

УДК 575

DOI: 10.18522/2308-9709-2025-51-14

ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ НОСИТЕЛЬСТВА ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗА ЯИЧНИКА В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ (ПО ДАННЫМ GWAS И RUSeq)

Мельников Д. В.¹, Колесникова А. М.²

Южный федеральный университет, 344090, Ростов-на-Дону, Россия

¹*Академия биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского*

²*Институт математики, механики и компьютерных наук им. И.И. Воровича*

Реферат

В качестве исходных данных для настоящего исследования была использована открытая база данных RUSeq, содержащая информацию о частоте генетических вариантов в российской популяции. Проведен поиск патогенных вариантов в ключевых генах, ассоциированных с риском синдрома поликистоза яичников. Из 144 полиморфных локуса ассоциированных с СПКЯ и представленных в каталоге GWAS, в базе данных русских геномов зарегистрировано только два полиморфизма: rs9844212 и rs2271194, которые принадлежат генам *ADCY5* и *ERBB3* соответственно. Также обнаружено 16 потенциальных генетических вариантов в 9 ключевых генах ассоциированных с СПКЯ, являющиеся возможными маркерами СПКЯ для жителей Российской Федерации.

ESTIMATE OF THE CARRIER FREQUENCY OF GENETIC VARIANTS
ASSOCIATED WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME IN THE RUSSIAN
POPULATION (BASED ON GWAS AND RUSeq DATA)

Melnikov D. V.¹, Kolesnikova A. M.²

Southern Federal University, 344090, Rostov-on-Don, Russia

¹Academy of Biology and Biotechnology named after D. I. Ivanovsky

²Institute of Mathematics, Mechanics and Computer Science named after I. I. Vorovich

Abstract

The open RUSeq database containing information on the frequency of genetic variants in the Russian population was used as the initial data for this study. A search for pathogenic variants in key genes associated with the risk of polycystic ovary syndrome was conducted. Of the 144 polymorphic loci associated with PCOS and presented in the GWAS catalog, only two polymorphisms were registered in the Russian genome database: rs9844212 and rs2271194, which belong to the ADCY5 and ERBB3 genes, respectively. Also, 16 potential genetic variants were found in 9 key genes associated with PCOS, which are possible markers of PCOS for residents of the Russian Federation.

Введение.

Синдром поликистоза яичника (синдром Штейна-Левенталя, СПКЯ) полигенное многофакторное заболевание, проявляется в виде множественных кист в яичниках, сопровождается гормональным дисбалансом, овуляторной дисфункцией и часто приводит к бесплодию. Синдром поликистоза яичников регистрируется у 6-10% женщин репродуктивного возраста, при этом в структуре эндокринного бесплодия достигает до 75% (Дедов, И. и др., 2010; Vozdag, G. 2016; Милеева, Л. & Алексанян, Я. 2019; Liu, X. 2024). Несмотря на широкое и многостороннее изучение причин синдрома на протяжении последних лет этиогенез и патогенез СПКЯ еще не понят. Причиной этого является большое число разнообразных форм СПКЯ, его значительные вариации клинической картины, которые детерминированы «сложной генетикой», в которой несколько релевантных генетических вариантов ассоциированных с СПКЯ не могут полностью объяснить генетические вариации в целых популяциях, а также тем что многие гены аллельные варианты которых ассоциированы с СПКЯ обладают плейотропным эффектом, принимая участие в различных биологических процессах. Однако, исследования на основе близнецового метода подтвердили наследуемость СПКЯ на уровне ~70% с вероятной генетической предрасположенностью (Barber, T. M., & Stephen, F., 2013). В условиях постоянного поиска первопричин синдрома определение молекулярно - генетических маркеров приобретает особое значение в пост геномную эру. Особенно это актуально в последние годы, когда проведение полногеномных исследований ассоциаций (GWAS) становится практически рутинной практикой. В GWAS каталоге представлены данные об 144 полиморфных локусов ассоциированных с СПКЯ у пациентов из разных стран и популяций, в каждой популяции найдены

различные генетические варианты ассоциированные с СПКЯ, однако в GWAS каталоге отсутствуют данные полученные на российской популяции.

Целью работы была оценка частоты носительства известных патогенных вариантов ключевых генов ассоциированных с СПКЯ у жителей России.

Материал и методы. В качестве основного источника информации о частотах аллелей использована первая российская открытая база данных генетических вариантов и их частот в популяции Российской Федерации — RUSeq (<http://ruseq.ru>). В ходе работы было проанализировано 114 известных генетических вариантов, представленных GWAS исследованиях, как причина СПКЯ. RUSeq открытая база данных, российский каталог частот аллелей, включающий данные о генетических вариантах в геномах более чем 14 тысяч жителей Российской Федерации. Частоты аллелей у жителей России представлены в проекте RUSeq в трех кластерах: Кластер 1 (Европейская часть Россия); Кластер 2 (Кавказ); Кластер 3 (Восточная часть России). В каталог RUSeq помещены данные о частоте полиморфных локусов у здоровых и больных пациентов, без указания конкретных заболеваний (Барбитов Ю. А. и др. 2024; Barbitoff и др., 2024).

GWAS каталог (Catalog of human genome-wide association studies) ресурс, в котором локализованы полногеномные исследования ассоциаций с различными заболеваниями, проведенными на различных популяциях по принципу «случай» - «контроль», содержит на март 2025года 30 полногеномных исследований по изучению ассоциаций с СПКЯ, в которых выявлено 144 генетических вариантов в ключевых генах ассоциированных с СПКЯ (<https://www.ebi.ac.uk/gwas>).

Результаты исследований.

Частота носительства известных патогенных вариантов ассоциированных с СПКЯ в российской популяции.

На первом этапе мы провели поиск в российском каталоге RUSeq всех 144 генетических вариантов, ассоциированных с СПКЯ у пациентов из различных популяций мира. Полученные результаты представлены в таблице 1. Из 144 полиморфных локуса ассоциированных с СПКЯ и представленных в каталоге GWAS, в базе данных русских геномов зарегистрировано только два полиморфизма: rs9844212 и rs2271194, которые принадлежат генам *ADCY5* и *ERBB3* соответственно.

ADCY5 – ген аденилатциклаза 5, кодирует часть мембраносвязанных ферментов аденилатциклазы. Аденилатциклазы опосредуют сигнализацию рецептора, связанного с G-белком, посредством синтеза вторичного мессенджера цАМФ. Ассоциация генетического варианта rs9844212 гена *ADCY5* была обнаружена в исследовании Liu, Q., с соавторами (2022), которое выполнено на 10,074 женщинах с поликистозом яичника и 20,000 лиц контрольной группы европейского происхождения (Liu, Q., 2022). Ген обладает плейотропным эффектом, его полиморфные локусы, по мимо СПКЯ ассоциированы с низким весом новорожденных, ожирением и сахарным диабетом 2-го типа.

Таблица 1

Частота значимого генетического варианта ассоциированного с СПКЯ из GWAS – каталога в популяциях жителей России по базе данных RUSeq

Ген	Частота аллеля по данным RUSeq		
	rsID присутствующий в RUSeq	Частота аллеля общ/евр/кавказ/восток	Эффект
ADCY5	rs9844212	0.6259/0.6360/0.5334/0.3956	Intron

ERBB3	rs2271194	0.6260/0.6276/0.6155/0.6739	splice region
-------	-----------	-----------------------------	---------------

ERBB3 -этот ген кодирует члена семейства рецепторов тирозинкиназ эпидермального фактора роста (EGFR). Он образует гетеродимеры с другими членами семейства рецепторов EGF, которые обладают киназной активностью. Гетеродимеризация приводит к активации путей, которые приводят к пролиферации или дифференцировке клеток. Амплификация этого гена и/или сверхэкспрессия его белка были зарегистрированы при многочисленных видах рака, включая опухоли простаты, мочевого пузыря и молочной железы. Полиморфный локус rs2271194 гена *ERBB3* обнаружен в полногеномных исследованиях проведенных на 10074 женщинах с поликистозом яичника и 103164 женщин контрольной группы европейского происхождения (Day, F., 2018). Авторы также показали, что генетическая архитектура не зависит от диагностических критериев, используемых для выявления СПКЯ (рис.1).

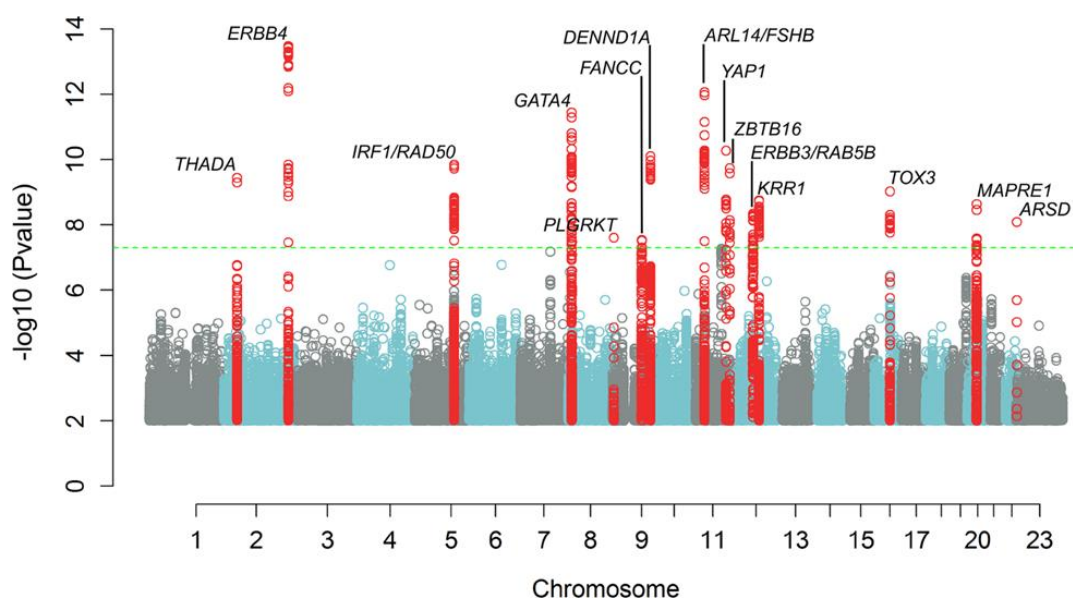


Рис. 1. Общая генетическая архитектура для различных критериев диагностики СПКЯ у женщин европейского происхождения (Day, F.,2018).

Генетические варианты в ключевых генах ассоциированных с СПКЯ

Следующим этапом нашей работы был проведен поиск повреждающих вариантов в ключевых генах ассоциированных с СПКЯ по данным каталога GWAS в российских популяциях по данным базы данных RUSeq.

Ранее мы провели анализ наиболее часто встречающихся генетических вариантов ассоциированных с синдромом поликистозных яичников по результатам полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) в различных популяциях (Мельников и др., 2024). Полногеномные исследования ассоциаций (GWAS) выявили 144 генетических варианта ассоциаций с СПКЯ, при этом многие генетические варианты проявляли значительные ассоциации только в одном из 30 полногеномных исследований, несколько локусов-кандидатов СПКЯ, включая генетические варианты генов *DENND1A*; *THADA*; *ZBTB16*; *AOPEP*; *FTO*; *GATA4*; *PROX1*; *YAP1*; *CHEK2* были представлены более чем в трех исследованиях. Наиболее часто в GWAS каталоге встречаются данные о европейской популяции (Hayes, M., 2015; Day, F., 2018; Daras, M., 2020; Zhang, Y., 2020, Tyrmi J. S. et al. 2022). Ассоциации генетических вариантов генов *DENND1A1*, *ERBB4*, *CHEK2*, *MYO10*, *ZNRF3*, *FTO* с СПКЯ в GWAS каталоге в основном приведены для Европейской популяции. Также представлены данные об ассоциациях различных вариантов генов в популяции африканцев, проживающих на Карибских островах, в Америке и в Африке, есть данные на выборках жителей Кореи (Kim, S. H., 2019). У жителей Кореи самый сильный сигнал ассоциаций был обнаружен в полиморфном локусе выше гена *KHDRBS3*, который связан с активностью теломеразы и может влиять на патогенез СПКЯ. У пациентов из Китая (на выборке более 8 тысяч пациентов с СПКЯ и 7,5 тысяч контроля) были обнаружены другие более значимые локусы ассоциированные с СПКЯ при $P < 5 \times 10^{-8}$: 9q22.32, 11q22.1, 12q13.2, 12q14.3, 16q12.1, 19p13.3, 20q13.2 и в 2p16.3 (ген *FSHR*) (Chen, Z., 2011, Shi, Y., 2012).

В таблице 2 представлены полиморфные локусы зарегистрированные в популяциях жителей Российской Федерации в ключевых генах ассоциированных СПКЯ: *DENND1A*; *THADA*; *ZBTB16*; *AOPEP*; *FTO*; *GATA4*; *PROX1*; *YAP1*; *CHEK2*. Генетические варианты этих генов, которые были отмечены в GWAS каталоге в европейских и других популяциях, не зарегистрированы в RUSeq, поэтому мы провели поиск генетических вариантов ключевых генов которые встречаются у жителей России с частотой более 0,05.

Как видно из таблицы выявлено 16 полиморфных локусов в 9 ключевых генах ассоциированных с СПКЯ. Полиморфный локус rs879492 располагается в нетранслируемой области 3' UTRs некодирующего участка гена *AOPEP*, который кодирует белок цинк-зависимой металлопептидазы, которая катализирует удаление аминокислоты с аминоконца белка или пептида. Этот белок может играть роль в образовании ангиотензина IV. Наличие полиморфного локуса rs879492 гена *AOPEP* может повлиять на пространственную и временную экспрессию мРНК. В генах *CHEK2* и *THADA* у жителей России обнаружены генетические варианты rs6005843 и rs33979934 приводящие к миссенс-мутациям. Причем в восточной популяции жителей России частота встречаемости этих вариантов выше.

Таблица 2

Частоты носительства генетических вариантов ключевых генов ассоциированных с СПКЯ в здоровой российской популяции

Ген GWAS	Число встречаемости в GWAS	Количество rs в RUSeq	Наиболее значимые полиморфизмы		
			rsID присутствующих в RUSeq	Частота общ/евр/кавказ/восток	Эффект
<i>DENND1A</i>	7	201	rs10706071	0.1804/0.1675/0.1820/0.1261	intron
			rs1778890	0.2768/0.2868/0.2959/0.2656	intron

<i>THADA</i>	5	316	rs7605661	0.3413/0.3177/0.4157/ 0.2461	intron
			rs11898207	0.2752/0.3000/0.2664/ 0.2313	intron
			rs33979934	0.2653/0.2375/0.3352/ 0.1957	missense
			rs142593751	0.1406/0.1013/0.0938/ 0.0952	intron
<i>ZBTB16</i>	4	107	rs609035	0.1578/0.1436/0.1276/ 0.2125	intron
			rs567057	0.07097/0.0707/0.0563/ /0.0374	intron
<i>AOPEP</i>	3	254	rs879492	0.4415/0.4360/0.3266/ 0.6327	3`UTR
<i>FTO</i>	3	97	rs11076004	0.3984/0.4440/0.3262/ 0.5354	intron
<i>GATA4</i>	3	128	rs111272281	0.3930/0.3881/0.2941/ 0.3182	intron
			rs3729854	0.3694/0.3666/0.2543/ 0.2785	intron
			rs4841588	0.1503/0.1441/0.2179/ 0.5000	intron
<i>PROX1</i>	3	50	rs340876	0.4671/0.5061/0.5812/ 0.5431	intron
<i>YAP1</i>	3	105	rs3858420	0.3407/0.3199/0.3228/ 0.3503	intron
<i>CHEK2</i>	3	181	rs6005843	0.05590/0.0609/0.0921/ /0.0800	missense

13 генетических вариантов ключевых генов ассоциированных с СПКЯ были локализованы в интронах. Показано, что почти 90% всех ассоциированных с фенотипом генетических вариантов (SNP), идентифицированных с помощью GWAS, находятся в некодирующих регионах (Edwards SL, 2013; Hrdlickova B, 2014 Mirza 2014 Giral, H., 2018).

Локусы, выявленные в ходе полногеномного поиска ассоциаций при СПКЯ, объясняют лишь небольшую долю общей наследуемости СПКЯ. Более редкие, ещё не выявленные генетические варианты с большим эффектом могут играть свою роль, но также вероятно, что другие факторы, такие как

эпигенетика, могут вносить свой вклад в оставшуюся часть этой известной наследуемости.

Заключение

В российской популяции встречаются 2 из 144 представленных в GWAS каталоге вариантов, являющихся причиной СПКЯ. rs9844212 и rs2271194, который принадлежат генам *ADCY5* и *ERBB3* соответственно. Также обнаружено 16 потенциальных генетических варианта в 9 ключевых генах ассоциированных с СПКЯ, являющиеся возможными маркерами СПКЯ для жителей Российской Федерации. Успехи молекулярной генетики и геномики в последние годы позволяют надеяться, что будет найдена группа генов и их генетических вариантов определяющая развитие СПКЯ, что позволит по новым принципам подойти к персонифицированной терапии и диагностики.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 23–15-00464.

Список литературы

1. Барбитов Ю. А. и др. Использование масштабных коллекций образцов для оценки частоты носительства вариантов, связанных с невынашиванием беременности //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23. – №. 11. – С. 4206.
2. Дедов, И. И., Мельниченко, Г. А., Чеботникова, Т. В., Ильин, А. В., Давыдова, Г. Н., Колесникова, Г. С., & Иванникова, Е. В. (2010). Распространенность и клиническая картина синдрома поликистозных яичников в популяции Москвы. Проблемы эндокринологии, 56(4), 3-8.
3. Мельников Д. В., Колесникова А. М., Шкурят Т. П., Изучение локусов, ассоциированных с синдромом поликистозных яичников по результатам

- полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) // «Живые и биокосные системы». – 2024. – № 49; URL: <https://jbks.ru/archive/issue-49/article-8>.
4. Милеева, Л. В., & Алексанян, Я. Н. (2019). Синдром поликистозных яичников как причина эндокринного бесплодия. Смоленский медицинский альманах, (1), 194-195.
 5. Barber, T. M., & Stephen, F. (2013). Genetics of polycystic ovary syndrome. eLS, 1-7.
 6. . Barbitoff YA, Khmelkova DN, Pomerantseva EA, et al. Expanding the Russian allele frequency reference via cross-laboratory data integration: insights from 7,452 exome samples. Natl Sci Rev. 2024;11(10):nwae326..
 7. Bozdag, G.; Mumusoglu, S.; Zengin, D.; Karabulut, E.; Yildiz, B.O. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.* **2016**, *31*, 2841–2855.
 8. Day, F., Karaderi, T., Jones, M. R., Meun, C., He, C., Drong, A., ... & Welt, C. K. (2018). Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria. *PLoS genetics*, *14*(12), e1007813.
 9. Kim, S. H., Liu, M., Jin, H. S., & Park, S. (2019). High genetic risk scores of ASIC2, MACROD2, CHRM3, and C2orf83 genetic variants associated with polycystic ovary syndrome impair insulin sensitivity and interact with energy intake in Korean women. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, *84*(3), 225-236.
 10. Burns, K., Mullin, B. H., Moolhuijsen, L. M., Laisk, T., Tyrmi, J. S., Cui, J., ... & FinnGen. (2024). Body mass index stratified meta-analysis of genome-wide association studies of polycystic ovary syndrome in women of European ancestry. *BMC genomics*, *25*(1), 208.

11. Chen, Z. J., Zhao, H., He, L., Shi, Y., Qin, Y., Shi, Y., ... & Zhao, Y. (2011). Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nature genetics*, 43(1), 55-59.
12. Dapas, M., Lin, F. T., Nadkarni, G. N., Sisk, R., Legro, R. S., Urbanek, M., ... & Dunaif, A. (2020). Distinct subtypes of polycystic ovary syndrome with novel genetic associations: An unsupervised, phenotypic clustering analysis. *PLoS medicine*, 17(6), e1003132.
13. Day, F., Karaderi, T., Jones, M. R., Meun, C., He, C., Drong, A., ... & Welt, C. K. (2018). Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria. *PLoS genetics*, 14(12), e1007813.
14. Edwards SL, Beesley J, French JD, Dunning AM. Beyond GWASs: illuminating the dark road from association to function. *Am J Hum Genet.* (2013) 93:779–97. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.10.012.
15. Hrdlickova B, de Almeida RC, Borek Z, Withoff S. Genetic variation in the non-coding genome: Involvement of micro-RNAs and long non-coding RNAs in disease. *Biochim Biophys Acta* (2014) 1842:1910–22. doi: 10.1016/j.bbadis.2014.03.011.
16. Hayes, M. G., Urbanek, M., Ehrmann, D. A., Armstrong, L. L., Lee, J. Y., Sisk, R., ... & Dunaif, A. (2015). Genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations. *Nature communications*, 6(1), 7502.
17. Giral, H., Landmesser, U., & Kratzer, A. (2018). Into the wild: GWAS exploration of non-coding RNAs. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 5, 181.

18. Lee, H., Oh, J. Y., Sung, Y. A., Chung, H., Kim, H. L., Kim, G. S., ... & Kim, J. T. (2015). Genome-wide association study identified new susceptibility loci for polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 30(3), 723-731.
19. Liu, Q., Tang, B., Zhu, Z., Kraft, P., Deng, Q., Stener-Victorin, E., & Jiang, X. (2022). A genome-wide cross-trait analysis identifies shared loci and causal relationships of type 2 diabetes and glycaemic traits with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia*, 65(9), 1483-1494.
20. Liu, X., Zhang, J., & Wang, S. (2024). Global, regional, and national burden of infertility attributable to PCOS, 1990–2019. *Human reproduction*, 39(1), 108-118.
21. Liu, Q., Tang, B., Zhu, Z., Kraft, P., Deng, Q., Stener-Victorin, E., & Jiang, X. (2022). A genome-wide cross-trait analysis identifies shared loci and causal relationships of type 2 diabetes and glycaemic traits with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia*, 65(9), 1483-1494.
22. Mirza AH, Kaur S, Brorsson CA, Pociot F. Effects of GWAS-associated genetic variants on lncRNAs within IBD and T1D candidate loci. *PLoS ONE* (2014) 9:e105723. doi: 10.1371/journal.pone.0105723
23. Pujol Gualdo, N., Džigurski, J., Rukins, V., Pajuste, F. D., Wolford, B. N., Võsa, M., ... & Laisk, T. (2025). Atlas of genetic and phenotypic associations across 42 female reproductive health diagnoses. *Nature Medicine*, 1-9.
24. Shi, Y., Zhao, H., Shi, Y., Cao, Y., Yang, D., Li, Z., ... & Chen, Z. J. (2012). Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nature genetics*, 44(9), 1020-1025.
25. Tyrmi, J. S., Arffman, R. K., Pujol-Gualdo, N., Kurra, V., Morin-Papunen, L., Sliz, E., ... & Laivuori, H. (2022). Leveraging Northern European population history: novel low-frequency variants for polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 37(2), 352-365.

26. Zhang, Y., Ho, K., Keaton, J. M., Hartzel, D. N., Day, F., Justice, A. E., ... & Lee, M. T. M. (2020). A genome-wide association study of polycystic ovary syndrome identified from electronic health records. *American journal of obstetrics and gynecology*, 223(4), 559-e1.

Статья поступила в редакцию 3 марта 2025 г.

Поступила после доработки 14 марта 2025 г.

Принята к печати 28 марта 2025 г.

Received 3, March, 2025

Revised 14, March, 2025

Accepted 28, March, 2025