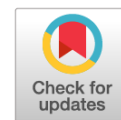


УДК 618.145-007.415-031.26]-07:575
DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD64892>



Анализ роли генов *WNT4*, *HOXA10* и *TWIST1* в патогенезе наружного генитального эндометриоза и миомы матки

© О.В. Малышева^{1, 2}, А.С. Молотков¹, Н.С. Осинковская^{1, 3}, Н.Ю. Швед^{1, 4}, М.И. Ярмолинская^{1, 3}, В.С. Баранов¹

¹ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;

² Институт физиологии им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Городская больница № 40 Курортного района, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Миома матки и эндометриоз — наиболее распространенные гинекологические заболевания у женщин репродуктивного возраста. Ряд данных свидетельствует о наличии общих элементов в патогенезе этих гиперпролиферативных состояний. Работа посвящена сравнительному анализу роли генов *WNT4*, *HOXA10* и *TWIST1* в развитии миомы матки и наружного генитального эндометриоза.

Цель — оценить частоту полиморфных вариантов rs7521902 (ген *WNT4*) и rs4721745 (ген *TWIST1*) у пациенток с миомой матки, наружным генитальным эндометриозом и в группе сравнения; определить частоту редких аллельных вариантов гена *HOXA10* у пациенток с наружным генитальным эндометриозом; изучить особенности экспрессии данных генов в эндометрии у пациенток с миомой матки, наружным генитальным эндометриозом и в группе сравнения.

Материалы и методы. У пациенток с наружным генитальным эндометриозом, миомой матки и в группе сравнения методом полимеразной цепной реакции в реальном времени были исследованы полиморфные варианты генов *WNT4* и *TWIST1*. У пациенток с наружным генитальным эндометриозом и женщин группы сравнения было проведено секвенирование экзона 2 гена *HOXA10*. Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с обратной транскрипцией проанализирована экспрессия генов *WNT4*, *TWIST1* и *HOXA10* в образцах эндометрия пациенток исследуемых групп.

Результаты. Частота полиморфных вариантов rs7521902 (ген *WNT4*) и rs4721745 (ген *TWIST1*) у пациенток с миомой матки, наружным генитальным эндометриозом и в группе сравнения достоверно не отличалась. Минорные аллели *HOXA10* не были выявлены у больных наружным генитальным эндометриозом. Экспрессия гена *WNT4* в эндометрии пациенток с наружным генитальным эндометриозом не зависит от фазы менструального цикла и снижена в 1,9 раза по сравнению с эндометрием женщин с миомой матки. Экспрессия гена *HOXA10* в эндометрии пациенток с наружным генитальным эндометриозом на 20–23-й день менструального цикла достоверно снижена по сравнению с женщинами группы сравнения. Экспрессия гена *TWIST1* не изменена в эндометрии пациенток с миомой матки и наружным генитальным эндометриозом.

Заключение. Мы не выявили ассоциации исследованных полиморфных вариантов генов *WNT4* и *TWIST1* и минорных вариантов гена *HOXA10* с миомой матки и наружным генитальным эндометриозом. Экспрессия генов *WNT4* и *HOXA10* снижена в эндометрии у пациенток с наружным генитальным эндометриозом, но не у женщин с миомой матки. Изменения в характере экспрессии в эндометрии изученных генов достоверно отличаются при этих двух заболеваниях.

Ключевые слова: эндометриоз; миома матки; *WNT4*; *HOXA10*; *TWIST1*; полиморфизм генов; экспрессия.

Как цитировать:

Малышева О.В., Молотков А.С., Осинковская Н.С., Швед Н.Ю., Ярмолинская М.И., Баранов В.С. Анализ роли генов *WNT4*, *HOXA10* и *TWIST1* в патогенезе наружного генитального эндометриоза и миомы матки // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 3. С. 31–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD64892>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD64892>

Role of *WNT4*, *HOXA10* and *TWIST1* genes in the pathogenesis of external genital endometriosis and uterine leiomyoma

© Olga V. Malysheva^{1, 2}, Arseny S. Molotkov¹, Natalya S. Osinovskaya^{1, 3}, Natalya Yu. Shved^{1, 4}, Maria I. Yarmolinskaya^{1, 3}, Vladislav S. Baranov¹

¹ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

² Institute of Physiology named after I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia;

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

⁴ City Hospital No. 40, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Uterine leiomyoma and endometriosis are the most common gynecological diseases in women of reproductive age. A number of data indicate that there are common elements in the pathogenesis of these hyperproliferative conditions. This article is devoted to comparative analysis of the role of the *WNT4*, *HOXA10* and *TWIST1* genes in the development of uterine leiomyoma and external genital endometriosis.

AIM: The aim of this study was to evaluate the frequency of polymorphic variants rs7521902 (*WNT4*) and rs4721745 (*TWIST1*) in patients with uterine leiomyoma, external genital endometriosis and in the comparison group; to determine the frequency of rare allelic variants of the *HOXA10* gene in patients with external genital endometriosis; and to study the expression of these genes in the endometrium in patients with uterine leiomyoma, EGE and in the comparison group.

MATERIALS AND METHODS: The polymorphic variants of the *WNT4* and *TWIST1* genes were studied by real-time PCR in patients with external genital endometriosis, uterine leiomyoma and in the comparison group. In patients with EGE and women in the comparison group, the second exon of the *HOXA10* gene was sequenced. Real-time PCR with reverse transcription analysis of the expression of the *WNT4*, *TWIST1* and *HOXA10* genes in endometrial samples from the patients of the study groups was performed.

RESULTS: The frequencies of polymorphic variants rs7521902 (*WNT4*) and rs4721745 (*TWIST1*) in patients with uterine leiomyoma, external genital endometriosis and in the comparison group did not differ significantly. Minor alleles of the *HOXA10* gene were not identified in patients with external genital endometriosis. Expression of the *WNT4* gene in the endometrium of patients with external genital endometriosis was independent of menstrual cycle phase and was reduced by 1.9 times compared to the endometrium of women with uterine leiomyoma. Expression of the *HOXA10* gene in the endometrium of endometriosis patients on days 20–23 of the menstrual cycle was significantly reduced compared to the women in the comparison group. Expression of the *TWIST1* gene was not altered in the endometrium of patients with uterine leiomyoma and external genital endometriosis.

CONCLUSIONS: We did not identify associations of the studied polymorphic variants of the *WNT4* and *TWIST* genes and minor variants of the *HOXA10* gene with uterine leiomyoma and external genital endometriosis. The expression of the *WNT4* and *HOXA10* genes is reduced in the endometrium in patients with external genital endometriosis, but not in women with uterine leiomyoma. Changes in expression patterns of the studied genes in the endometrium differ significantly in these two diseases.

Keywords: endometriosis; uterine leiomyoma; *WNT4*; *HOXA10*; *TWIST1*; gene polymorphism; expression.

To cite this article:

Malysheva OV, Molotkov AS, Osinovskaya NS, Shved NYu, Yarmolinskaya MI, Baranov VS. Role of *WNT4*, *HOXA10* and *TWIST1* genes in the pathogenesis of external genital endometriosis and uterine leiomyoma. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(3):31–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD64892>

ОБОСНОВАНИЕ

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) и миому матки (ММ) рассматривают как наиболее распространенные пролиферативные заболеваниями у женщин репродуктивного возраста. НГЭ и ММ являются ведущими причинами тазовых болей; типичное осложнение эндометриоза — бесплодие, у пациенток с ММ часто снижается фертильность. Для обоих этих процессов характерны высокая частота рецидивов и семейная предрасположенность к развитию заболевания; ряд исследователей предполагают, что некоторые аспекты этиологии и патогенеза могут быть общими для развития как миомы, так и генитального эндометриоза [1–3]. Исследования, выполненные методом GWAS, в том числе и при проведении метаанализа, продемонстрировали наличие ассоциации полиморфных вариантов генов *WNT4*, *HOXA10* и некоторых других с риском развития этих гиперпролиферативных процессов [4, 5].

Наиболее популярными гипотезами возникновения эндометриозных очагов являются теория ретроградной менструации, теория целомической метаплазии и теория эмбриональных остатков [6]. Ни одна из них не доказана, а точные причины эктопического роста эндометриальной ткани остаются неизвестными. В развитии ММ, по современным представлениям, наиболее значительную роль играют мутации генов, прежде всего соматические мутации гена *MED12*, выявляемые в 50–70 % узлов ММ [7]. Однако по-прежнему неизвестны причины, приводящие к возникновению миом без мутаций, а также к развитию множественных и рецидивирующих миом.

В последнее время большинство исследователей признают ведущую роль стволовых клеток в формировании очагов эндометриоза [8, 9]; основные дискуссии ведутся о происхождении этих стволовых клеток (эктопический эндометрий, костный мозг, тканевые стволовые клетки) и о непосредственных причинах эктопического роста и дифференцировки. Ряд исследователей указывают также на существование стволовых клеток в узлах ММ [10]. Таким образом, теоретически оба заболевания, и ММ, и НГЭ, могут рассматриваться как результат аномальной дифференцировки стволовых клеток, приводящей к формированию эктопических очагов эндометриозной ткани (с включениями элементов мышечной, нервной и соединительной ткани) при эндометриозе и узлах ММ, состоящих (при лейомиоме) преимущественно из миоцитов и фибробластов с включением клеток хряща и вероятным присутствием элементов нервной ткани.

Целью данной работы были исследование частоты ряда полиморфных и минорных вариантов и сравнительный анализ экспрессии в эндометрии генов *WNT4*, *HOXA10* и *TWIST1*, участвующих в формировании женской половой системы и нормальном функционировании эндометрия, а также способствующих поддержанию стволовых свойств клеток у пациенток с НГЭ, ММ и женщин группы сравнения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованные образцы

Группу пациенток с эндометриозом составила 61 женщина в возрасте от 25 до 40 лет (средний возраст — $32,5 \pm 7,5$ года) с НГЭ I–IV степеней по классификации Американского общества фертильности (r-AFS, 1996). Критерием исключения было наличие ММ и синдрома поликистозных яичников. Диагноз у всех пациенток был установлен в ходе диагностической лапароскопии в НИИ АГиР им. Д.О. Отта и подтвержден результатами гистологического исследования. Дополнительными критериями включения в группу «распространенные/рецидивирующие/семейные формы НГЭ» для исследования полиморфных вариантов генов *WNT4*, *HOXA10* и *TWIST1* были раннее начало заболевания (до 25 лет включительно), и/или наличие эндометриоза у родственников первой степени родства, и/или рецидивирующее течение, и/или распространенная форма заболевания.

Группу пациенток с ММ составили 99 женщин, проходивших лечение (миомэктомию, гистерэктомию) в НИИ АГиР им. Д.О. Отта, средний возраст — $38,2 \pm 6,8$ года. Диагноз ММ у всех пациенток был подтвержден при гистологическом исследовании. Критерием исключения было наличие эндометриоза и/или синдрома поликистозных яичников. Для оценки популяционных частот аллелей использовали сведения из базы данных «1000 genomes» (<https://www.internationalgenome.org>). Были обследованы женщины двух контрольных групп. Контрольную первую группу составили 24 здоровые женщины, проходившие обследование в рамках прегравидарной подготовки (средний возраст — $26,8 \pm 3$ года). Всем пациенткам из контрольной первой группы было проведено ультразвуковое исследование органов малого таза, биохимический анализ крови (включая сахарную кривую и липидограмму); в первую фазу цикла были определены уровни фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, пролактина и эстрадиола, во второй фазе — прогестерона. Контрольная вторая группа состояла из 19 пациенток «без эндометриоза и миомы матки» (средний возраст — $31,4 \pm 4,2$ года), в нее были включены женщины, проходившие диагностическую лапароскопию по поводу жалоб на тазовые боли и/или идиопатическое бесплодие, которым после стандартного обследования была назначена диагностическая лапароскопия, но при ревизии тазовых органов диагноз эндометриоза был отвергнут.

Для анализа полиморфных вариантов генов *WNT4*, *HOXA10* и *TWIST1* были исследованы образцы ДНК из лимфоцитов периферической крови, полученные от пациенток с распространенными/рецидивирующими/семейными формами эндометриоза (всего 43 пациентки), единичной и множественной ММ (всего 96 женщин, в том числе 55 пациенток с единичными и 41 со

Таблица 1. Исследованные образцы эндометрия, распределение по дням менструального цикла

Группа	7–12-й дмц	14–17-й дмц	18–23-й дмц
Пациентки с миомой матки	15	–	–
Контрольная вторая группа	–	–	6
Пациентки с наружным генитальным эндометриозом	5	7	5

Примечание: дмц — день менструального цикла.

множественными (три и более) узлами ММ] и женщин группы сравнения (42 женщины), — всего 182 образца.

Экспрессия генов *WNT4*, *HOXA10* и *TWIST1* была исследована методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ОТ-РВ-ПЦР) в образцах эндометрия, полученных в ходе оперативного вмешательства (диагностическая лапароскопия, миомэктомия) в НИИ АГиР им. Отта. Всем пациенткам были выполнены лапароскопия и гистероскопия. Всего было исследовано 15 образцов эндометрия от пациенток с ММ, 17 образцов от пациенток с НГЭ и 6 образцов от пациенток контрольной второй группы. Распределение пациенток по дням менструального цикла (дмц) представлено в табл. 1.

Исследование одобрено этическим комитетом НИИ АГиР им. Д.О. Отта (протокол № 104 от 23.10.2020). Все пациенты подписали информированное согласие на исследование тканей и обработку персональных данных, включая данные историй болезни.

Методы исследования

ДНК из лейкоцитов периферической крови выделяли стандартным фенол-хлороформным методом. Полиморфные варианты rs7521902 (ген *WNT4*) и rs4721745 (ген *TWIST1*) были протестированы методом ПЦР в реальном времени. Использовали соответствующие комплекты зондов и праймеров TaqMan® SNP Genotyping Assays и реакционную смесь TaqMan Universal MasterMix II производства ThermoFisher (США). Каждый образец анализировали в двух повторностях. Для гена *HOXA10* было проведено секвенирование экзона 2 гена, поскольку, по результатам других авторов [11], именно в этом экзоне у пациентов с эндометриозом наиболее часто обнаруживают мутации и минорные варианты. ПЦР-продукт, содержащий последовательность экзона 2 гена *HOXA10* получали с использованием олигонуклеотидов, описанных ранее [11]. Секвенирование по Сэнгеру проводили с помощью набора BigDye Terminator Cycle Sequencing Kitv 3.1 на генетическом анализаторе ABI 3130 Genetic Analyzer (все AppliedBiosystems, США)

Экспрессия генов *WNT4*, *HOXA10* и *TWIST1* в образцах эндометрия была исследована методом ОТ-РВ-ПЦР. Материал эндометрия, полученный во время лапаро- и гистероскопии, немедленно помещали в консервант RNA-later (ThermoFisher). Для выделения РНК использовали колонки PureLink RNA Mini Kit (ThermoFisher Scientific, США) и протокол фирмы-производителя.

Обратную транскрипцию РНК проводили с помощью набора High Capacity Reverse Transcription Kit (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкциями производителя. ПЦР в реальном времени осуществляли на приборе Real-Time PCR System 7500 (Applied Biosystems, США) с применением расходных материалов производства ThermoFisher — TaqMan Gene Expression Assays: Hs01573505_m1 — для гена *WNT4*, Hs00361186_m1 — для гена *TWIST1* и Hs00172012_m1 — для гена *HOXA10*. С целью внутреннего контроля использовали ранее валидированный нами набор для гена *MRPL19* (Hs00608519_m1).

Пороговые циклы (Ct) и относительный уровень экспрессии рассчитывали в программе Expression Suite Software version 1.1 (ThermoFisher) по методу $2^{-\Delta\Delta Ct}$ (Livak метод). Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета GraphPad Prism 6.0. Статистическую значимость различий между количественными критериями оценивали с использованием *U*-критерия Манна – Уитни. Различия между показателями считали достоверными при $p \leq 0,05$. Статистическую обработку данных по анализу частот генотипов выполняли с помощью стандартных подходов, используемых при проведении популяционно-генетических исследований с применением пакета программ GraphPad Prism6, анализ произвольных таблиц сопряженности — с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Методом ПЦР в реальном времени были генотипированы два полиморфных варианта: rs7521902 [ген *WNT4*, chr1:22164231 (GRCh38.p12), замена А>С в дистальном промоторе] и rs4721745 [ген *TWIST1*, chr7:19113889 (GRCh38.p12), замена С>G в 3'-некодирующем регионе] у женщин с предположительно наследственными формами НГЭ, единичной и множественной ММ и в контрольных группах. Результаты приведены в табл. 2, 3.

Мы не выявили у наших пациенток с распространенными/рецидивирующими/семейными формами НГЭ минорных вариантов в экзоне 2 гена *HOXA10*. Частота выявленных полиморфных вариантов rs34957925 и rs560654095 не отличалась в группах пациенток с НГЭ, ММ и в контрольных группах (табл. 4).

Таблица 2. Частоты аллелей и генотипов по полиморфным вариантам rs7521902 и rs4721745 в исследованных группах

Ген, полиморфный сайт	Группа	Частота минорного аллеля	Частота генотипов
<i>WNT4</i> (rs7521902)	Эндометриоз	A = 0,24	CC/CA/AA 25/12/4
	Миома матки (единичная)	A = 0,31	22/25/3
	Миома матки (множественная)	A = 0,3	21/14/5
	Контрольная первая группа	A = 0,25	14/8/2
	Контрольная вторая группа	A = 0,53	4/10/5
	1000 Genomes, европейцы	A = 0,21	–
<i>TWIST1</i> (rs4721745)	Эндометриоз	G = 0,15	CC/CG/GG 30/10/1
	Миома матки (единичная)	G = 0,11	21/6/0
	Миома матки (множественная)	G = 0,19	23/9/2
	Контрольная первая группа	G = 0,14	17/6/1
	Контрольная вторая группа	G = 0,26	13/6/0
	1000 Genomes, европейцы	G = 0,126	–

Таблица 3. Значения *p* при сравнении генотипов по полиморфному варианту rs7521902 гена *WNT4* между исследованными группами

rs7521902	НГЭ	ММ единичная	ММ множественная	Контрольная первая группа	Контрольная вторая группа
НГЭ	1	<i>p</i> = 0,132	<i>p</i> = 0,741	<i>p</i> = 0,937	<i>p</i> = 0,014*
Миома матки единичная	–	1	<i>p</i> = 0,280	<i>p</i> = 0,402	<i>p</i> = 0,033*
Миома матки множественная	–	–	1	<i>p</i> = 0,843	<i>p</i> = 0,066
Сравнения первая группа	–	–	–	1	<i>p</i> = 0,038*
Сравнения вторая группа	–	–	–	–	1

Примечание. НГЭ — наружный генитальный эндометриоз; ММ — миома матки.

Таблица 4. Частота полиморфных вариантов rs34957925 и rs560654095 гена *HOXA10* в группе женщин с наружным генитальным эндометриозом и в контрольных группах

Полиморфизм	Эндометриоз (n = 41)		Контрольная первая группа (n = 24)		Контрольная вторая группа (n = 19)		<i>p</i>
rs34957925	3	7,3 %	2	8 %	1	5,3 %	>0,05
rs560654095	5	12 %	2	8 %	3	15 %	>0,05

Сравнение экспрессии исследуемых генов в эндометрии показало следующие результаты. Экспрессия гена *TWIST1* значимо не отличалась в нашей выборке ни в одной из исследованных групп и не изменялась у пациенток с эндометриозом в зависимости от фазы цикла. Мы обнаружили достоверные различия в уровне экспрессии гена *WNT4* в эндометрии между пациентами с ММ и НГЭ как в общей группе, так и с учетом дня менструального цикла (рисунок). В группе с ММ экспрессия гена *WNT4* была в среднем в 1,9 раза выше, чем у пациенток с НГЭ (*p* = 0,0155). При сравнении образцов, полученных на 7–12-й дмц, эти различия также были достоверными (*p* = 0,0456). Экспрессия

WNT4 у пациенток с эндометриозом не отличалась на 7–12-й и 14–17-й дмц, и мы наблюдали тенденцию к снижению примерно в 2 раза экспрессии данного гена к 20–23-му дмц, но эти различия не были статистически значимыми. Различия в уровне экспрессии *WNT4* в эндометрии пациенток контрольной группы и пациенток с НГЭ на 20–23-й дмц отсутствовали.

Мы не выявили достоверных различий в уровне экспрессии гена *HOXA10* в эндометрии между пациентками с ММ и НГЭ. В эндометрии пациенток с эндометриозом экспрессия данного гена постепенно снижалась при переходе от 7–12-го к 14–17-му и 20–23-му дмц; в секреторную фазу цикла, на 20–23-й дмц, экспрессия

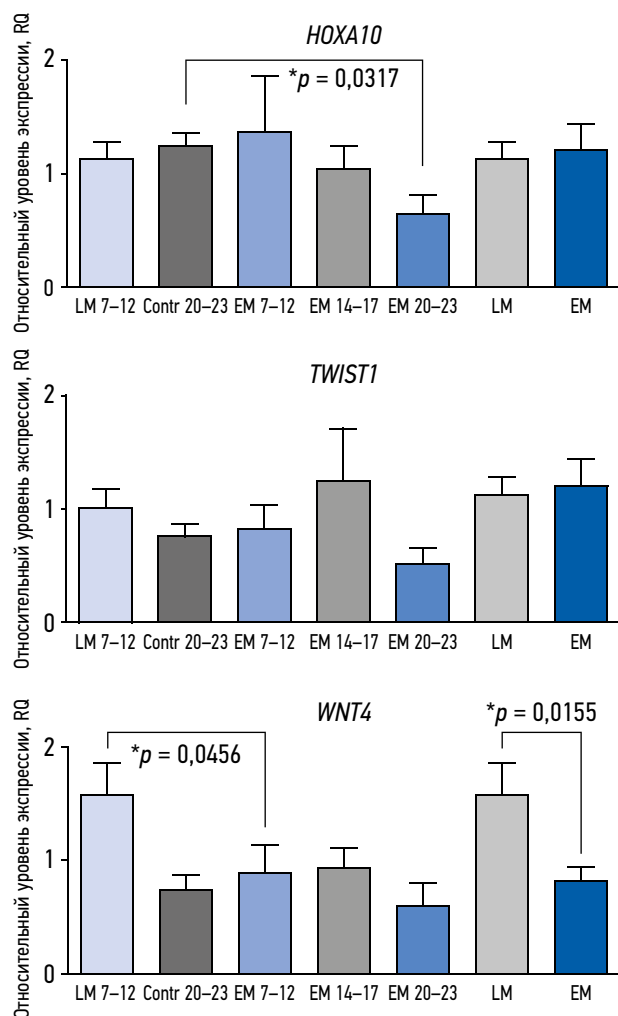


Рисунок. Экспрессия генов *HOXA10*, *TWIST1* и *WNT4* в эндометрии пациенток с наружным генитальным эндометриозом, миомой матки и контрольной второй группы по дням менструального цикла: LM — миома матки, EM — наружный генитальный эндометриоз, contr — контрольная вторая группа; цифры соответствуют дням менструального цикла

данного гена у пациенток с эндометриозом была достоверно ниже, чем у женщин контрольной второй группы ($p = 0,0317$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота полиморфных вариантов и экспрессия в эутопическом эндометрии была исследована для трех генов — *WNT4*, *TWIST1* и *HOXA10*. Белки *WNT4* (один из лигандов сигнального каскада Wnt) и *HOXA10* (гомеобоксный белок A10, транскрипционный фактор) являются ключевыми факторами, необходимыми для нормального развития женской половой системы в эмбриогенезе [12, 13] и в постнатальный период, также они нужны для нормальной децидуализации эндометрия и имплантации эмбриона [14, 15]. Ряд исследований, проведенных в различных этнических группах, а также метаанализ данных GWAS продемонстрировали, что локус 1p36 и, более конкретно, полиморфный вариант rs7521902

гена *WNT4* — один из наиболее значимых SNP, ассоциированных с вероятностью развития НГЭ и ММ [5, 16–18]. Другим локусом, ассоциированным с развитием эндометриоза по данным GWAS, является 7p13–p15, в котором находится ген *HOXA10* [19]. Гены семейства HOX высококонсервативны, и ген *HOXA10* не содержит частых SNP. Однако, по данным ряда авторов, у пациенток с эндометриозом в некоторых случаях удается выявить редкие аллельные варианты этого гена, не представленные в контрольной группе. Большая часть таких вариантов локализована в экзоне 2 гена *HOXA10* [11, 19]. Мы провели секвенирование экзона 2 гена *HOXA10* у пациенток с эндометриозом и у пациенток контрольной группы для поиска редких вариантов данного гена.

При эндометриозе в эктопическом эндометрии ряд исследователей выявили повышенную экспрессию гена *TWIST1*. Данный белок служит маркером эпителиально-мезенхимального перехода (от англ. epithelial-mesenchymal transition) и повышенной миграционной активности клеток [20]. Известно, что клетки, подвергающиеся эпителиально-мезенхимальному переходу, могут приобретать стволовые свойства, а мезенхимный статус, по-видимому, является условием восстановления плюрипотентности [21]. Таким образом, экспрессия *TWIST1* служит потенциальным маркером стволовости некоторых клеток, присутствующих в эутопическом эндометрии человека [22], что, согласно современным представлениям о роли стволовых клеток в патогенезе эндометриоза, может играть важную роль в развитии заболевания. Предполагают, что эпителиально-мезенхимальный переход может также влиять на процесс имплантации и инвазивного роста эндометриоидных гетеротопий [20]. В органах-мишенях (например, брюшине) часть клеток может лишиться эпителиальных свойств, вследствие чего без эпителиально-мезотелиального барьера облегчается адгезия и инвазия попавших в брюшную полость клеток эндометрия (или стволовых клеток) к подлежащей перитонеальной строме и формирование эндометриоидных очагов [23]. В узлах миомы экспрессия гена *TWIST1* также значительно повышена по сравнению с миометрием [24]. Полиморфный сайт rs4721745 гена *TWIST1* был выбран нами для анализа вследствие того, что согласно многочисленным исследованиям он ассоциирован с риском развития рака эндометрия, что свидетельствует в пользу функциональной значимости данного полиморфного варианта [25].

Мы не обнаружили статистически достоверных различий между большинством сравниваемых групп по частотам аллелей и генотипов исследованных полиморфных локусов. Однако частота минорных вариантов полиморфного локуса rs7521902 (ген *WNT4*) значимо не отличалась в группах пациенток с НГЭ, ММ и в контрольной первой группе, в то время как в контрольной второй группе частота минорного аллеля оказалась в 2 раза выше и генотипы A/A и A/C в этой группе

преобладали. Данные различия были статистически достоверны (см. табл. 3). По-видимому, данный полиморфный вариант гена *WNT4* (A в положении chr1:22164231 (GRCh38.p12) не связан с риском развития эндометриоза, но может быть ассоциирован с развитием бесплодия и/или синдрома тазовых болей, хотя на данной выборке нельзя исключить, что различия являются артефактом исследования.

У пациенток с распространенными/ рецидивирующими/ семейными формы НГЭ мы не выявили не описанных ранее минорных вариантов в экзоне 2 гена *HOXA10*, а частота полиморфных вариантов rs34957925 и rs560654095 не отличалась от таковой в группах сравнения. Таким образом, по результатам нашего исследования, варианты rs7521902 (ген *WNT4*) и rs4721745 (ген *TWIST1*) в проанализированной выборке не ассоциированы с развитием НГЭ и ММ, а минорные аллельные варианты в экзоне 2 гена *HOXA10* в нашей выборке не связаны с развитием тяжелых, ранних и наследственных форм эндометриоза.

Стоит отметить, что, несмотря на многочисленные подтверждения методом GWAS сведений о предполагаемой ассоциации локусов 1p36 и 7p13p15 и находящихся в них генах *WNT4* и *HOXA10* с развитием НГЭ и ММ, во многих исследованиях эта ассоциация не была подтверждена. Так, в недавно опубликованной работе итальянские авторы не обнаружили связи между НГЭ и аллельными вариантами гена *WNT4* [26], а работы, подтверждающие ассоциацию SNP в гене *HOXA10* с развитием данной патологии, были выполнены в Азии [11]. Возможно, между вероятностью развития НГЭ и ММ и исследованными SNP существуют только слабые ассоциации, которые можно выявить лишь при анализе очень больших выборок.

При сравнении экспрессии исследуемых генов в эндометрии были получены следующие результаты. Экспрессия гена *WNT4*, по крайней мере у пациенток с эндометриозом, не зависит от фазы менструального цикла, не отличается у пациенток с эндометриозом и женщин контрольной группы. У пациенток с ММ экспрессия была в среднем в 1,9 раза выше, чем в группе больных НГЭ ($p = 0,0155$), эти различия были достоверны также при сравнении образцов, взятых на одной и той же фазе менструального цикла. Полученные нами данные в основном соответствуют сведениям других авторов. Так, Буи и соавт. [27] и Тулак и соавт. [28] не обнаружили изменения уровня экспрессии в эндометрии здоровых женщин между пролиферативной и секреторной фазами менструального цикла. О снижении приблизительно в 2 раза уровня экспрессии данного гена в эндометрии пациенток с эндометриозом ранее сообщили китайские авторы [29]. К сожалению, наша выборка не позволяет сделать однозначный вывод о том, меняется ли экспрессия *WNT4* в эндометрии пациенток с ММ по сравнению с группой контроля в зависимости

от фазы менструального цикла, этот вопрос остается открытым.

Ген *HOXA10* кодирует консервативный транскрипционный фактор, играющий важную роль в формировании производных мюллеровых протоков, в том числе матки, а также являющийся одним из общепринятых маркеров рецептивности эндометрия [13]. Тейлор и соавт. показали, что у здоровых женщин ген *HOXA10* экспрессируется в эндометрии как в строме, так и в эпителиальных клетках, при этом уровень его экспрессии возрастает преимущественно в клетках эндометриальных желез, к середине секреторной фазы (что примерно соответствует окну имплантации). В эндометрии пациенток с эндометриозом подобного увеличения экспрессии не происходит [30, 31]. В работах других исследователей этот результат был подтвержден [32]. По нашим данным, при эндометриозе в эндометрии наблюдается выраженная тенденция к снижению экспрессии *HOXA10* при переходе от 7–12-го к 14–17-му и затем к 20–23-му дмц, хотя эти различия недостоверны. При сравнении контрольной группы и пациенток с НГЭ на 20–23-й дмц у женщин с НГЭ мы обнаружили статистически значимое снижение (примерно в 2 раза) экспрессии данного гена ($p = 0,0317$).

У некоторых пациенток с ММ экспрессия гена *HOXA10* также может быть снижена. Так, по данным Ракова и соавт. [33], у пациенток с субмукозными миомами даже в пролиферативной фазе цикла экспрессия гена *HOXA10* снижена по сравнению со здоровыми женщинами. Мы не выявили достоверных различий уровня экспрессии гена *HOXA10* в эндометрии на 7–12-й дмц между пациентками с ММ и НГЭ. К сожалению, наша выборка не позволила нам исследовать уровень экспрессии данного гена и его динамику в зависимости от фазы менструального цикла у женщин контрольной группы, поэтому вопрос об изменении экспрессии *HOXA10* у пациенток с ММ и НГЭ остается открытым.

Наконец, экспрессия гена *TWIST1*, предполагаемая роль которого в патогенезе НГЭ и ММ обсуждалась выше, значимо не отличалась в нашей выборке ни в одной из исследованных групп и не изменялась у пациенток с НГЭ в зависимости от фазы цикла. Экспрессия данного гена в эндометрии исследована мало; в нескольких работах показано, что в эктопическом эндометрии *TWIST1* экспрессируется на более высоком уровне, чем в эутопическом [22, 34, 35]. Ли и соавт. также сообщают, что в эктопическом эндометрии у некоторых пациенток с НГЭ экспрессия *TWIST1* несколько повышена по сравнению с пациентками без данной патологии, что приводит к достоверным различиям между этими двумя группами [35]. В нашей выборке были выявлены образцы с увеличенной экспрессией *TWIST1* в эндометрии, но эта особенность характерна только для небольшой доли женщин с НГЭ и не может являться универсальным маркером данной патологии.

Таким образом, мы не выявили ассоциации исследованных полиморфных вариантов генов *WNT4* и *TWIST* и минорных вариантов гена *HOXA10* с ММ и НГЭ. Экспрессия генов *WNT4* и *HOXA10* снижена в эндометрии у пациенток с НГЭ, но не у женщин с ММ, при этом у пациенток с НГЭ может быть нарушена регуляция экспрессии гена *HOXA10* в эндометрии в течение менструального цикла, что приводит к отсутствию ее подъема

в период окна имплантации. Изменения в характере экспрессии в эндометрии изученных генов достоверно отличаются при ММ и НГЭ, по крайней мере у пациенток, неоморбидных по этим заболеваниям. Исследование особенностей экспрессии генов *WNT4* и *HOXA10* у здоровых женщин и у пациенток с НГЭ и ММ может быть полезно для понимания механизмов бесплодия, часто сопровождающих эту патологию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Baranov V.S., Ivaschenko T.E., Yarmolinskaya M.I. Comparative systems genetics view of endometriosis and uterine leiomyoma: Two sides of the same coin? // *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2016. Vol. 62. No. 2. P. 93–105. DOI: 10.3109/19396368.2015.1123325
- Nezhat C., Li A., Abed S. et al. Strong association between endometriosis and symptomatic leiomyomas // *J. Soc. Laparoendosc. Surg.* 2016. Vol. 20. No. 3. DOI: 10.4293/JLSLS.2016.00053
- Baranov V.S., Osinovskaya N.S., Yarmolinskaya M.I. Pathogenomics of uterine fibroids development // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. No. 24. DOI: 10.3390/ijms20246151
- Rafnar T., Gunnarsson B., Stefansson O.A. et al. Variants associating with uterine leiomyoma highlight genetic background shared by various cancers and hormone-related traits // *Nat. Commun.* 2018. Vol. 9. No. 1. P. 1–9. DOI: 10.1038/s41467-018-05428-6
- Gallagher C.S., Mäkinen N., Harris H.R. et al. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis // *Nat. Commun.* 2019. Vol. 10. No. 1. P. 1–11. DOI: 10.1038/s41467-019-12536-4
- Redwine D.B. Was Sampson wrong? // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 78. No. 4. P. 686–693. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)03329-0
- Osinovskaya N.S., Malysheva O.V., Shved N.Y. et al. Frequency and spectrum of MED12 Exon 2 mutations in multiple versus solitary uterine leiomyomas from Russian patients // *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2016. Vol. 35. No. 6. P. 509–515. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000255
- Cousins F.L., O D.F., Gargett C.E. Endometrial stem/progenitor cells and their role in the pathogenesis of endometriosis // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018. Vol. 50. P. 27–38. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.011
- Laganà A.S., Vitale S.G., Salmeri F.M. et al. Unus pro omnibus, omnes pro uno: A novel, evidence-based, unifying theory for the pathogenesis of endometriosis // *Med. Hypotheses.* 2017. Vol. 103. P. 10–20. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.03.032
- Ono M., Yin P., Navarro A. et al. Paracrine activation of WNT/ β -catenin pathway in uterine leiomyoma stem cells promotes tumor growth // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013. Vol. 110. No. 42. P. 17053–17058. DOI: 10.1073/pnas.1313650110
- Wu H.H., Wang N.M., Lin C.Y., Tsai H.D. Genetic alterations of *HOXA10* and their effect on the severity of endometriosis in a Taiwanese population // *Reprod. Biomed. Online.* 2008. Vol. 16. No. 3. P. 416–424. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60604-9
- Biason-Lauber A., Konrad D., Navratil F., Schoenle E.J. A WNT4 mutation associated with müllerian-duct regression and virilization in a 46,XX woman // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. No. 8. P. 792–798. DOI: 10.1056/NEJMoa040533
- Zanatta A., Rocha A.M., Carvalho F.M. et al. The role of the *Hoxa10/HOXA10* gene in the etiology of endometriosis and its related infertility: A review // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2010. Vol. 27. No. 12. P. 701–710. DOI: 10.1007/s10815-010-9471-y
- Franco H.L., Dai D., Lee K.Y. et al. WNT4 is a key regulator of normal postnatal uterine development and progesterone signaling during embryo implantation and decidualization in the mouse // *FASEB J.* 2011. Vol. 25. No. 4. P. 1176–1187. DOI: 10.1096/fj.10-175349
- Godbole G.B., Modi D.N., Puri C.P. Regulation of homeobox A10 expression in the primate endometrium by progesterone and embryonic stimuli // *Reproduction.* 2007. Vol. 134. No. 3. P. 513–523. DOI: 10.1210/en.2017-00032
- Nyholt D.R., Low S.K., Anderson C.A. et al. Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci // *Nat. Genet.* 2012. Vol. 44. No. 12. P. 1355–1359. DOI: 10.1038/ng.2445
- Pagliardini L., Gentilini D., Vigano P. et al. An Italian association study and meta-analysis with previous GWAS confirm WNT4, CDKN2BAS and FN1 as the first identified susceptibility loci for endometriosis // *J. Med. Genet.* 2013. Vol. 50. No. 1. P. 43–46. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101257
- Wu Z., Yuan M., Li Y. et al. Analysis of WNT4 polymorphism in Chinese Han women with endometriosis // *Reprod. Biomed. Online.* 2015. Vol. 30. No. 4. P. 415–420. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.12.010
- Lin J., Zong L., Kennedy S.H., Zondervan K.T. Coding regions of *INHBA*, *SFRP4* and *HOXA10* are not implicated in familial endometriosis linked to chromosome 7p13-15 // *Mol. Hum. Reprod.* 2011. Vol. 17. No. 10. P. 605–611. DOI: 10.1093/molehr/gar035
- Konrad L., Dietze R., Riaz M.A. et al. Epithelial-mesenchymal transition in endometriosis-when does it happen? // *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9. No. 6. P. 1915. DOI: 10.3390/jcm9061915
- Thiery J.P., Acloque H., Huang R.Y.J., Nieto M.A. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease // *Cell.* 2009. Vol. 139. No. 5. P. 871–890. DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.007
- Proestling K., Birner P., Balendran S. et al. Enhanced expression of the stemness-related factors OCT4, SOX15 and TWIST1 in ectopic endometrium of endometriosis patients // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2016. Vol. 14. No. 1. P. 1–11. DOI: 10.1186/s12958-016-0215-4
- Yang Y.M., Yang W.X. Epithelial-to-mesenchymal transition in the development of endometriosis // *Oncotarget.* 2017. Vol. 8. No. 25. P. 41679–41689. DOI: 10.18632/oncotarget.16472
- Bostanci M.S., Bayram M., Bakacak S.M. et al. The role of *TWIST*, *SERPIN5*, and *SERPIN1* genes in uterine leiomyomas // *J. Turkish Ger. Gynecol. Assoc.* 2014. Vol. 15. No. 2. P. 92–95. DOI: 10.5152/jtgga.2014.13005
- Yang L., Wang Y.J., Zheng L.Y. et al. Genetic polymorphisms of *TGFB1*, *TGFB1R1*, *SNAI1* and *TWIST1* are associated with endometrial cancer susceptibility in chinese han women // *PLoS One.* 2016. Vol. 11. No. 5. P. 1–17. DOI: 10.1371/journal.pone.0155270

26. Angioni S., D'alterio M.N., Coiana A. et al. Genetic characterization of endometriosis patients: Review of the literature and a prospective cohort study on a mediterranean population // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. No. 5. DOI: 10.3390/ijms21051765

27. Bui T.D., Zhang L., Rees M.C. et al. Expression and hormone regulation of Wnt2, 3, 4, 5a, 7a, 7b and 10b in normal human endometrium and endometrial carcinoma // *Br. J. Cancer.* 1997. Vol. 75. No. 8. P. 1131–1136. DOI: 10.1038/bjc.1997.195

28. Tulac S., Nayak N.R., Kao L.C. et al. Identification, characterization, and regulation of the canonical Wnt signaling pathway in human endometrium // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. No. 8. P. 3860–3866. DOI: 10.1210/jc.2003-030494

29. Liang Y., Li Y., Liu K. et al. Expression and significance of WNT4 in ectopic and eutopic endometrium of human endometriosis // *Reprod. Sci.* 2016. Vol. 23. No. 3. P. 379–385. DOI: 10.1177/1933719115602763

30. Taylor H.S., Arici A., Olive D., Igarashi P. *HOXA10* is expressed in response to sex steroids at the time of implantation in the human

endometrium // *J. Clin. Invest.* 1998. Vol. 101. No. 7. P. 1379–1384. DOI: 10.1172/JCI1057

31. Taylor H, Olive D, Arici A. *HOXA10* gene expression is altered in the endometrium of patients with endometriosis // *J. Soc. Gynecol. Investig.* 1998. Vol. 5. No. 1. P. 111A–111A. DOI: 10.1093/humrep/14.5.1328

32. Wang M., Hao C., Huang X. et al. Aberrant expression of lncRNA (*HOXA11-AS1*) and homeobox A (*HOXA9*, *HOXA10*, *HOXA11*, and *HOXA13*) genes in infertile women with endometriosis // *Reprod. Sci.* 2018. Vol. 25. No. 5. P. 654–661. DOI: 10.1177/1933719117734320

33. Rackow B.W., Taylor H.S. Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 93. No. 6. P. 2027–2034. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.03.029

34. Ulukus M. Stem cells in endometrium and endometriosis // *Womens Health.* 2015. Vol. 11. No. 5. P. 587–595. DOI: 10.2217/whe.15.43

35. Li J., Ma J., Fei X. et al. Roles of cell migration and invasion mediated by Twist in endometriosis // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019. Vol. 45. No. 8. P. 1488–1496. DOI: 10.1111/jog.14001

REFERENCES

1. Baranov VS, Ivaschenko TE, Yarmolinskaya MI. Comparative systems genetics view of endometriosis and uterine leiomyoma: Two sides of the same coin? *Syst Biol Reprod Med.* 2016;62(2):93–105. DOI: 10.3109/19396368.2015.1123325

2. Nezhat C, Li A, Abed S, et al. Strong association between endometriosis and symptomatic leiomyomas. *J Soc Laparoendosc Surg.* 2016;20(3). DOI: 10.4293/JLS.2016.00053

3. Baranov VS, Osinovskaya NS, Yarmolinskaya MI. Pathogenomics of uterine fibroids development. *Int J Mol Sci.* 2019;20(24). DOI: 10.3390/ijms20246151

4. Rafnar T, Gunnarsson B, Stefansson OA, et al. Variants associating with uterine leiomyoma highlight genetic background shared by various cancers and hormone-related traits. *Nat Commun.* 2018;9(1):1–9. DOI: 10.1038/s41467-018-05428-6

5. Gallagher CS, Mäkinen N, Harris HR, et al. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis. *Nat Commun.* 2019;10(1):1–11. DOI: 10.1038/s41467-019-12536-4

6. Redwine DB. Was Sampson wrong? *Fertil Steril.* 2002;78(4):686–693. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)03329-0

7. Osinovskaya NS, Malysheva OV, Shved NY, et al. Frequency and spectrum of MED12 Exon 2 mutations in multiple versus solitary uterine leiomyomas from Russian patients. *Int J Gynecol Pathol.* 2016;35(6):509–515. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000255

8. Cousins FL, O DF, Gargett CE. Endometrial stem/progenitor cells and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;50:27–38. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.011

9. Laganà AS, Vitale SG, Salmeri FM, et al. Unus pro omnibus, omnes pro uno: A novel, evidence-based, unifying theory for the pathogenesis of endometriosis. *Med Hypotheses.* 2017;103:10–20. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.03.032

10. Ono M, Yin P, Navarro A, et al. Paracrine activation of WNT/ β -catenin pathway in uterine leiomyoma stem cells promotes tumor growth. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(42):17053–17058. DOI: 10.1073/pnas.1313650110

11. Wu HH, Wang NM, Lin CY, Tsai HD. Genetic alterations of *HOXA10* and their effect on the severity of endometriosis in

a Taiwanese population. *Reprod Biomed Online.* 2008;16(3):416–424. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60604-9

12. Biason-Lauber A, Konrad D, Navratil F, Schoenle EJ. A WNT4 mutation associated with müllerian-duct regression and virilization in a 46,XX woman. *N Engl J Med.* 2004;351(8):792–798. DOI: 10.1056/NEJMoa040533

13. Zanatta A, Rocha AM, Carvalho FM, et al. The role of the *Hoxa10/HOXA10* gene in the etiology of endometriosis and its related infertility: A review. *J Assist Reprod Genet.* 2010;27(12):701–710. DOI: 10.1007/s10815-010-9471-y

14. Franco HL, Dai D, Lee KY, et al. WNT4 is a key regulator of normal postnatal uterine development and progesterone signaling during embryo implantation and decidualization in the mouse. *FASEB J.* 2011;25(4):1176–1187. DOI: 10.1096/fj.10-175349

15. Godbole GB, Modi DN, Puri CP. Regulation of homeobox A10 expression in the primate endometrium by progesterone and embryonic stimuli. *Reproduction.* 2007;134(3):513–523. DOI: 10.1210/en.2017-00032

16. Nyholt DR, Low SK, Anderson CA, et al. Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. *Nat Genet.* 2012;44(12):1355–1359. DOI: 10.1038/ng.2445

17. Pagiardini L, Gentilini D, Vigano P, et al. An Italian association study and meta-analysis with previous GWAS confirm WNT4, CDKN2BAS and FN1 as the first identified susceptibility loci for endometriosis. *J Med Genet.* 2013;50(1):43–46. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101257

18. Wu Z, Yuan M, Li Y, et al. Analysis of WNT4 polymorphism in Chinese Han women with endometriosis. *Reprod Biomed Online.* 2015;30(4):415–420. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.12.010

19. Lin J, Zong L, Kennedy SH, Zondervan KT. Coding regions of INHBA, SFRP4 and HOXA10 are not implicated in familial endometriosis linked to chromosome 7p13–15. *Mol Hum Reprod.* 2011;17(10):605–611. DOI: 10.1093/molehr/gar035

20. Konrad L, Dietze R, Riaz MA, et al. Epithelial-mesenchymal transition in endometriosis—when does it happen? *J Clin Med.* 2020;9(6):1915. DOI: 10.3390/jcm9061915

21. Thiery JP, Acloque H, Huang RYJ, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell*. 2009;139(5):871–890. DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.007
22. Proestling K, Birner P, Balendran S, et al. Enhanced expression of the stemness-related factors OCT4, SOX15 and TWIST1 in ectopic endometrium of endometriosis patients. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14(1):1–11. DOI: 10.1186/s12958-016-0215-4
23. Yang YM, Yang WX. Epithelial-to-mesenchymal transition in the development of endometriosis. *Oncotarget*. 2017;8(25):41679–41689. DOI: 10.18632/oncotarget.16472
24. Bostanci MS, Bayram M, Bakacak SM, et al. The role of *TWIST*, *SERPINB5*, and *SERPIN1* genes in uterine leiomyomas. *J Turkish Ger Gynecol Assoc*. 2014;15(2):92–95. DOI: 10.5152/jtgga.2014.13005
25. Yang L, Wang YJ, Zheng LY, et al. Genetic polymorphisms of *TGFB1*, *TGFB1*, *SNAI1* and *TWIST1* are associated with endometrial cancer susceptibility in Chinese han women. *PLoS One*. 2016;11(5):1–17. DOI: 10.1371/journal.pone.0155270
26. Angioni S, D'alterio MN, Coiana A, et al. Genetic characterization of endometriosis patients: Review of the literature and a prospective cohort study on a mediterranean population. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5). DOI: 10.3390/ijms21051765
27. Bui TD, Zhang L, Rees MC, et al. Expression and hormone regulation of *Wnt2*, 3, 4, 5a, 7a, 7b and 10b in normal human endometrium and endometrial carcinoma. *Br J Cancer*. 1997;75(8):1131–1136. DOI: 10.1038/bjc.1997.195
28. Tulac S, Nayak NR, Kao LC, et al. Identification, characterization, and regulation of the canonical Wnt signaling pathway in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3860–3866. DOI: 10.1210/jc.2003-030494
29. Liang Y, Li Y, Liu K, et al. Expression and significance of WNT4 in ectopic and eutopic endometrium of human endometriosis. *Reprod Sci*. 2016;23(3):379–385. DOI: 10.1177/1933719115602763
30. Taylor HS, Arici A, Olive D, Igarashi P. *HoxA10* is expressed in response to sex steroids at the time of implantation in the human endometrium. *J Clin Invest*. 1998;101(7):1379–1384. DOI: 10.1172/JCI1057
31. Taylor H, Olive D, Arici A. *HoxA10* gene expression is altered in the endometrium of patients with endometriosis. *J Soc Gynecol Invest*. 1998;5(1):111A–111A. DOI: 10.1093/humrep/14.5.1328
32. Wang M, Hao C, Huang X, et al. Aberrant expression of lncRNA (*HoxA11-AS1*) and homeobox A (*HoxA9*, *HoxA10*, *HoxA11*, and *HoxA13*) genes in infertile women with endometriosis. *Reprod Sci*. 2018;25(5):654–661. DOI: 10.1177/1933719117734320
33. Rackow BW, Taylor HS. Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2010;93(6):2027–2034. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.03.029
34. Ulukus M. Stem cells in endometrium and endometriosis. *Womens Health*. 2015;11(5):587–595. DOI: 10.2217/whe.15.43
35. Li J, Ma J, Fei X, et al. Roles of cell migration and invasion mediated by Twist in endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(8):1488–1496. DOI: 10.1111/jog.14001

ОБ АВТОРАХ

***Ольга Викторовна Малышева**, канд. биол. наук;
адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, д. 3;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8626-5071>;
e-mail: omal99@mail.ru

Арсений Сергеевич Молотков, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3433-3092>;
eLibrary SPIN: 6359-6472; e-mail: arseny.molotkov@gmail.com

Наталья Сергеевна Осиновская, канд. биол. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7831-9327>;
eLibrary SPIN: 3190-2307; e-mail: natosinovskaya@mail.ru

Наталья Юрьевна Швед, канд. биол. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6354-9226>;
eLibrary SPIN: 8276-1720; e-mail: natashved@mail.ru

Мария Игоревна Ярмолинская, д-р мед. наук,
профессор, профессор РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>;
Researcher ID: P-2183-2014; Scopus Author ID: 7801562649;
eLibrary SPIN: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Владислав Сергеевич Баранов, д-р мед. наук, профессор,
член-корр. РАН, засл. деят. науки РФ;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6518-1207>;
eLibrary SPIN: 9196-7297;
e-mail: baranov@vb2475.spb.edu

AUTHORS INFO

***Olga V. Malysheva**, Cand. Sci. (Biol.);
address: 3 Mendeleevskaya Line,
Saint Petersburg, 199034, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8626-5071>;
e-mail: omal99@mail.ru

Arseny S. Molotkov, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3433-3092>;
eLibrary SPIN: 6359-6472; e-mail: arseny.molotkov@gmail.com

Natalya S. Osinovskaya, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7831-9327>;
eLibrary SPIN: 3190-2307; e-mail: natosinovskaya@mail.ru

Natalya Yu. Shved, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6354-9226>;
eLibrary SPIN: 8276-1720; e-mail: natashved@mail.ru

Maria I. Yarmolinskaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Professor of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>;
Researcher ID: P-2183-2014; Scopus Author ID: 7801562649;
eLibrary SPIN: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Vladislav S. Baranov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences,
Honored Scientist of the Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6518-1207>;
eLibrary SPIN: 9196-7297; e-mail: baranov@vb2475.spb.edu