VN. Risk factors for the development of endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;2(2):68–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.2.68-75>.
- Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Верзилина ИИ, Чурновос МИ. Молекулярно-генетические детерминанты развития эндометриоза. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(1):82–86. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-1-82-86>.
Ponomarenko IV, Polonikov AV, Verzhilina IN, Churnosov MI. Molecular genetic determinants of the development of endometriosis. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(1):82–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-1-82-86>.
- Пузырев ВП, Фрейдин МБ. Генетический взгляд на феномен сочетанных заболеваний человека. *Acta Naturae*. 2009;1(3):57–63. Режим доступа: <https://elibrary.ru/mudadl>.
Puzirev VP, Freidin MB. Genetic view on the phenomenon of combined diseases in man. *Acta naturae*. 2009;1(3):57–63. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/mudadl>.
- Головченко ИО. Генетические детерминанты уровня половых гормонов у больных эндометриозом. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2023;9(1):5–21. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1>.
Golovchenko IO. Genetic determinants of sex hormone levels in endometriosis patients. *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(1):5–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1>.
- Радзинский ВЕ, Алтухова ОБ. Молекулярно-генетические детерминанты бесплодия при генитальном эндометриозе. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2018;4(3):28–37. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3>.
Radzinsky VE, Altukhova OB. Molecular-genetic determinants of infertility in genital endometriosis. *Research Results in Biomedicine*. 2018;4(3):28–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3>.
- Ponomarenko MS, Reshetnikov EA, Churnosova MM, Reshetnikova YuN, Churnosov VI, Ponomarenko IV. 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. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-9>.
- Пономарева ТА, Алтухова ОБ, Пономаренко ИВ, Чурновос МИ. Роль генетических факторов в формировании эндометриозных поражений. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2023;17(4):443–454. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.434>.
Ponomareva TA, Altukhova OB, Ponomarenko IV, Churnosov MI. The role of genetic factors in developing endometrioid lesions. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(4):443–454. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.434>.
- Демакова НА. Молекулярно-генетические характеристики пациенток с гиперплазией и полипами эндометрия. *Научный результат. Медицина и фармация*. 2018;4(2):26–39. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4>.

- Demakova NA. Molecular and genetic characteristics of patients with hyperplasia and endometrial polyps. *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2018;4(2):26–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4>.
20. Nezhat C, Li A, Abed S, Balassiano E, Soliemannjad R, Nezhat A et al. Strong Association Between Endometriosis and Symptomatic Leiomyomas. *JSLs*. 2016;20(3):e2016.00053. <https://doi.org/10.4293/JSLs.2016.00053>.
 21. Lin KY, Yang CY, Lam A, Chang CY, Lin WC. Uterine leiomyoma is associated with the risk of developing endometriosis: A nationwide cohort study involving 156,195 women. *PLoS ONE*. 2021;16(8):e0256772. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256772>.
 22. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносоев МИ. Молекулярные механизмы и факторы риска развития эндометриоза. *Акушерство и гинекология*. 2019;3(3):26–31. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.3.26-31>.
 23. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Molecular mechanisms and risk factors for endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;3(3):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.3.26-31>.
 24. Uimari O, Nazri H, Tapmeier T. Endometriosis and Uterine Fibroids (Leiomyomata): Comorbidity, Risks and Implications. *Front Reprod Health*. 2021;3:750018. <https://doi.org/10.3389/frph.2021.750018>.
 25. Баранов ВС. Эндометриоз и миома матки с позиции системной генетики. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016;65(5):5–7. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/endometriozi-i-mioma-matki-s-pozitsii-sistemnoy-genetiki>.
 26. Baranov VS. Endometriosis and uterine fibroids from the perspective of systemic genetics. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016;65(5):5–7. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/endometriozi-i-mioma-matki-s-pozitsii-sistemnoy-genetiki>.
 27. Gallagher CS, Mäkinen, Harris HR, Rahmioglu N, Uimari O, Cook JP et al. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis. *Nat Commun*. 2019;10(1):4857. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12536-4>.
 28. Masuda T, Low SK, Akiyama M, Hirata M, Ueda Y, Matsuda K et al. GWAS of five gynecologic diseases and cross-trait analysis in Japanese. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(1):95–107. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0495-1>.
 29. Govindan S, Shaik NA, Vedicherla B, Kodati V, Rao KP, Hasan Q. Estrogen receptor-alpha gene (T/C) Pvu II polymorphism in endometriosis and uterine fibroids. *Dis Markers*. 2009;26(4):149–154. <https://doi.org/10.3233/DMA-2009-0625>.
 30. Hsieh YY, Chang CC, Tsai FJ, Lin CC, Tsai CH. T homozygote and allele of epidermal growth factor receptor 2073 gene polymorphism are associated with higher susceptibility to endometriosis and leiomyomas. *Fertil Steril*. 2005;83(3):796–799. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.08.032>.
 31. Hsieh YY, Lee CC, Chang CC, Wang YK, Yeh LS, Lin CS. Angiotensin I-converting enzyme insertion-related genotypes and allele are associated with higher susceptibility of endometriosis and leiomyoma. *Mol Reprod Dev*. 2007;74(7):808–814. <https://doi.org/10.1002/mrd.20474>.
 32. Bonavina G, Taylor HS. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Front Endocrinol*. 2022;13:1020827. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1020827>.
 33. Abu Hashim H, Elaraby S, Fouda AA, Rakhawy ME. The prevalence of adenomyosis in an infertile population: a cross-sectional study. *Reprod Biomed Online*. 2020;40(6):842–850. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.02.011>.
 34. Filip L, Duică F, Prădatu A, Crețoiu D, Suciu N, Crețoiu SM et al. Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review and Analysis on Etiopathogenesis and Therapeutic Approaches. *Medicina*. 2020;56(9):460. <https://doi.org/10.3390/medicina56090460>.
 35. Broi MGD, Ferriani RA, Navarro PA. Etiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod*. 2019;23(3):273–280. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190029>.
 36. Rahmioglu N, Mortlock S, Ghiasi M, Møller PL, Stefansdottir L, Galarneau G et al. The genetic basis of endometriosis and comorbidity with other pain and inflammatory conditions. *Nat Genet*. 2023;55(3):423–436. <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01323-z>.
 37. Kanellopoulos D, Karagianni D, Pergialiotis V, Nikitheas N, Lazaris AK, Iliopoulos D. Endometriosis and Infertility: A Review of the Literature. *Maedica*. 2022;17(2):458–463. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9375884/>.
 38. Zulli K, Bianco B, Mafra FA, Teles JS, Christofolini DM, Barbosa CP. Polymorphism of the estrogen receptor β gene is related to infertility and infertility-associated endometriosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(6):567–571. <https://doi.org/10.1590/s0004-2730201000600010>.
 39. Teles JS, Bianco B, Vilarino FL, André GM, Christofolini DM, Barbosa CP. Association of FCRL3 C-169T promoter single-nucleotide polymorphism with idiopathic infertility-related endometriosis. *J Reprod Immunol*. 2011;89(2):212–215. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.02.007>.
 40. Ruiz LA, Dutil J, Ruiz A, Fourquet J, Abac S, Laboy J, Flores I. Single-nucleotide polymorphisms in the lysyl oxidase-like protein 4 and complement component 3 genes are associated with increased risk for endometriosis and endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril*. 2011;96(2):512–515. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.06.001>.
 41. Lamp M, Peters M, Reinmaa E, Haller-Kikkatalo K, Kaart T, Kadastik U et al. Polymorphisms in ESR1, ESR2 and HSD17B1 genes are associated with fertility status in endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(6):425–433. <https://doi.org/10.3109/09513590.2010.495434>.
 42. Bianco B, Lerner TG, Trevisan CM, Cavalcanti V, Christofolini DM, Barbosa CP. The nuclear factor- κ B functional promoter polymorphism is associated with endometriosis and infertility. *Hum Immunol*. 2012;73(11):1190–1193. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2012.08.008>.
 43. Paskulin DD, Cunha-Filho JS, Souza CA, Bortolini MC, Hainaut P, Ashton-Prolla P. TP53 PIN3 and PEX4 polymorphisms and infertility associated with endometriosis or with post-in vitro fertilization implantation failure. *Cell Death Dis*. 2012;3(9):e392. <https://doi.org/10.1038/cddis.2012.116>.
 44. Wang W, Li Y, Maitiuehiti M, Yang R, Wu Z, Wang T et al. Association of an estrogen receptor gene polymorphism in Chinese Han women with endometriosis and endometriosis-related infertility. *Reprod Biomed Online*. 2013;26(1):93–98. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.09.007>.
 45. Peluso C, Christofolini DM, Goldman CS, Mafra FA, Cavalcanti V, Barbosa CP, Bianco B. TYK2 rs34536443 polymorphism is associated with a decreased susceptibility to endometriosis-related infertility. *Hum Immunol*. 2013;74(1):93–97. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2012.09.007>.
 46. Kang S, Li Y, Li B, Wang N, Zhou RM, Zhao XW. Genetic variation of the E-cadherin gene is associated with primary infertility in patients with ovarian endometriosis. *Fertil Steril*. 2014;102(4):1149–1154. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.07.005>.
 47. Szczepańska M, Mostowska A, Wirstlein P, Skrzypczak J, Misztal M, Jagodziński PP. Polymorphic variants in vitamin D signaling pathway genes and the risk of endometriosis-associated infertility. *Mol Med Rep*. 2015;12(5):7109–7115. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4309>.
 48. De Conto E, Matte U, Bilibio JP, Genro VK, Souza CA, Leão DP, Cunha-Filho JS. Endometriosis-associated infertility: GDF-9, AMH, and AMHR2 genes polymorphisms. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(12):1667–1672. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1026-z>.
 49. Irimia T, Pușcașiu L, Mitranovici MI, Crișan A, Budianu MA, Bănescu C et al. Oxidative-Stress Related Gene Polymorphism in Endometriosis-Associated Infertility. *Medicina*. 2022;58(8):1105. <https://doi.org/10.3390/medicina58081105>.
 50. Hermens M, van Altena AM, van der Aa M, Bulten J, van Vliet HAAM, Siebers AG, Bekkers RLM. Endometrial cancer prognosis in women with endometriosis and adenomyosis: A retrospective nationwide cohort study of 40 840 women. *Int J Gynecol Cancer*. 2022;150(9):1439–1446. <https://doi.org/10.1002/ijgc.33907>.
 51. Kalaitzopoulos DR, Mitsopoulou A, Iliopoulou SM, Daniilidis A, Samartzis EP, Economopoulos KP. Association between endometriosis and gynecological cancers: a critical review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(2):355–367. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05445-1>.
 52. Li J, Liu R, Tang S, Feng F, Liu C, Wang L et al. Impact of endometriosis on risk of ovarian, endometrial and cervical cancers: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(1):35–46. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4968-1>.
 53. Ye J, Peng H, Huang X, Qi X. The association between endometriosis and risk of endometrial cancer and breast cancer: a meta-analysis. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):455. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-02028-x>.
 54. Monnin N, Fattet AJ, Kosciński I. Endometriosis: Update of Pathophysiology, (Epi) Genetic and Environmental Involvement. *Biomedicines*. 2023;11(3):978. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030978>.
 55. Painter JN, O'Mara TA, Morris AP, Cheng TH, Gorman M, Martin L et al. Genetic overlap between endometriosis and endometrial cancer: evidence from cross-disease genetic correlation and GWAS meta-analyses. *Cancer Med*. 2018;7(5):1978–1987. <https://doi.org/10.1002/cam4.1445>.
 56. Kho PF, Mortlock S. Endometrial Cancer Association Consortium, International Endometriosis Genetics Consortium, Rogers PAW, Nyholt DR et al. Genetic analyses of gynecological disease identify genetic relationships between uterine fibroids and endometrial cancer, and a novel endometrial cancer genetic risk region at the WNT4 1p36.12 locus. *Hum Genet*. 2021;140(9):1353–1365. <https://doi.org/10.1007/s00439-021-02312-0>.
 57. Huang Y, Zong L, Lin J, Fu Y, Liu Z, Mao T et al. Association of P53 gene polymorphisms with susceptibility to endometriosis. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2013;30(3):335–339. (In Chinese) <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1005-9406.2013.03.019>.
 58. Sinaai N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod*. 2002;17(10):2715–2724. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.10.2715>.
 59. Matorras R, Ocerin I, Unamuno M, Nieto A, Peiró E, Burgos J, Expósito A. Prevalence of endometriosis in women with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Lupus*. 2007;16(9):736–740. <https://doi.org/10.1177/0961203307081339>.
 60. Peng YH, Su SY, Liao WC, Huang CW, Hsu CY, Chen HJ et al. Asthma is associated with endometriosis: A retrospective population-based cohort study. *Respir Med*. 2017;132:112–116. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.10.004>.
 61. Nowakowska A, Kwas K, Fornalczyk A, Wilczyński J, Szubert M. Correlation between Endometriosis and Selected Allergic and Autoimmune Diseases and Eating Habits. *Medicina*. 2022;58(8):1038. <https://doi.org/10.3390/medicina58081038>.

60. Giacomini E, Minetto S, Li Piani L, Pagliardini L, Somigliana E, Viganò P. Genetics and Inflammation in Endometriosis: Improving Knowledge for Development of New Pharmacological Strategies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):9033. <https://doi.org/10.3390/ijms22169033>.
61. Adewuyi EO, Mehta D, International Endogene Consortium (IEC), 23andMe Research Team, Nyholt DR. Genetic overlap analysis of endometriosis and asthma identifies shared loci implicating sex hormones and thyroid signalling pathways. *Hum Reprod.* 2022;37(2):366–383. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab254>.
62. Wu Y, Wang H, Chen S, Lin Y, Xie X, Zhong G, Zhang Q. Migraine Is More Prevalent in Advanced-Stage Endometriosis, Especially When Co-Occurring with Adenomyosis. *Front Endocrinol.* 2021;12:814474. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.814474>.
63. Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Vatel M, Marcellin L, Santulli P, Chapron C, Plu-Bureau G. Migraine in relation with endometriosis phenotypes: Results from a French case-control study. *Cephalalgia.* 2020;40(6):606–613. <https://doi.org/10.1177/0333102419893965>.
64. Miller JA, Missmer SA, Vitonis AF, Sarda V, Laufer MR, DiVasta AD. Prevalence of migraines in adolescents with endometriosis. *Fertil Steril.* 2018;109(4):685–690. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.12.016>.
65. Jenabi E, Khazaei S. Endometriosis and migraine headache risk: a meta-analysis. *Women Health.* 2020;60(8):939–945. <https://doi.org/10.1080/03630242.2020.1779905>.
66. Pasquini B, Seravalli V, Vannuccini S, La Torre F, Geppetti P, Iannone L et al. Endometriosis and the diagnosis of different forms of migraine: an association with dysmenorrhea. *Reprod Biomed Online.* 2023;47(1):71–76. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.03.020>.
67. Андреев АЕ, Клейменова ТС, Дробинцева АО, Полякова ВО, Кветной ИМ. Сигнальные молекулы, вовлеченные в образование новых нервных окончаний при эндометриозе (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2019;5(1):94–107. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-7>.
Andreev AE, Kleimenova TS, Drobintseva AO, Polyakova VO, Kvetnoy IM. Signal molecules involved in the formation of new nerve endings in endometriosis (review). *Research Results in Biomedicine.* 2019;5(1):94–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-7>.
68. Frankel LR, Medina R, Ashley M, Lopez JL, Concepcion L. Status Migrainosus and Endometriosis: A Case Report and Review of the Literature. *Cureus.* 2021;13(11):e19621. <https://doi.org/10.7759/cureus.19621>.
69. Voedisch AJ, Hindiyyeh N. Combined hormonal contraception and migraine: are we being too strict? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2019;31(6):452–458. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000586>.
70. Adewuyi EO, Sapkota Y, International Endogene Consortium Iec, and 23andMe Research Team, International Headache Genetics Consortium Ihgc, Auta A et al. Shared Molecular Genetic Mechanisms Underlie Endometriosis and Migraine Comorbidity. *Genes.* 2020;11(3):268. <https://doi.org/10.3390/genes11030268>.
71. Nyholt DR, Gillespie NG, Merikangas KR, Treloar SA, Martin NG, Montgomery GW. Common genetic influences underlie comorbidity of migraine and endometriosis. *Genet Epidemiol.* 2009;33(2):105–113. <https://doi.org/10.1002/gepi.20361>.
72. van Barneveld E, Manders J, van Osch FHM, van Poll M, Visser L, van Hanegem N et al. Depression, Anxiety, and Correlating Factors in Endometriosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Womens Health.* 2022;31(2):219–230. <https://doi.org/10.1089/jwh.2021.0021>.
73. Szyplowska M, Tarkowski R, Kulak K. The impact of endometriosis on depressive and anxiety symptoms and quality of life: a systematic review. *Front Public Health.* 2023;11:1230303. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1230303>.
74. Koller D, Pathak GA, Wendt FR, Tylee DS, Levey DF, Overstreet C et al. Epidemiologic and Genetic Associations of Endometriosis With Depression, Anxiety, and Eating Disorders. *JAMA Netw Open.* 2023;6(1):e2251214. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.51214>.
75. Nassiri Kigloo H, Itani R, Montreuil T, Feferkorn I, Raina J, Tulandi T et al. Endometriosis, chronic pain, anxiety, and depression: A retrospective study among 12 million women. *J Affect Disord.* 2023;346:260–265. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.11.034>.
76. Warzecha D, Szymusik I, Wielgos M, Pietrzak B. The Impact of Endometriosis on the Quality of Life and the Incidence of Depression – A Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(10):3641. <https://doi.org/10.3390/ijerph17103641>.
77. Chen LC, Hsu JW, Huang KL, Bai YM, Su TP, Li CT et al. Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: A longitudinal follow-up study. *J Affect Disord.* 2016;190:282–285. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.10.030>.
78. Albert KM, Newhouse PA. Estrogen, Stress, and Depression: Cognitive and Biological Interactions. *Annu Rev Clin Psychol.* 2019;15:399–423. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095557>.
79. Adewuyi EO, Mehta D, Sapkota Y, International Endogene Consortium, 23andMe Research Team, Auta A et al. Genetic analysis of endometriosis and depression identifies shared loci and implicates causal links with gastric mucosa abnormality. *Hum Genet.* 2021;140(3):529–552. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02223-6>.
80. Junkka SS, Ohlsson B. Associations and gastrointestinal symptoms in women with endometriosis in comparison to women with irritable bowel syndrome: a study based on a population cohort. *BMC Gastroenterol.* 2023;23(1):228. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02861-w>.
81. McGrath IM, International Endometriosis Genetics Consortium, Montgomery GW, Mortlock S. Genomic characterisation of the overlap of endometriosis with 76 comorbidities identifies pleiotropic and causal mechanisms underlying disease risk. *Hum Genet.* 2023;142(9):1345–1360. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02223-6>.
82. Yang F, Wu Y, Hockey R, International Endometriosis Genetics Consortium, Doust J, Mishra GD et al. Evidence of shared genetic factors in the etiology of gastrointestinal disorders and endometriosis and clinical implications for disease management. *Cell Rep Med.* 2023;4(11):101250. <https://doi.org/10.1016/j.xcrim.2023.101250>.

Вклад авторов: Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors: All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Пономарева Татьяна Андреевна, аспирант кафедры медико-биологических дисциплин, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; врач – акушер-гинеколог, Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа; 308007, Россия, Белгород, ул. Некрасова, д. 8\9; gybaarbusova@icloud.com

Алтухова Оксана Борисовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; заведующая отделением гинекологии, Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа; 308007, Россия, Белгород, ул. Некрасова, д. 8\9; altuhova_o@bsu.edu.ru

Пономаренко Ирина Васильевна, д.м.н., доцент кафедры медико-биологических дисциплин, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; ponomarenko_i@bsu.edu.ru

Чурнов Михаил Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; churnosov@bsu.edu.ru

Information about the authors:

Tatyana A. Ponomareva, Postgraduate Student of the Department of Medical and Biological Disciplines, Belgorod State University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308007, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Belgorod Regional Clinical Hospital of St Joasaph; 8/9, Nekrasov St., Belgorod, 308015, Russia; rybaarbusova@icloud.com

Oksana B. Altukhova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Belgorod State University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308007, Russia; Head of the Department of Gynecology, Belgorod Regional Clinical Hospital of St Joasaph; 8/9, Nekrasov St., Belgorod, 308015, Russia; altuhova_o@bsu.edu.ru

Irina V. Ponomarenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Medical and Biological Disciplines, Belgorod State University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308007, Russia; ponomarenko_i@bsu.edu.ru

Mikhail I. Churnosov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical and Biological Disciplines, Belgorod State University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308007, Russia; churnosov@bsu.edu.ru