

На правах рукописи

**Кублинский Константин Сергеевич**

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И  
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ГЕНИТАЛЬНОГО  
ЭНДОМЕТРИОЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

14.03.03 – патологическая физиология

14.01.01 – акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Томск – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные консультанты:**

член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор  
**Уразова Ольга Ивановна**

доктор медицинских наук, профессор  
**Евтушенко Ирина Дмитриевна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, научный руководитель федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

**Колесникова Любовь Ильинична**

доктор медицинских наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник отделения гинекологии НИИ онкологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

**Чернышова Алена Леонидовна**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Артымук Наталья Владимировна**

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «22» февраля 2019 г. в 09.00 на заседании диссертационного совета Д.208.096.01 при федеральном государственном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (634050, г. Томск, пр. Ленина, 107) и на сайте <https://www.ssmu.ru/ru/>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Петрова Ирина Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Генитальный эндометриоз (ГЭ) – хроническое, дисгормональное, иммунозависимое заболевание с доброкачественным избыточным ростом ткани, подобной по морфологическому строению и функциям эндометрию, за пределами слизистой оболочки матки [Hickey M. et al., 2014; Greene A.D. et al., 2016]. Последние годы в развитии этой патологии ведущая роль отводится генетическим факторам в сочетании с дисфункцией основных регуляторных систем организма – нервной, эндокринной и иммунной [Hansen K.A., Eyster K.M., 2010; Donnez J., 2012; Bellelis P. et al., 2013; Baranov V.S. et al., 2015]. Для развития эндометриоидных имплантов необходимы активация иммунного ответа и развитие воспаления, а также повышенная способность самих эндометриоидных клеток к выживанию и инвазии в нетипичной для себя среде, что обеспечивается общими гормональными и местными ростовыми факторами [Ищенко А.И., Кудрина Е.А., 2008; Burney R.O., Giudice L.C., 2012; Ahn S.H. et al., 2015].

Основным и наиболее эффективным методом диагностики и лечения эндометриоза является хирургический, цель которого – максимальное удаление всех видимых и пальпируемых очагов [Ищенко А.И. и соавт., 2007; Howard F.M., 2009; Koninckx P.R. et al., 2012; Wullschlegler M.F. et al., 2015]. В связи с этим, современная тактика в лечении больных с эндометриозом подразумевает под собой комбинацию хирургического метода и гормономодулирующей терапии, направленной на создание гипоэстрогенного состояния в организме женщины [Адамян Л.В., Андреева Е.Н., 2011; Falcone T., Lebovic D.I., 2011]. Отсутствие продолжительного клинического эффекта после окончания гормонотерапии послужило стимулом для поиска маркеров иммунологического и гормонального дисбаланса при эндометриозе. В этой связи определение роли цитокинов, факторов роста и ферментов метаболизма гормонов и ксенобиотиков в механизмах формирования эндометриоидных очагов представляется наиболее перспективным. Известно, что их продукция ассоциирована с полиморфизмом единичных нуклеотидов, изучение которого позволяет прогнозировать персонифицированный риск развития заболевания и индивидуальную чувствительность к лекарственным средствам [Ризванова Ф.Ф. и соавт., 2010; Дамиров М.М., 2015; Симбирцев А.С., Тотолян А.А., 2015].

**Степень разработанности темы исследования.** На основе анализа данных о роли цитокинов в процессах апоптоза, пролиферации и дифференцировки иммунных и неиммунных клеток и тканей организма, ряд авторов пришли к выводу, что цитокиновый дисбаланс создает необходимые условия для успешной имплантации и развития жизнеспособных элементов эндометрия [Chen S.Q. et al., 2013; Greene A.D. et al., 2016]. Прогрессированию эндометриоза также оказывает содействие усиленная адгезивная, инвазивная способность клеток эндометрия и активация процессов ангиогенеза [Кузнецова И.В., 2011; Lu Z., 2014]. Важную роль в патогенезе ГЭ отводится дисбалансу ферментативных систем, контролирующих процессы метаболизма эстрогенов, что предрасполагает к эстрогензависимой пролиферации тканей [Артымук Н.В. и соавт., 2012; Sanchez A.M. et al., 2015]. Таким образом,

гиперэстрогения в сочетании с дисфункцией факторов иммунного надзора и васкуляризацией образующихся эндометриоидных очагов является важным условием развития эндометриоза.

**Цель исследования:** на основе анализа полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов, цитокинов и факторов ангиогенеза, ассоциированных с развитием наружного генитального эндометриоза, характером его течения и эффективностью терапии, определить критерии риска и подходы к оптимизации лечения заболевания у женщин репродуктивного возраста.

**Задачи исследования:**

1. Выявить особенности распределения полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов (*CYP1A1*, *CYP1A2*, *SULT1A1*, *SULT1E1*), цитокинов (*IL1B*, *IL2*, *IL4*, *IL6*, *IL10*, *IL12*, *TNFA*, *IFNG*, *TGFB*), факторов ангиогенеза (*VEGF*, *KDR*, *Ang2*) у женщин репродуктивного возраста с генитальным эндометриозом.
2. Оценить взаимосвязь полиморфизма генов ферментов метаболизма эстрогенов, цитокинов и факторов ангиогенеза с клиническими проявлениями генитального эндометриоза, стадией его распространения, вариантами течения и результатами гормонального лечения.
3. Определить сочетания генотипов полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов, цитокинов и факторов ангиогенеза, предрасполагающие к развитию генитального эндометриоза и ассоциированные со стадией его распространения, состоянием репродуктивной функции и эффективностью гормонального лечения.
4. Разработать математическую модель прогнозирования риска развития генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста, стадии его распространения (R-AFS) и эффективности гормонального лечения.

**Научная новизна.** С привлечением современных молекулярно-генетических методов исследования охарактеризованы особенности распределения полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов (*A-4889G* гена *CYP1A1*, *C-734A* гена *CYP1A2*, *G-638A* гена *SULT1A1*, *C-174T* гена *SULT1E1*), цитокинов (*C-511T* гена *IL1B*, *T-330G* гена *IL2*, *C-590T* гена *IL4*, *G-174C* гена *IL6*, *C-592A* гена *IL10*, *A-1188C* гена *IL12B*, *G-308A* гена *TNFA*, *A-874T* гена *IFNG*, *C-509T* гена *TGFB*) и факторов ангиогенеза (*G-405C* гена *VEGF*, *G-1154A* гена *VEGF*, *T-604C* гена *KDR*, *G-735A* гена *Ang2*) у женщин с наружным ГЭ. Установлена связь аллельного полиморфизма генов метаболизма эстрогенов, цитокинов и факторов ангиогенеза с развитием ГЭ, его проявлениями в виде тазовых болей и дисменореи, бесплодием и вариантами течения заболевания с формированием эндометриом, спаечного процесса и развитием инфильтративного эндометриоза. Определено, что наиболее значимыми комбинациями, предрасполагающими к развитию ГЭ, являются сочетания генотипов полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов *CYP1A1AG/CYP1A2CC/SULT1A1GG/SULT1E1CC*, цитокинов *IL2GG/IL4CC/IL10CC/TNFAGG* и факторов ангиогенеза *VEGF1154GA/KDRTC/Ang2AA*. К развитию

бесплодия при ГЭ в большей степени предрасполагает носительство комбинаций *CYP1A1AA/CYP1A2CA/SULT1A1GG/SULT1E1CC*, *IL2TT/IL4CC/IL10CC/TNFAGG* и *VEGF1154AA/KDRCC/Ang2GG*. Кроме того, выявлены сочетания генотипов, ассоциированные со стадией распространения заболевания (*CYP1A1AA/CYP1A2CC/SULT1A1GA/SULT1E1CC*, *IL1BCC/IL4CC/IL6GG/IL10CA/TGFBCC*, *VEGF405GG/KDRCC/Ang2GG* с I-II и *VEGF405CC/KDRTC/Ang2AA* с III-IV) и эффективностью лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия (*CYP1A1AG/CYP1A2CC/SULT1A1GA/SULT1E1CC*, *IL1BCT/IL4CC/IL6GG/IL10CC/TGFBCC*, *VEGF1154GG/KDRTC/Ang2AA*).

Разработана математическая модель, позволяющая прогнозировать риск развития ГЭ с чувствительностью (Se) 95,4%, специфичностью (Sp) 79,5%, диагностической эффективностью (De) 90% (заявка на изобретение №2017138355/15 (066940) «Способ прогнозирования риска развития наружного генитального эндометриоза»), стадию его распространения (R-AFS, 1985), эффективность гормонального лечения тазовых болей, дисменореи и бесплодия.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Полученные данные фундаментального характера раскрывают новые аспекты этиологии и патогенеза наружного ГЭ. Результаты исследования полиморфизма генов ферментов метаболизма эстрогенов (*CYP1A1*, *CYP1A2*, *SULT1A1*, *SULT1E1*), иммунорегуляторных цитокинов (*IL1B*, *IL2*, *IL4*, *IL6*, *IL10*, *IL12*, *TNFA*, *IFNG*, *TGFB*) и факторов ангиогенеза (*VEGF*, *KDR*, *Ang2*) представляются важными для формирования новых знаний о генетически детерминированном предрасположении или резистентности женщины к развитию эндометриоза и факторах, влияющих на характер течения, клинические проявления и эффективность лечения заболевания, раскрывают молекулярные механизмы формирования данной патологии. Они обосновывают возможность использования выявленных сочетаний полиморфных генов ферментов метаболизма эстрогенов, цитокинов и факторов ангиогенеза для диагностики, прогнозирования распространения и оптимизации лечения ГЭ. Положения диссертации могут служить основой для создания молекулярной панели предикторов ГЭ с целью эффективной его диагностики и выбора рациональной тактики ведения больных.

Результаты, основные положения и выводы диссертации внедрены в учебный процесс в ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России на кафедре акушерства и гинекологии (в тематическом разделе «Эндометриоз») и кафедре патофизиологии (в тематических разделах «Роль наследственности в патологии», «Патофизиология иммунитета», «Патофизиология тканевого роста»), а также в работу гинекологической клиники СибГМУ.

**Методология и методы исследования.** Для реализации поставленных задач выбраны современные высокоинформативные методы исследования, которые выполнялись на базе кафедр акушерства и гинекологии и патофизиологии, лаборатории клинической и экспериментальной патофизиологии, гинекологической клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, а также гинекологического

отделения «Центра женского здоровья» ООО МАДЕЗ. Клинические методы исследования: опрос, сбор анамнеза, анализ историй болезни и карт диспансерного наблюдения, общий и гинекологический осмотр; оценка выраженности болей (MacLavery С.М., Shaw R.W., 1995) и стадии распространения эндометриоза (R-AFS, 1985 и МКБ-10). Инструментальные методы исследования: ультразвуковое исследование органов малого таза, колоноскопия, фиброгастродуоденоскопия; лапароскопия и гистероскопия по стандартной методике с использованием аппаратуры «Karl Storz» (Германия). Лабораторные методы (материал исследования – венозная кровь, взятая утром натощак из локтевой вены): рутинные клинико-лабораторные методы исследования; оценка аллельного полиморфизма генов ферментов метаболизма эстрогенов (*CYP1A1*, *CYP1A2*, *SULT1A1*, *SULT1E1*), цитокинов (*IL1B*, *IL2*, *IL4*, *IL6*, *IL10*, *IL12*, *TNFA*, *IFNG*, *TGFB*) и факторов ангиогенеза (*VEGF*, *KDR*, *Ang2*) с использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) и анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Для анализа полученных результатов применялись методы математической статистики.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. К развитию наружного генитального эндометриоза предрасполагают как отдельные генотипы полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов, цитокинов и факторов ангиогенеза, так и их сочетания, из которых наиболее значимыми являются *CYP1A1AG/CYP1A2CC/SULT1A1GG/SULT1E1CC*, *IL2GG/IL4CC/IL10CC/TNFAGG* и *VEGF1154GA/KDRTC/Ang2AA*.
2. К развитию тазовых болей при генитальном эндометриозе предрасполагают полиморфные варианты *C-734A* гена *CYP1A2* и *C511T* гена *IL1B*, к дисменорее – *G-1154A* гена *VEGF*. Наличие эндометриоза ассоциировано с полиморфизмом *G-174C* гена *IL6*, инфильтративного эндометриоза – *C511T* гена *IL1B*, спаечного процесса – *G-174C* гена *IL6* и *G-405C* гена *VEGF*. Предрасположенность к III-IV стадии распространения генитального эндометриоза связана с комбинацией *VEGF405CC/KDRTC/Ang2AA*.
3. Для лечения дисменореи и бесплодия у пациенток с генитальным эндометриозом после лапароскопии эффективен любой вид гормонотерапии (с применением агонистов гонадотропин релизинг-гормона – АГнРГ, гестагенов и комбинированных оральных контрацептивов), для купирования синдрома тазовых болей – АГнРГ и гестагены.
4. Бесплодие при генитальном эндометриозе ассоциировано с сочетаниями генотипов генов ферментов метаболизма эстрогенов *CYP1A1AA/CYP1A2CA/SULT1A1GG/SULT1E1CC*, цитокинов *IL2TT/IL4CC/IL10CC/TNFAGG* и факторов ангиогенеза *VEGF1154AA/KDRCC/Ang2GG*, а эффективное его лечение (по факту наступления беременности) – с комбинациями *CYP1A1AG/CYP1A2CC/SULT1A1GA/SULT1E1CC*, *IL1BCT/IL4CC/IL6GG/IL10CC/TGFBCC* и *VEGF1154GG/KDRTC/Ang2AA*.

5. Математическая модель на основе анализа частоты встречаемости полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов, цитокинов и факторов ангиогенеза позволяет прогнозировать риск развития наружного генитального эндометриоза, стадию его распространения, эффективность гормонального лечения болевого синдрома, дисменореи и бесплодия после проведения лапароскопии.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Полученные результаты имеют высокую степень достоверности, которая подтверждается достаточным объемом клинико-лабораторного материала, использованием современных методических приемов и высокоинформативных методов исследования, высокотехнологичного оборудования и адекватных критериев для статистической обработки полученных результатов.

Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на 15-ой Международной научно-практической конференции «Клинические и фундаментальные аспекты репродуктивных проблем и здоровья женщины» (Кемерово, 2011), на Всероссийской научно-практической конференции «Новые технологии в перинатологии, репродуктивной медицине и педиатрии» (Новосибирск, 2011), на Всероссийской научно-практической конференции «Проблемы репродукции: от планирования беременности до вспомогательных репродуктивных технологий» (Томск, 2011), на Межрегиональной научно-практической конференции «Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии» (Томск, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017), на Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи 2011, 2015), на Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: сибирские чтения» (Новосибирск, 2011, 2012, 2016), на конференции молодых учёных в рамках международной конференции «Тромбофилические аномалии и акушерские кровотечения» (Томск, 2012), на 16-ой Международной научно-практической конференции «От предположения – к установлению истины» (Кемерово, 2012), на межрегиональной конференции «Здоровье девочки, девушки, женщины» (Томск, 2012), на II-ой Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты репродуктологии» (Иркутск, 2012), на Общероссийском научно-практическом мероприятии – Эстафета «Вузовская наука-2013» (Москва, 2013), на международном конгрессе «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине» (Новосибирск, 2013), на межрегиональных конференциях «Концептуальные подходы к решению репродуктивных проблем» (Кемерово, 2013), «Инновации в акушерстве и гинекологии с позиций доказательной медицины» (Барнаул, 2013) и «Бесплодный брак, современный взгляд на проблему» (Томск, 2014), на региональной конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Якутск, 2015), на межрегиональном семинаре с международным участием «Инновационные хирургические технологии и репродуктивное здоровье женщин» (Томск, 2015), на 20-ой Региональной научно-практической конференции с

международным участием «Беременность – окно в будущую жизнь» (Кемерово, 2016), на международной научно-практической конференции «Перинатология в Сибири: достижения и проблемы» (Кемерово, 2017), на III Международном Конгрессе «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине» (Новосибирск, 2017).

Работа осуществлена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для ведущих научных школ (НШ-614.2012.7, НШ-4184.2014.7, НШ-2690.2018.7).

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 303 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов, списка литературы. Работа иллюстрирована 6 рисунками и 117 таблицами. Библиографический указатель включает 476 источников, из них 157 отечественных и 319 зарубежных авторов.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 29 работ, из них 17 – в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**В ПЕРВОЙ ГЛАВЕ** диссертации представлен анализ современной научной литературы по теме диссертационного исследования с описанием особенностей эпидемиологии, этиологии и патогенеза эндометриоза, современных его классификаций, клинических проявлений, подходов к хирургическому и медикаментозному лечению и имеющихся сведений о молекулярно-генетических факторах болезни.

**ВО ВТОРОЙ ГЛАВЕ** диссертации описаны объект, материал и методы исследования. Объектами исследования явились истории болезни (форма №003 от 4.10.1980 г. №1030 МЗ ССР), протоколы операций, амбулаторные карты (форма №025/у–87 МЗ РФ) пациенток гинекологических отделений и клиник г. Томска. Ретроспективно было изучено 2536 протоколов лапароскопий, выполненных в гинекологической клинике ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (зав. – канд. мед. наук, доцент Ткачев В.Н.) и в гинекологическом отделении «Центра женского здоровья» ООО МАДЕЗ (зав. – канд. мед. наук, доцент Ткачев В.Н.) с 2010 по 2012 гг. Для достижения поставленной цели и решения задач было отобрано 529 женщин в возрасте от 18 до 42 лет, у которых во время лапароскопии был обнаружен ГЭ, либо отсутствовала органическая патология, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Исследования проведены с разрешения локального этического комитета (протокол №3148 от 26.12.2012 г.). Все обследованные женщины были разделены на 2 группы: основную и группу контроля. В основную группу были включены 417 пациенток, страдающих наружным ГЭ. Критериями включения женщин в исследование были: 1) репродуктивный возраст (18-42 лет); 2) диагноз «наружный генитальный эндометриоз», подтвержденный лапароскопически и гистологически; 3) информированное согласие женщины на участие в исследовании. В исследовании использовалась сплошная выборка с

распределением больных на несколько групп наблюдения. Деление проводилось ретроспективно, в зависимости от стадии распространения генитального эндометриоза, определенной при помощи классификации R-AFS (Revised Classification of American Fertility Society, 1985). В первую подгруппу вошло 236 пациенток с I-II стадией, во вторую – 181 женщина с III-IV стадией распространения эндометриоза. Кроме того, в зависимости от получаемого вида лечения все пациентки ретроспективно были разделены на три группы. В первую группу вошли 157 пациенток, которым были назначены агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (АГнРГ); во вторую – 137 пациенток, получавшие КОК; 48 пациенток из третьей группы получали гестагены. В четвертую группу – группу сравнения, вошли 75 пациенток, которые по тем или иным причинам отказались от гормонального лечения. Контрольная группа состояла из 112 женщин, у которых при проведении лапароскопии не было выявлено органической патологии. Показания к лапароскопии: хирургическая стерилизация женщин с реализованной репродуктивной функцией. Критериями исключения для обеих групп были: 1) возраст до 18 и после 42 лет; 2) другая патология органов малого таза (воспалительные заболевания в фазе обострения, миома матки, гиперпластические процессы эндометрия, функциональные кисты и кистомы яичников, аденомиоз); 3) фиброзно-кистозная болезнь молочных желез; 4) аномалии развития половых органов; 5) мужской фактор бесплодия; 6) тяжелые экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации; 7) онкологические заболевания; 8) хромосомные болезни; 9) отказ женщины от продолжения исследования. У пациенток основной группы операционный материал после лапароскопии подвергался гистологическому исследованию. У всех женщин изучали анамнез (по специально разработанной комплексной анкете, включающей сведения о возрасте, социальном положении, анамнезе жизни и заболеваниях), проводили общее и гинекологическое (бимануальное) обследование, инструментальное исследование. Всем пациенткам проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование.

Молекулярно-генетическое исследование было выполнено у 358 женщин европеоидного происхождения (251 основной группы и 107 группы контроля). Проведена сравнительная оценка частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов, иммунорегуляторных цитокинов и факторов ангиогенеза. Изучена их связь с развитием ГЭ, его клиническими проявлениями, стадией распространения согласно классификации R-AFS (1985), вариантами клинического течения и эффективностью гормонального лечения.

Кровь для молекулярно-генетических методов исследования получали из кубитальной вены в стандартных условиях (у женщин с эндометриозом утром в день операции). Образцы крови хранили при  $-70^{\circ}\text{C}$  до момента исследования. Выделение ДНК из периферической крови проводили сорбентным методом по инструкции к коммерческому набору «ДНК-сорб-В» ООО «ИнтерЛабСервис» (Москва).

Полиморфные участки генов иммунорегуляторных цитокинов *C-511T IL1B*, *T-*

330G IL2, C-590T IL-4, G-174C IL6, C-592A IL10, A-1188C IL12B, G-308A TNFA, A-874T IFNG, C-509T TGF $\beta$  определяли с применением аллель-специфической ПЦР, а полиморфизмы генов ферментов метаболизма эстрогенов A-4889G CYP1A1, C-734A CYP1A2, G-638A SULT1A1, C-174T SULT1E1 и факторов ангиогенеза G-405C VEGF, G-1154A VEGF, T-604C KDR, G-735A Ang2 – при помощи ПДРФ-анализа. Использовали реагенты производителей «СибЭнзим» и «Лаборатория Медиген» (Новосибирск), «ИнтерЛабСервис» (Москва). Продукты амплификации и рестрикции фракционировали в агарозном геле и визуализировали в ультрафиолетовом свете. Амплификацию осуществляли, используя структуру праймеров и параметры температурных циклов, описанных в литературе с применением амплификатора «Терцик МС2» («ДНК-технология», Россия).

Статистический анализ результатов исследования проводили на основе общепринятых методов. Для определения соответствия количественных признаков нормальному закону распределения использовали критерий Шапиро-Вилка. Статистическая значимость равенства выборочных средних с ненормальным законом распределения рассчитывалась с использованием U-теста Манна-Уитни для двух групп и критерия Крускала-Уолиса для трех групп. Распределение генотипов в изученных полиморфных локусах проверялось на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с использованием точного теста Фишера [Вейр Б., 1995]. Рассчитывалась ожидаемая гетерозиготность полиморфизма изученных генов. Для анализа ассоциаций полиморфных вариантов генов метаболизма эстрогенов, цитокинов и факторов ангиогенеза с эндометриозом, а также с качественными патогенетически важными признаками заболевания, частоты их аллелей и генотипов в группах пациентов и здоровых людей сравнивались с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность. При численности генотипов менее 5 использовали точный тест Фишера. Кроме того, по величине отношения шансов (*Odds Ratio* (OR)) оценивалась вероятность заболевания для индивида с определенным генотипом (или комбинацией генотипов) [Pearce N., 1993]. Для характеристики диагностической значимости показателей ассоциации полиморфизмов исследуемых генов определяли их чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов [Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2000]. При построении математических моделей применялись бинарная логистическая регрессия и дискриминантный анализ.

**ТРЕТЬЯ И ЧЕТВЕРТАЯ ГЛАВЫ** диссертации посвящены описанию результатов исследований и их обсуждению.

По данным литературы, наиболее часто ГЭ диагностируется у пациенток в возрасте 21-40 лет ( $30,7 \pm 1,7$  года), при этом в 64% случаев – это молодые, социально активные женщины моложе 30 лет [Маржевская А.М. и соавт., 2014; Wullschlegel M.F. et al., 2015]. Действительно, по результатам настоящего исследования, возраст обследованных женщин варьировал от 18 до 42 лет. В основной группе средний возраст (Me (Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub>)) составил 30 (27;34) лет, в контрольной группе – 30,5 (28;33) лет

(U=22711,0; p=0,655).

В процессе анализа характера предъявляемых жалоб у пациенток с эндометриозом были получены статистически значимые различия по наличию болевого синдрома – тазовые боли встречались у 229 (54,9%) женщин ( $\chi^2=94,44$ ;  $p<0,001$ ), дисменореи – у 203 (48,7%) ( $\chi^2=78,58$ ;  $p<0,001$ ), диспареунии – у 56 (13,4%) ( $\chi^2=16,82$ ;  $p<0,001$ ).

Принято считать, что полиморфизм клинических проявлений ГЭ зависит от локализации процесса, длительности течения и стадии заболевания. По данным литературы, основные клинические проявления эндометриоза манифестируют именно в виде тазовых болей (в 40-70% случаев) и бесплодия (у 25-40% больных) [Dunselman G.A. et al., 2014; Wullschlegler M.F. et al., 2015; Stratton P., Greene A.D. et al., 2016]. Изолированно эти симптомы встречаются довольно редко.

В современных условиях первым этапом лечения ГЭ должен быть хирургический метод, поскольку он позволяет удалить морфологический субстрат эндометриоза [Адамян Л.В. и соавт., 2013; ASRM, 2014; Девятова Е.А. и соавт., 2015; Greene A.D. et al., 2016]. Предпочтение отдается лапароскопическому доступу, который обеспечивает хорошую визуализацию органов малого таза и определение стадии заболевания, дает возможность удаления всех видимых и пальпируемых очагов эндометриоза в сочетании с восстановлением фертильности и нормальных анатомических отношений органов малого таза [Адамян Л.В. и соавт., 2006; Ярмолинская М.И. и соавт., 2010; Маржевская А.М. и соавт., 2014; Kodaman P.H., 2015].

Во время выполнения лапароскопии определялась стадия распространения ГЭ по шкале R-AFS (1985). I стадия была выявлена у 132 (31,7%), II стадия – у 104 (24,9%), III стадия – у 132 (31,7%) и, наконец, IV стадия – у 49 (11,7%) женщин.

Необходимо отметить, что у пациенток с III-IV стадией распространения ГЭ (RAFS, 1985 г.) описанные симптомы (тазовые боли, дисменорея и диспареуния) встречались чаще, нежели в группе пациенток с I-II стадией (табл. 1).

Таблица 1 - Клинические симптомы у женщин с эндометриозом в подгруппах

| Клинические симптомы |      | Женщины с эндометриозом I-II стадии (n=236) | Женщины с эндометриозом III-IV стадии (n=181) | $\chi^2$ ; p  |
|----------------------|------|---|---|---------------|
| Боль                 | абс. | 97  | 132   | 41,91; <0,001 |
|                      | %    | 41,1  | 72,9  |               |
| Дисменорея           | абс. | 93  | 110   | 18,72; <0,001 |
|                      | %    | 39,4  | 60,8  |               |
| Диспареуния          | абс. | 20  | 36  | 11,48; <0,001 |
|                      | %    | 8,5   | 19,9  |               |

**Примечание.** Здесь и в таблицах 6, 10, 11, 12: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. P – уровень статистической значимости различий между группами. Статистически значимыми различия считали при  $p<0,05$ .

По результатам настоящей работы, проблемы с зачатием отмечали 287 (68,8%) женщин с ГЭ. Существует мнение, что вероятность наступления беременности в каждом менструальном цикле у здоровых женщин составляет около 15-20%, в то время как у пациенток с ГЭ не превышает 2-10% [Ярмолинская М.И., Денисова В.М., 2013].

Первичное бесплодие встречалось чаще, чем вторичное – у 170 (40,7%) и 117 (28,1%) пациенток соответственно. Частота бесплодия при I-II стадии распространения ГЭ составила 82,6% случаев (195 больных). При III-IV стадии ГЭ встречаемость бесплодия была существенно ниже и равнялась 50,8% (у 92 больных).

Таким образом, основной жалобой у пациенток с I-II стадией ГЭ являлось бесплодие (82,6%), а у больных с III-IV стадией – тазовые боли (72,9%). Вероятно, это, а также рецидивирующий характер течения заболевания у пациенток с распространенным ГЭ, объясняет тот факт, что время от появления первых симптомов до выполнения лапароскопии у пациенток с I-II стадией ГЭ составляет в среднем около двух лет, в то время как в группе больных с III-IV стадией – около одного года.

Перитонеальный эндометриоз диагностировался у 355 (85,1%) женщин, эндометриоидные кисты у 239 (57,3%), из них двусторонние – у 64 (26,8%) пациенток. Глубокий инфильтративный эндометриоз был выявлен у 36 (8,6%) больных. Спаечный процесс органов малого таза при лапароскопии обнаруживался у 255 (61,2%) женщин с эндометриозом.

В соответствии с выявленной во время лапароскопии патологией проводились следующие виды оперативных вмешательств: термокаутеризация и эксцизия очагов эндометриоза – у 301 (72%) и 8 (1,9%) больных соответственно, цистэктомия – у 239 (57,3%), адгезиолизис – у 252 (60,4%) женщин.

Известно, что основным вопросом ведения пациенток с ГЭ в послеоперационном периоде является проблема рецидивов. По данным различных авторов, частота возникновения рецидивов после хирургического лечения эндометриоза составляет 15-21% – через 1-2 года, 36-47% – через 5 лет, 50-55% – через 5-7 лет [Vercellini P. et al., 2009; Tandoi I. et al., 2011; Адамян Л.В. и соавт., 2013]. Поскольку в качестве монотерапии хирургический метод не всегда способен обеспечить полную ликвидацию очагов эндометриоза и предотвратить возникновение его рецидивов, в современных условиях «золотым стандартом» принято считать его сочетание с гормономодулирующей терапией [Адамян Л.В., Андреева Е.Н., 2011; Falcone T., Lebovic D.I., 2011].

В зависимости от вида терапии в послеоперационном периоде все пациентки с эндометриозом ретроспективно были разделены на 4 группы. В первую группу вошли 157 (37,6%) пациенток, которым были назначены агонисты гонадотропин релизинг-гормона (АГнРГ), вторую – 137 (32,9%) пациенток, получавших комбинированные оральные контрацептивы (КОК); 48 (11,5%) пациенток из третьей группы получали гестагены. И, наконец, в четвертую группу вошли 75 (18%) пациенток, которые по разным причинам отказались от гормональной терапии.

Оценка отдаленных результатов проводилась спустя 12 месяцев с момента окончания комбинированного лечения. Особое внимание уделялось купированию болевого синдрома и симптомов дисменореи, а также реализации репродуктивной функции.

На исчезновение болей после окончания лечения указывали 75 (32,8%) пациенток, подавляющее большинство из них 72 (36,4%) – больные, которые получали гормономодулирующую терапию в послеоперационном периоде (табл. 2). При этом эффективность лечения болевого синдрома без использования гормональных средств не превышала 10%. Это подтверждает обоснованность современного подхода к эффективному купированию тазовых болей при эндометриозе, который предусматривает назначение гормонального лечения после проведения лапароскопии [Адамян Л.В., Андреева Е.Н., 2011; Zito G. et al., 2014; Унанян А.Л. и соавт., 2015; Berlanda N. et al., 2016].

**Таблица 2 - Эффективность купирования синдрома тазовых болей у женщин с эндометриозом в подгруппах лечения**

| Болевой синдром |      | Тазовые боли (n=229)                |                                  | p     |
|-----------------|------|-------------------------------------|----------------------------------|-------|
|                 |      | Гормономодулирующая терапия (n=198) | Без гормонального лечения (n=31) |       |
| Купирован       | абс. | 72                                  | 3                                | 0,003 |
|                 | %    | 36,4                                | 9,7                              |       |
| Не купирован    | абс. | 126                                 | 28                               |       |
|                 | %    | 63,6                                | 90,3                             |       |

**Примечание.** Здесь: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью t критерия Фишера. P – уровень статистической значимости различий между группами. Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ .

При оценке эффективности применения отдельных групп гормональных средств в лечении синдрома тазовых болей у пациенток с эндометриозом были получены статистически значимые различия после применения гестагенов (48,2%) и АГнРГ (42,2%) по сравнению с группой пациенток, которые не получали гормонального лечения. Эффективность применения КОК в лечении синдрома тазовых болей была практически в два раза ниже и составила 23,6% (табл. 3).

Несколько иные результаты были получены при сравнении эффективности групп гормональных средств в лечении синдрома тазовых болей у пациенток с различной стадией заболевания (табл. 4, 5). Так, если у больных с I-II стадией заболевания показатели применения АГнРГ и гестагенов были сходными – эффективность купирования болевого синдрома составила 46,9% и 46,2% соответственно (табл. 4), то при III-IV стадии эффективность гестагенов была выше и составляла 50%, в то время как при применении АГнРГ этот показатель равнялся 40% (табл. 5).

Эффективность купирования болей после лечения КОК была невысокой и составляла при I-II стадии 32,4% (табл. 4), а при III-IV стадии – 15,7% (табл. 5), статистически не различаясь в обоих случаях с показателями у женщин с ГЭ без

гормонального лечения.

**Таблица 3 - Эффективность купирования синдрома тазовых болей у женщин с эндометриозом в подгруппах лечения**

| Болевой синдром |      | Тазовые боли (n=229)        |            |                  |                       |
|-----------------|------|-----------------------------|------------|------------------|-----------------------|
|                 |      | Гормономодулирующая терапия |            |                  | Без препаратов (n=31) |
|                 |      | АГнРГ (n=97)                | КОК (n=72) | Гестагены (n=29) |                       |
| Купирован       | абс. | 41                          | 17         | 14               | 3                     |
|                 | %    | 42,2                        | 23,6       | 48,2             | 9,7                   |
| Не купирован    | абс. | 56                          | 55         | 15               | 28                    |
|                 | %    | 57,8                        | 76,4       | 51,8             | 90,3                  |
| p               |      | <0,001                      | 0,172      | 0,001            |                       |

**Примечание.** Здесь и в таблицах 4, 5, 8, 9: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью t критерия Фишера. P – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой без гормономодулирующей терапии. Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ .

**Таблица 4 - Эффективность лечения синдрома тазовых болей у женщин с I-II стадией эндометриоза**

| Болевой синдром |      | Тазовые боли (n=97)         |            |                  |                       |
|-----------------|------|-----------------------------|------------|------------------|-----------------------|
|                 |      | Гормономодулирующая терапия |            |                  | Без препаратов (n=18) |
|                 |      | АГнРГ (n=32)                | КОК (n=34) | Гестагены (n=13) |                       |
| Купирован       | абс. | 15                          | 11         | 6                | 2                     |
|                 | %    | 46,9                        | 32,4       | 46,2             | 11,1                  |
| Не купирован    | абс. | 17                          | 23         | 7                | 16                    |
|                 | %    | 53,1                        | 67,6       | 53,8             | 89,9                  |
| p               |      | 0,013                       | 0,176      | 0,042            |                       |

**Таблица 5 - Эффективность лечения синдрома тазовых болей у женщин с III-IV стадией эндометриоза**

| Болевой синдром |      | Тазовые боли (n=132)        |            |                  |                       |
|-----------------|------|-----------------------------|------------|------------------|-----------------------|
|                 |      | Гормономодулирующая терапия |            |                  | Без препаратов (n=13) |
|                 |      | АГнРГ (n=65)                | КОК (n=38) | Гестагены (n=16) |                       |
| Купирован       | абс. | 26                          | 6          | 8                | 1                     |
|                 | %    | 40                          | 15,7       | 50,0             | 7,7                   |
| Не купирован    | абс. | 39                          | 32         | 8                | 12                    |
|                 | %    | 60                          | 84,3       | 50,0             | 92,3                  |
| p               |      | 0,028                       | 0,661      | 0,020            |                       |

Таким образом, у пациенток с тазовыми болями при I-II стадии заболевания возможно назначение как АГнРГ, так и гестагенов. В группе пациенток с распространенным эндометриозом и болевым синдромом оправдано назначение гестагенов. При этом целесообразность применения КОК в лечении болей у пациенток с эндометриозом любой стадии является сомнительной.

После окончания лечения на купирование симптомов дисменореи указывали 116 (57,1%) пациенток. Нами получены убедительные данные, подтверждающие целесообразность назначения комбинированного лечения у пациенток с симптомами дисменореи при эндометриозе – его эффективность составила 63% ( $\chi^2=14,85$ ;  $p<0,001$ ). После хирургического лечения без применения гормональных препаратов эффективность была равной 23,3% (табл. 6).

**Таблица 6 - Эффективность купирования дисменореи у женщин с эндометриозом в подгруппах лечения**

| Симптомы      |      | Дисменорея (n=203)                  |                                  | $\chi^2$ ; p     |
|---------------|------|-------------------------------------|----------------------------------|------------------|
|               |      | Гормономодулирующая терапия (n=173) | Без гормонального лечения (n=30) |                  |
| Купированы    | абс. | 109                                 | 7                                | 14,85;<br><0,001 |
|               | %    | 63,0                                | 23,3                             |                  |
| Не купированы | абс. | 64                                  | 23                               |                  |
|               | %    | 37,0                                | 76,7                             |                  |

Результаты лечения дисменореи свидетельствовали в пользу назначения в послеоперационном периоде любого вида гормональных средств (АГнРГ, КОК и гестагены). При этом их эффективность была сходной и равнялась 66% у гестагенов, 61,7% у АГнРГ и 60% у КОК (табл. 7).

**Таблица 7 - Эффективность купирования дисменореи у женщин с эндометриозом в подгруппах лечения**

| Симптомы      |      | Дисменорея (n=203)          |             |                  |                       |
|---------------|------|-----------------------------|-------------|------------------|-----------------------|
|               |      | Гормономодулирующая терапия |             |                  | Без препаратов (n=30) |
|               |      | АГнРГ (n=94)                | КОК (n=55)  | Гестагены (n=24) |                       |
| Купированы    | абс. | 58                          | 33          | 18               | 7                     |
|               | %    | 61,7                        | 60,0        | 66,6             | 23,3                  |
| Не купированы | абс. | 36                          | 22          | 6                | 23                    |
|               | %    | 38,3                        | 40,0        | 33,4             | 76,7                  |
| $\chi^2$ ; p  |      | 11,93; <0,001               | 9,06; 0,026 | 8,54; <0,001     |                       |

**Примечание. Здесь и в таблице 13:** n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. P – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой без гормономодулирующей терапии. Статистически значимыми различия считали при  $p<0,05$ .

Актуальные результаты были получены при лечении дисменореи у пациенток с различной стадией ГЭ. Как при I-II стадии, так и при III-IV стадии его распространения наиболее эффективным в лечении дисменореи был прием гестагенов – у 66,6% и 83,3% пациенток соответственно (табл. 8, 9). Эффективность КОК в купировании симптомов дисменореи у пациенток с I-II стадией была сопоставимой с приемом гестагенов (у 65,5%), а прием АГнРГ был эффективным лишь в 50% случаев (табл. 8).

При распространенных формах ГЭ в лечении дисменореи АГнРГ были

эффективными в 67,7% случаев. Эффективность же применения КОК у этой группы больных была наименьшей и составляла 53,8% (табл. 9).

**Таблица 8 - Эффективность лечения дисменореи у женщин с I-II стадией эндометриоза**

| Симптомы      |      | Дисменорея (n=93)           |            |                  |                       |
|---------------|------|-----------------------------|------------|------------------|-----------------------|
|               |      | Гормономодулирующая терапия |            |                  | Без препаратов (n=20) |
|               |      | АГнРГ (n=32)                | КОК (n=29) | Гестагены (n=12) |                       |
| Купированы    | абс. | 16                          | 19         | 8                | 4                     |
|               | %    | 50,0                        | 65,5       | 66,6             | 20                    |
| Не купированы | абс. | 16                          | 10         | 4                | 16                    |
|               | %    | 50,0                        | 34,5       | 33,4             | 80                    |
| p             |      | 0,042                       | 0,003      | 0,021            |                       |

**Таблица 9 - Эффективность лечения дисменореи у женщин с III-IV стадией эндометриоза**

| Симптомы      |      | Дисменорея (n=110)          |            |                  |                       |
|---------------|------|-----------------------------|------------|------------------|-----------------------|
|               |      | Гормономодулирующая терапия |            |                  | Без препаратов (n=10) |
|               |      | АГнРГ (n=62)                | КОК (n=26) | Гестагены (n=12) |                       |
| Купированы    | абс. | 42                          | 14         | 10               | 3                     |
|               | %    | 67,7                        | 53,8       | 83,3             | 30,0                  |
| Не купированы | абс. | 20                          | 12         | 2                | 7                     |
|               | %    | 32,3                        | 46,2       | 16,7             | 70,0                  |
| p             |      | 0,034                       | 0,274      | 0,027            |                       |

Таким образом, в лечении дисменореи при I-II стадии эндометриоза целесообразно назначение гестагенов и КОК, а при III-IV стадии – гестагенов.

Как уже было указано выше, ведущим является хирургический метод лечения эндометриоза [Howard F.M., 2000]. При этом любая тактика удаления эндометриоидного очага – будь то его эксцизия или термокаутеризация, одинаково эффективна в купировании тазовой боли [Guo S.W., 2009 Маржевская А.М. и соавт., 2014]. Доказано, что примерно у 50% больных боль возвращается в течение пяти лет, а 20-40% пациенток вообще не отмечают облегчения тазовой боли после операции [Адамян Л.В. и соавт., 2013]. Известно, что овуляция сопровождается выбросом в брюшную полость биологически активных веществ, катализирующих пролиферативные и воспалительные процессы. В этой связи гормональная терапия болеей при эндометриозе должна оказывать супрессивный эффект, подавляя овуляцию и синтез эстрогенов, снижая частоту рецидивов ГЭ [Кузнецова И.В., 2014; Унанян А.Л. и соавт., 2015; Koga K. et al., 2015].

Гипоэстрогения при приеме АГнРГ достигается за счет создания в организме пациентки состояния псевдоменопаузы, запускающей процессы атрофии эндометрия, эктопических эндометриальных желез и стромы, что приводит к устранению болевого синдрома и уменьшению распространенности эндометриоза у

75-92% больных. Кроме того, АГнРГ способны непосредственно влиять на передачу болевого сигнала за счет супрессии синтеза и секреции TNF- $\alpha$  и IL-6, оказывают противовоспалительное действие [Кузнецова И.В., 2014; Сапрыкина Л.В. и соавт., 2015; Brown J., Farquhar C., 2015; Lee D.Y. et al., 2016].

Применение КОК в лечении болей при эндометриозе ограничено отсутствием соответствующих показаний и однозначных данных об их эффективности [ASRM, 2014]. Известно, что прогестагенный компонент КОК тормозит пролиферацию эпителия и может приводить к регрессу очагов эндометриоза. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют об уменьшении боли примерно у трех из четырех больных с ГЭ, принимающих препараты этой группы. Уменьшение симптомов дисменореи на фоне приема КОК считается доказанным [Hickey M. et al., 2014].

Гестагены также относят к препаратам первой линии в лечении эндометриоза и профилактике его рецидивов. В России для лечения эндометриоза разрешены диеногест в непрерывном режиме в дозировке 2 мг/сут и дидрогестерон в дозе 10-60 мг/сут. При этом наиболее высокую эффективность при низкой дозе обеспечивает только прогестаген диеногест для перорального применения [Сапрыкина Л.В. и соавт., 2015]. Механизмы лечебного эффекта диеногеста реализуются на нескольких уровнях. Обладая выраженным антиэстрогенным эффектом, этот гестаген способен приводить к регрессу тазовой боли при эндометриозе [Andres M.P. et al., 2015]. Кроме того, доказано его выраженное антипролиферативное действие на эндометриоидные импланты. Противовоспалительное действие диеногеста включает в себя нормализацию иммунных реакций [Vercellini P. et al., 2016]. Наконец, важную роль в эффективном лечении эндометриоза играют его антиангиогенные свойства [Леваков С.А., Хамошина М.Б., 2012].

### **Реализация репродуктивной функции после лечения у женщин с генитальным эндометриозом**

Среди планирующих беременность после лечения она наступила у 157 из 326 женщин. Частота наступления беременности у пациенток с ГЭ, не страдающих бесплодием, была достоверно выше, чем у женщин с ГЭ, имеющих проблемы с зачатием в анамнезе (табл. 10).

**Таблица 10 - Частота наступления беременности после лечения у женщин с эндометриозом**

| Беременность |      | При бесплодии (n=281) | Без бесплодия (n=45) | $\chi^2$ ; p |
|--------------|------|-----------------------|----------------------|--------------|
| Наступила    | абс. | 126                   | 31                   |              |
|              | %    | 44,8                  | 68,9                 |              |
| Не наступила | абс. | 155                   | 14                   |              |
|              | %    | 55,2                  | 31,1                 |              |

При сравнении эффективности лечения бесплодия при эндометриозе нами

установлено, что у пациенток в группе с гормономодулирующей терапией беременность наступала достоверно чаще, чем у пациенток без применения гормонов в послеоперационном периоде (табл. 11).

**Таблица 11 - Частота наступления беременности у женщин с эндометриозом и бесплодием при применении гормональной терапии и без нее**

| Беременность |      | Женщины с эндометриозом и бесплодием (n=281) |                                  | $\chi^2$ ; p     |
|--------------|------|--|----------------------------------|------------------|
|              |      | Гормономодулирующая терапия (n=222)          | Без гормонального лечения (n=59) |                  |
| Наступила    | абс. | 114  | 12                               | 18,13;<br><0,001 |
|              | %    | 51,4   | 20,3                             |                  |
| Не наступила | абс. | 108  | 47                               |                  |
|              | %    | 48,6   | 79,7                             |                  |

Статистически достоверно чаще ( $\chi^2=22,20$ ;  $p<0,001$ ) беременность наступала после лечения у пациенток с бесплодием и I-II стадией распространения ГЭ (54,4%), чем в подгруппе с III-IV его стадией (23,9%) (табл. 12).

**Таблица 12 - Частота наступления беременности после лечения у женщин с бесплодием в зависимости от стадии его распространения**

| Беременность |      | Эндометриоз I-II стадии (n=193) | Эндометриоз III-IV стадии (n=88) | $\chi^2$ ; p     |
|--------------|------|---------------------------------|----------------------------------|------------------|
| Наступила    | абс. | 105                             | 21                               | 22,20;<br><0,001 |
|              | %    | 54,4                            | 23,9                             |                  |
| Не наступила | абс. | 88                              | 67                               |                  |
|              | %    | 45,6                            | 76,1                             |                  |

По частоте наступления беременности при эндометриоз-ассоциированном бесплодии в связи с ГЭ наилучшие результаты были достигнуты после приема АГнРГ – у 62,6% женщин. После лечения КОК она соответствовала 38,8%, после приема гестагенов – 45,7%, без гормонального лечения – не превышала 20,3% (табл. 13).

**Таблица 13 - Частота наступления беременности у женщин с эндометриозом и бесплодием в подгруппах лечения**

| Беременность |      | Женщины с эндометриозом и бесплодием (n=281) |             |                  |                       |
|--------------|------|--|-------------|------------------|-----------------------|
|              |      | Гормономодулирующая терапия                  |             |                  | Без препаратов (n=59) |
|              |      | АГнРГ (n=107)                                | КОК (n=80)  | Гестагены (n=35) |                       |
| Наступила    | абс. | 67   | 31          | 16               | 12                    |
|              | %    | 62,6   | 38,8        | 45,7             | 20,3                  |
| Не наступила | абс. | 40   | 49          | 19               | 47                    |
|              | %    | 37,4   | 61,2        | 54,3             | 79,7                  |
| $\chi^2$ ; p |      | 27,25; <0,001                                | 5,39; 0,020 | 6,76; 0,010      |                       |

Применение программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) достоверно чаще способствовало реализации репродуктивных планов у пациенток с бесплодием и эндометриозом ( $\chi^2=12,00$ ;  $p<0,001$ ). Частота наступления маточной беременности у них составила 66,7%, без ЭКО этот показатель был ниже и равнялся 40%.

### Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с эндометриозом

При проведении анализа распределения аллелей и генотипов полиморфизма A-4889G гена *CYP1A1* выявлено увеличение частоты встречаемости аллеля G, гомозиготного генотипа GG, гетерозиготного генотипа AG и снижение частоты гомозиготного генотипа AA в основной группе по сравнению с группой контроля (табл. 14). У больных женщин-носителей генотипа GG и AG риск развития ГЭ оказался соответственно в 9,18 и 5,48 раз выше, чем у женщин без ГЭ. Носительство аллеля G полиморфного участка A-4889G гена *CYP1A1* также предрасполагало к ГЭ (табл. 14).

Таблица 14 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма A-4889G гена *CYP1A1* (абс., %) у женщин с эндометриозом

| Генотипы и аллели полиморфизма A-4889G гена <i>CYP1A1</i> | Группы обследованных лиц         |                                 | $\chi^2$ ; $\phi^*$ ; p | OR (95% CI)       |
|---|----------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------|
|   | Женщины без эндометриоза (n=107) | Женщины с эндометриозом (n=251) |                         |                   |
| AA  | 97 (90,7)                        | 147 (58,6)                      | 35,79; <0,001           | 0,15 (0,07-0,29)  |
| AG  | 9 (8,4)                          | 84 (33,5)                       |                         | 5,48 (2,64-11,38) |
| GG  | 1 (0,9)                          | 20 (8)                          | 3,2*; <0,001            | 9,18 (1,22-69,29) |
| G   | 11 (5,1)                         | 124 (24,7)                      | 37,52; <0,001           | 6,05 (3,19-11,48) |

**Примечание.** Здесь и в таблицах 15-26: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона и  $\phi$  точного критерия Фишера. P – уровень статистической значимости различий между группами. Статистически значимыми различия считали при  $p<0,05$ . OR – критерий отношения шансов, отражающий относительный риск развития заболевания при определенном генотипе по сравнению с группой контроля с 95% доверительным интервалом.

Известно, что *CYP1A1* окисляет эстрогены преимущественно с образованием 4-ОН-метаболитов [Богуславская Д.В., Leboviz D.I., 2011; Бурлев А.В. и соавт., 2012]. Полиморфизм *rs1048943* (A-4889G) в 7 экзоне гена *CYP1A1* представляет собой однонуклеотидную замену аденина на гуанин в положении 4889, что приводит к повышению экспрессии гена и активности фермента цитохрома P450 1A1, а, следовательно, опосредует увеличение образования продуктов окисления эстрогенов – 4-гидроксиэстрогенов. Также возможно образование 16 $\alpha$ -гидроксиэстрогенов, которые обладают свойствами эстрогенов, высокой биодоступностью и являются сильнейшими агонистами эстрогеновых рецепторов [Бодиенкова Г.М., Титова Ж.В., 2015].

При проведении молекулярно-генетического обследования в ходе анализа

распространенности полиморфизма *C-734A* гена *CYP1A2* у женщин с ГЭ выявлено снижение частоты встречаемости генотипа *CC*, а также увеличение встречаемости генотипов *CA* и *AA* по сравнению с группой женщин без ГЭ (табл. 15). Сравнение частоты встречаемости аллеля *A* также показало ее повышение в основной группе по сравнению с группой контроля. По результатам расчета OR обнаружено, что носительство аллеля *A* и генотипов *CA* и *AA* полиморфизма *C-734A* гена *CYP1A2* предрасполагает к ГЭ (табл. 15).

**Таблица 15 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *C-734A* гена *CYP1A2* (абс., %) у женщин с эндометриозом**

| Генотипы и аллели полиморфизма <i>C-734A</i> гена <i>CYP1A2</i> | Группы обследованных лиц         |                                 | $\chi^2$ ; $\phi^*$ ; $p$ | OR (95% CI)       |
|---|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------|-------------------|
|   | Женщины без эндометриоза (n=107) | Женщины с эндометриозом (n=251) |                           |                   |
| <i>CC</i>   | 96 (89,7)                        | 179 (71,3)                      | 14,92; 0,001              | 0,28 (0,14-0,56)  |
| <i>CA</i>   | 10 (9,3)                         | 55 (21,9)                       |                           | 2,72 (1,33-5,57)  |
| <i>AA</i>   | 1 (0,9)                          | 17 (6,8)                        | 2,9*; <0,001              | 7,70 (1,01-58,63) |
| <i>A</i>  | 12 (5,6)                         | 89 (17,8)                       | 18,20; <0,001             | 3,63 (1,94-6,78)  |

В литературе приводятся указания на то, что однонуклеотидная замена цитозина на аденин в позиции  $-734$  гена *CYP1A2* вызывает снижение активности фермента, замедление скорости окисления эстрогенов до неактивных метаболитов и развитие состояния гиперэстрогенемии. Увеличение концентрации эстрогенов в организме, в свою очередь, является фактором риска гормонозависимых заболеваний [Белокурова М.В. и соавт. 2012; Бурлев А.В. и соавт., 2012].

Несмотря на то, что полиморфизм *G-638A* гена *SULT1A1* приводит к повышению концентрации эстрогенов и катехолэстрогенов, оказывая неблагоприятное действие на гормоночувствительные клетки женских половых органов [Брусницына В.Ю., 2009; Бурлев А.В. и соавт., 2012], в настоящей работе при анализе распределения генотипов и аллелей полиморфизма *G-638A* гена *SULT1A1* и *C-174T* промоторного участка гена *SULT1E1* у пациенток с эндометриозом и женщин контрольной группы статистически значимых различий выявлено не было.

Данные об экспрессии *SULT*-генов на уровне мРНК, белков и ферментативной активности при эндометриозе достаточно противоречивы. Ряд авторов в своих работах не нашли существенных отличий в экспрессии *SULT1E1* в эктопическом эндометрии при перитонеальном и глубоком инфильтративном эндометриозе [Волков В.Г. и соавт., 2009; Волкова Л.В., Аляутдина О.С., 2011]. Тем не менее, признается, что профиль экспрессии генов факторов метаболизма эстрогенов в эктопическом эндометрии может быть использован в качестве биомаркеров эндометриоза [Гаврилова Е.Ф., 2007; Гараева Л.А., Маянская С.Д., 2017]. Так, например, Н. Dassen и соавт. (2007) обнаружили более высокий уровень мРНК сульфотрансфераз в эктопическом эндометрии при глубоких инфильтративных формах эндометриоза.

Для комплексной оценки влияния полиморфных вариантов А-4889G гена *CYP1A1*, С-734А гена *CYP1A2*, G-638А гена *SULT1A1* и С-174Т гена *SULT1E1* на развитие ГЭ мы провели анализ распространенности их комбинаций. Результатом проведенного исследования явилось следующее сочетание генотипов, предрасполагающее к развитию заболевания: *CYP1A1AG/CYP1A2CC/SULT1A1GG/SULT1E1CC* (у 40 (15,9%) женщин с ГЭ и у 8 (7,41%) женщин без эндометриоза) ( $\chi^2=4,03$ ;  $p=0,045$ ) (OR=2,37).

При сопоставлении распределения генотипов и аллелей полиморфизмов А-4889G гена *CYP1A1*, С-734А гена *CYP1A2*, G-638А гена *SULT1A1* и С-174Т гена *SULT1E1* у женщин с ГЭ в зависимости от проявлений заболевания статистически значимых его различий у пациенток с дисменореей, диспареунией и бесплодием и у пациенток без данных симптомов установлено не было ( $p>0,05$ ). Вместе с тем, к развитию тазовых болей предрасполагало носительство генотипа СА полиморфизма С-734А гена *CYP1A2* (OR=2,09). Распределение генотипов и аллелей полиморфизмов А-4889G гена *CYP1A1*, G-638А гена *SULT1A1* и С-174Т гена *SULT1E1* у пациенток основной группы с тазовыми болями и без них было сопоставимым ( $p>0,05$ ).

Анализ распределения отдельных генотипов и аллельных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с различной стадией распространения ГЭ (RAFS, 1985 г.) показал отсутствие статистически достоверных различий. Однако в ходе комплексной оценки связей их комбинаций со стадией распространения ГЭ выявлено, что сочетание генотипов *CYP1A1AA/CYP1A2CC/SULT1A1GA/SULT1E1CC* предрасполагает к развитию I-II стадии ГЭ (24 случая (17,5%), а у больных с III-IV стадией 4 случая (3,5%) ( $\phi=3,8$ ;  $p<0,001$ )) (OR=5,84).

Кроме того, установлены сочетания генотипов, предрасполагающие к развитию эндометриоз-ассоциированного бесплодия – *CYP1A1AA/CYP1A2AA/SULT1A1GG/SULT1E1CC* (12 случаев (6,9%) и отсутствие данной комбинации у женщин без бесплодия ( $\chi^2=4,26$ ;  $p=0,039$ )) и *CYP1A1AA/CYP1A2CA/SULT1A1GG/SULT1E1CC* (26 случаев (15%) и только 2 случая (2,6%) у женщин без бесплодия ( $\phi=3,5$ ;  $p<0,001$ )) (OR=6,72), а также ассоциированные с наступлением беременности после его лечения – *CYP1A1AG/CYP1A2CC/SULT1A1GA/SULT1E1CC* (14 случаев (18,7%) при отсутствии случаев неизлеченного бесплодия у женщин-носителей этой комбинации ( $\chi^2=14,47$ ;  $p<0,001$ )).

Таким образом, развитие эндометриозной болезни может быть связано с молекулярно-генетическими особенностями, обуславливающими гормональные нарушения. Так, показано, что при эндометриозе отмечается повышение частоты генотипов AG и AA полиморфизма А-4889G гена *CYP1A1* и генотипов СА и АА полиморфизма С-734А гена *CYP1A2*. По данным литературы, эти полиморфизмы могут приводить к нарушению метаболизма эстрогенов, поскольку ассоциированы с повышением образования 4-ОНЕ1 и 16-ОНЕ1 и уменьшением продукции 2-ОНЕ1 [Белокурова М.В. и соавт., 2012; Бурлев А.В. и соавт., 2012; Афанасьева Н.А. и соавт., 2013; Бодиенкова Г.М., Титова Ж.В., 2015]. Итогом подобных изменений является развитие в организме женщины состояния абсолютной и относительной

гиперэстрогении, что создает условия для образования эндометриoidных имплантов и поддержания их активного состояния [Прудников А.В. и соавт., 2005; Цыган В.Н. и соавт., 2010]. Небезынтересно отметить, что избыток эстрогенов увеличивает локальный синтез провоспалительных цитокинов и факторов роста [Гланц С., 1998; Герасимов А.В., 2006]. Выявленные изменения могут лежать в основе развития синдрома тазовых болей (генотип *CA* полиморфизма *C-734A* гена *CYP1A2*) и бесплодия при ГЭ, влиять на эффективность его гормонального лечения.

### Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов цитокинов у женщин с генитальным эндометриозом

При проведении сравнительного анализа распределения аллелей и генотипов полиморфизмов генов цитокинов у женщин с ГЭ выявлено повышение частоты встречаемости аллеля *T* полиморфизма *C511T* гена *IL1B* и аллеля *G* полиморфизма *T-330G* гена *IL2* по сравнению с группой контроля, носительство которых предрасполагало к развитию ГЭ (табл. 16, 17).

Таблица 16 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *C-511T* гена *IL1B* (абс., %) у женщин с эндометриозом

| Генотипы и аллели полиморфизма <i>C-511T</i> гена <i>IL1B</i> | Группы обследованных лиц         |                                 | $\chi^2$ ; p | OR (95% CI)      |
|---|----------------------------------|---------------------------------|--------------|------------------|
|   | Женщины без эндометриоза (n=107) | Женщины с эндометриозом (n=251) |              |                  |
| <i>CC</i>   | 77 (72)                          | 169 (67,3)                      | 12,93; 0,002 | 0,80 (0,49-1,32) |
| <i>CT</i>   | 30 (28)                          | 55 (21,9)                       |              | 0,72 (0,43-1,21) |
| <i>TT</i>   | 0                                | 27 (10,8)                       |              | -                |
| <i>T</i>  | 30 (14)                          | 109 (21,7)                      | 5,68; 0,020  | 1,70 (1,10-2,64) |

Таблица 17 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *T-330G* гена *IL2* (абс., %) у женщин с эндометриозом

| Генотипы и аллели полиморфизма <i>T-330G</i> гена <i>IL2</i> | Группы обследованных лиц         |                                 | $\chi^2$ ; p | OR (95% CI)      |
|--|----------------------------------|---------------------------------|--------------|------------------|
|  | Женщины без эндометриоза (n=107) | Женщины с эндометриозом (n=251) |              |                  |
| <i>TT</i>  | 66 (61,7)                        | 127 (50,6)                      | 4,91; 0,086  | 0,64 (0,39-1,04) |
| <i>TG</i>  | 32 (29,9)                        | 85 (33,9)                       |              | 1,20 (0,72-2,02) |
| <i>GG</i>  | 9 (8,4)                          | 39 (15,5)                       |              | 2,00 (0,89-4,64) |
| <i>G</i>   | 50 (23,4)                        | 163 (32,5)                      | 5,53; 0,019  | 1,58 (1,08-2,32) |

В литературе описана связь генотипа *TT* полиморфного локуса *C511T* гена *IL1B* с повышением продукции интерлейкина (IL) 1 $\beta$  – провоспалительного цитокина, обладающего свойством ростового фактора [Al-Tahhan M.A. et al., 2011]. По всей видимости, это связано с тем, что «высокопродуцирующий» полиморфизм *C511T* гена *IL1B* опосредует активацию IL-1 $\beta$ -зависимых реакций альтерации, связанных с ней расстройств микроциркуляции, а также клеточной пролиферации и

тканевой регенерации, составляющих основу патогенеза воспаления [Hall S.K. et al., 2004].

При оценке распределения генотипов полиморфизма *T-330G* гена *IL2* у женщин основной и контрольной групп статистически значимых различий не было установлено (табл. 17), в то время как генотип *TT* полиморфизма *C511T* гена *IL1B* определялся только у женщин с ГЭ (табл. 16).

Полиморфизм *T-330G* гена *IL2* ассоциируется со снижением продукции ИЛ-2 – ключевого фактора митогенеза Т-лимфоцитов, являющихся главными регуляторными и эффекторными клетками адаптивного иммунитета [Коненков В.И., Смольникова М.В., 2003; Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008]. Оказывая аутокринное действие на Th1-клетки и паракринное – на субпопуляцию Th2-лимфоцитов, ИЛ-2 вызывает смещение баланса Th1/Th2 в направлении активации клеточного звена иммунитета [Janas M.L. et al., 2005]. В свою очередь аллельный полиморфизм *T-330G* гена *IL2* обуславливает дефицит реакций клеточно-опосредованного иммунного ответа и развитие иммунодепрессии, что способствует пролиферации эндометриоидных гетеротопий [Ищенко А.И., Кудрина Е.А., 2002; Nisolle M. et al., 2007].

При исследовании полиморфизма *C-590T* гена *IL4* установлено, что у женщин без эндометриоза гомозиготный генотип по аллелю *T* не обнаруживался. У женщин с эндометриозом выявлено увеличение частоты аллеля *T* и снижение частоты генотипа *CC*; генотип *TT* выявлялся в 11,6% случаев (табл. 18). Показана положительная ассоциация ГЭ с аллелем *T* полиморфизма *C-590T* гена *IL4* (табл. 18).

**Таблица 18 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *C-590T* гена *IL4* (абс., %) у женщин с эндометриозом**

| Генотипы и аллели полиморфизма <i>C-590T</i> гена <i>IL4</i> | Группы обследованных лиц         |                                 | $\chi^2$ ; p  | OR (95% CI)      |
|--|----------------------------------|---------------------------------|---------------|------------------|
|  | Женщины без эндометриоза (n=107) | Женщины с эндометриозом (n=251) |               |                  |
| <i>CC</i>  | 75 (70,1)                        | 128 (51)                        | 18,40; <0,001 | 0,44 (0,27-0,72) |
| <i>CT</i>  | 32 (29,9)                        | 94 (37,5)                       |               | 1,40 (0,86-2,28) |
| <i>TT</i>  | 0                                | 29 (11,5)                       |               | -                |
| <i>T</i>   | 32 (14)                          | 152 (30,3)                      | 11,85; 0,001  | 2,47 (1,62-3,76) |

Известно, что полиморфизм *C-590T* гена *IL4* опосредует увеличение продукции ИЛ-4 – цитокина гуморального иммунитета, активирующего процессы клональной селекции и созревания В-лимфоцитов и ограничивающего синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) моноцитами/макрофагами и нейтрофилами [Симбирцев А.С., Громова А.Ю., 2005; Balasubramanian A.L. et al., 2006; Шевченко А.В. и соавт., 2010].

В ходе анализа распространенности полиморфизма *G-174C* гена *IL6* у женщин с ГЭ регистрировалось статистически значимое снижение частоты встречаемости генотипа *GG* и увеличение частоты генотипа *CC* по сравнению с группой женщин без ГЭ. Сравнение частоты встречаемости аллеля *C* также показало ее повышение в

основной группе по сравнению с группой контроля (табл. 19). По результатам расчета OR выявлено, что носительство аллеля *C* и генотипа *CC* полиморфизма *G-174C* гена *IL6* предрасполагает к развитию ГЭ (табл. 19).

**Таблица 19 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *G-174C* гена *IL6* (абс., %) у женщин с эндометриозом**

| Генотипы и аллели полиморфизма <i>G-174C</i> гена <i>IL6</i> | Группы обследованных лиц         |                                 | $\chi^2$ ; $\varphi^*$ ; $p$ | OR (95% CI)         |
|--|----------------------------------|---------------------------------|------------------------------|---------------------|
|  | Женщины без эндометриоза (n=107) | Женщины с эндометриозом (n=251) |                              |                     |
| <i>GG</i>  | 77 (72)                          | 149 (59,4)                      | 13,67; 0,001                 | 0,57 (0,35-0,93)    |
| <i>GC</i>  | 29 (27,1)                        | 69 (27,5)                       |                              | 1,02 (0,61-1,70)    |
| <i>CC</i>  | 1 (0,9)                          | 33 (13,1)                       | 4,7*; <0,001                 | 16,05 (2,17-118,92) |
| <i>C</i>   | 32 (14,5)                        | 135 (26,9)                      | 12,97; <0,001                | 2,17 (1,41-3,33)    |

В доступной литературе имеются данные о связи полиморфизма *G-174C* гена *IL6* с дефицитом соответствующего цитокина в сыворотке крови [1]. Показано, что в ходе воспалительной реакции TNF- $\alpha$ , IL-1 и IL-6 секретируются последовательно. Снижение концентрации IL-6, обусловленное наличием генотипа *CC* полиморфизма *G-174C* гена *IL6*, может приводить к ограничению способности последнего подавлять секрецию TNF- $\alpha$  и IL-1, способствуя тем самым дисрегуляции воспалительного процесса у пациенток с эндометриозом [Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008; Шевченко А.В. и соавт., 2010].

При анализе распределения аллелей и генотипов полиморфизма *G-308A* гена *TNFA* выявлено повышение частоты встречаемости аллеля *A*, гомозиготного генотипа *AA* и снижение частоты встречаемости генотипа *GG* в основной группе по сравнению с группой контроля (табл. 20).

**Таблица 20 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *G-308A* гена *TNFA* (абс., %) у женщин с эндометриозом**

| Генотипы и аллели полиморфизма <i>G-308A</i> гена <i>TNFA</i> | Группы обследованных лиц         |                                 | $\chi^2$ ; $\varphi^*$ ; $p$ | OR (95% CI)       |
|---|----------------------------------|---------------------------------|------------------------------|-------------------|
|   | Женщины без эндометриоза (n=107) | Женщины с эндометриозом (n=251) |                              |                   |
| <i>GG</i>   | 84 (78,5)                        | 160 (63,6)                      | 11,80; 0,004                 | 0,48 (0,28-0,82)  |
| <i>GA</i>   | 21 (19,6)                        | 64 (25,2)                       |                              | 1,40 (0,80-2,44)  |
| <i>AA</i>   | 2 (1,9)                          | 27 (10,9)                       | 3,4*; <0,001                 | 6,33 (1,48-27,11) |
| <i>A</i>  | 25 (11,7)                        | 118 (23,5)                      | 13,12; <0,001                | 2,32 (1,46-3,70)  |

У больных женщин-носителей вариантного генотипа *AA* риск развития ГЭ оказался в 6,33 раза выше, чем у женщин без ГЭ (табл. 20).

Генотип *AA* полиморфизма *G-308A* гена *TNFA* ассоциируется с повышением синтеза и секреции TNF- $\alpha$  моноцитами, макрофагами и другими клетками. Локальное высвобождение этого медиатора приводит к активной эмиграции

лейкоцитов, активации Т-клеточных реакций [Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008]. Повышение в крови концентрации TNF- $\alpha$  у женщин с ГЭ может лежать в основе избыточной пролиферации фрагментов эктопированного эндометрия и формирования спаечного процесса, способствующего развитию бесплодия и хронических тазовых болей [Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008].

Наряду с этим, у женщин с ГЭ и без ГЭ частоты распределения аллелей и генотипов полиморфных вариантов *A-1188C* гена *IL12B* и *A-874T* гена *IFNG* не имели статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

При исследовании частоты встречаемости полиморфного участка *C-592A* гена *IL10* обнаружено, что у женщин с ГЭ частота аллеля *A* данного полиморфизма и его генотипов *CA* и *AA* достоверно выше по сравнению с таковыми в контрольной группе, выявлялась положительная их ассоциация с ГЭ (табл. 21).

**Таблица 21 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *C-592A* гена *IL10* (абс., %) у женщин с эндометриозом**

| Генотипы и аллели полиморфизма <i>C-592A</i> гена <i>IL10</i> | Группы обследованных лиц         |                                 | $\chi^2$ ; $\Phi^*$ ; $p$ | OR (95% CI)         |
|---|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------|---------------------|
|   | Женщины без эндометриоза (n=107) | Женщины с эндометриозом (n=251) |                           |                     |
| <i>CC</i>   | 102 (95,3)                       | 124 (49,4)                      | 68,02; <0,001             | 0,05 (0,02-0,12)    |
| <i>CA</i>   | 4 (3,7)                          | 89 (35,5)                       | 7,7*; <0,001              | 14,15 (5,04-39,70)  |
| <i>AA</i>   | 1 (0,9)                          | 38 (15,1)                       | 5,2*; <0,001              | 18,91 (2,56-139,63) |
| <i>A</i>  | 6 (2,8)                          | 165 (32,9)                      | 74,60; <0,001             | 16,97 (7,38-39,03)  |

Полученные результаты согласуются с данными, опубликованными X. Zhang и соавт. (2007), которые показали, что среди женщин с эндометриозом достоверно чаще встречаются носители гетерозиготного *CA* и гомозиготного *AA* генотипов полиморфного сайта *C-592A* гена *IL10*. Авторы обнаружили их связь с повышением содержания IL-10 в перитонеальной жидкости при ГЭ.

IL-10 – один из основных иммуносупрессорных цитокинов, вызывающий Th2-поляризацию иммунного ответа, угнетение активации Т-лимфоцитов при кооперации с макрофагами и образование «толерогенных» дендритных клеток [Кадагидзе З.Г., 2003; Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008]. Повышение продукции IL-10 приводит к угнетению реакций врожденного и адаптивного иммунитета, механизмов деструкции «чужого» и «модифицированного своего» и может иметь немаловажное значение в патогенезе развития и прогрессирования эндометриоза [Адамян Л.В. и соавт., 2006; Podgaec S. et al., 2010].

Что касается распределения генотипов и аллелей «высокопродуцирующего» (ассоциированного с увеличением образования белкового продукта) полиморфизма *C-509T* гена *TGF $\beta$* , то среди пациенток с ГЭ отмечалось снижение распространенности генотипа *CC* и увеличение частоты встречаемости генотипа *CT* и аллеля *T* (табл. 22). Их носительство оказалось взаимосвязанным с развитием заболевания (табл. 22).

Таблица 22 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *C-509T* гена *TGFβ* (абс., %) у женщин с эндометриозом

| Генотипы и аллели полиморфизма <i>C-509T</i> гена <i>TGFβ</i> | Группы обследованных лиц         |                                 | $\chi^2$ ; p  | OR (95% CI)      |
|---|----------------------------------|---------------------------------|---------------|------------------|
|   | Женщины без эндометриоза (n=107) | Женщины с эндометриозом (n=251) |               |                  |
| <i>CC</i>   | 81 (75,7)                        | 120 (47,8)                      | 29,68; <0,001 | 0,29 (0,18-0,49) |
| <i>CT</i>   | 12 (11,2)                        | 99 (39,4)                       |               | 5,16 (2,69-9,89) |
| <i>TT</i>   | 14 (13,1)                        | 32 (12,8)                       |               | 0,97 (0,50-1,90) |
| <i>T</i>  | 40 (18,7)                        | 163 (32,5)                      | 14,02; <0,001 | 2,09 (1,41-3,09) |

TGF- $\beta$  – маркерный цитокин регуляторных Foxp3-позитивных Т-клеток с иммуносупрессорной активностью (Treg) и толерогенных макрофагов, способных подавлять реакции иммунного ответа и, напротив, стимулировать процессы восстановления (замещения) в тканях при повреждении. Он участвует в патогенезе воспаления, репарации, усиливает рост фибробластов и синтез коллагена, является основным медиатором фиброза [Гараева Л.А., Маянская С.Д., 2017].

Для комплексной оценки влияния полиморфных вариантов *C511T* гена *IL1B*, *T-330G* гена *IL2*, *C-590T* гена *IL-4*, *G-174C* гена *IL6*, *C-592A* гена *IL10*, *G-308A* гена *TNFA* и *C-509T* гена *TGFβ* на развитие ГЭ был проведен анализ распространенности их комбинаций. Результатом явились выявленные сочетания генотипов, предрасполагающие к развитию заболевания:

- *IL1BCC/IL4CC/IL6GG/IL10CC/TGFβCT* (у 20 (8%) ( $\chi^2=7,66$ ;  $p=0,006$ ));
- *IL1BCC/IL4CT/IL6GG/IL10CA/TGFβCT* (у 18 (7,2%) ( $\chi^2=6,72$ ;  $p=0,010$ ));
- *IL2GG/IL4CC/IL10CC/TNFAGG* (у 30 (12%) и 3 (3,8%) женщин без эндометриоза ( $\phi=3,2$ ;  $p<0,001$ )) (OR=4,75);
- *IL2TG/IL4CC/IL10CA/TNFAGG* (у 15 (6%)), у женщин без эндометриоза не обнаруживалась ( $\chi^2=5,33$ ;  $p=0,021$ ));
- *IL2TT/IL4CC/IL10CA/TNFAGG* (у 21 (8,4%) ( $\chi^2=8,14$ ;  $p=0,004$ )).

При сопоставлении распределения генотипов и аллелей полиморфизмов *C-511T* гена *IL1B*, *T-330G* гена *IL2*, *C-590T* гена *IL-4*, *G-174C* гена *IL6*, *C-592A* гена *IL10*, *A-1188C* гена *IL12B*, *G-308A* гена *TNFA*, *A-874T* гена *IFNG* и *C-509T* гена *TGFβ* у женщин с ГЭ в зависимости от проявлений заболевания статистически значимых его различий у пациенток с дисменореей, диспареунией и бесплодием и у пациенток без данных симптомов установлено не было ( $p>0,05$ ).

Вместе с тем, при анализе данных, полученных в результате молекулярно-генетического тестирования, у пациенток без тазовых болей и с тазовыми болями было зарегистрировано увеличение ( $\chi^2=6,77$ ;  $p=0,034$ ) частоты генотипа *TT* (у 17,2%) полиморфизма *C511T* гена *IL1B*. При этом носительство генотипа *TT* полиморфизма *C511T* гена *IL1B* предрасполагало к наличию тазовых болей у пациенток с эндометриозом (OR=2,78). Распределение генотипов и аллелей полиморфизмов *T-330G* гена *IL2*, *C-590T* гена *IL-4*, *G-174C* гена *IL6*, *A-1188C* гена *IL12B*, *G-308A* гена *TNFA*, *A-874T* гена *IFNG* и *C-509T* гена *TGFβ* у пациенток основной группы с

тазовыми болями и без них было сопоставимым ( $p>0,05$ ).

Анализ связи полиморфных вариантов генов цитокинов у женщин с различной стадией распространения ГЭ (RAFS, 1985 г.) показал различия в распределении генотипов полиморфизма *C511T* гена *IL1B* ( $\chi^2=14,42$ ;  $p=0,001$ ) и аллелей и генотипов полиморфизма *G-174C* гена *IL6* ( $\chi^2=29,69$  и  $\chi^2=24,72$  соответственно;  $p<0,001$ ). Выявлено статистически значимое повышение частоты встречаемости генотипа *TT* (у 15,8%) полиморфизма *C511T* гена *IL1B* у пациенток с III-IV стадией эндометриоза по сравнению с их частотой при I-II стадии распространения ГЭ (6,6%). Кроме того, выявлялась положительная ассоциация III-IV стадии ГЭ с генотипом *TT* ( $OR=2,67$ ) данного полиморфизма. Также у больных с эндометриозом III-IV стадии отмечено преобладание частот генотипа *CC* (23,7%) и аллеля *C* (39%) полиморфизма *G-174C* гена *IL6* по сравнению с аналогичными показателями при I-II стадии распространения ГЭ (4,4% и 16,9% соответственно). Носительство аллеля *C* ( $OR=3,15$ ) и генотипа *CC* ( $OR=6,72$ ) полиморфизма *G-174C* гена *IL6* предрасполагало к развитию эндометриоза III-IV стадии.

Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфизмов *T-330G* гена *IL2*, *C-590T* гена *IL-4*, *C-592A* гена *IL10*, *A-1188C* гена *IL12B*, *G-308A* гена *TNFA*, *A-874T* гена *IFNG* и *C-509T* гена *TGFB* у больных с различными стадиями ГЭ не выявил статистически значимых различий ( $p>0,05$ ).

В ходе комплексной оценки связи комбинаций полиморфных вариантов цитокинов со стадией распространения ГЭ установлено, что к развитию I-II стадии ГЭ предрасполагают сочетания генотипов:

- *IL1CC/IL4CC/IL6GG/IL10CA/TGFBCC* (при I-II стадии ГЭ 18 случаев (13,1%), а у больных с III-IV стадией 2 случая (1,7%) ( $\phi=3,7$ ;  $p<0,001$ )) ( $OR=8,47$ );
- *IL2TT/IL4CC/IL10CA/TNFAGG* (при I-II стадии ГЭ 19 случаев (13,9%), а у больных с III-IV стадией 5 случаев (4,4%) ( $\phi=2,7$ ;  $p<0,001$ )) ( $OR=3,51$ ).

Выявлены ассоциации полиморфизма генов цитокинов с вариантами течения ГЭ. Так, в группе пациенток с эндометриоидными кистами зарегистрировано значимое увеличение частоты носительства генотипа *CC* и аллеля *C* полиморфизма *G-174C* гена *IL6* ( $\chi^2=8,47$ ;  $p=0,014$  и  $\chi^2=8,88$ ;  $p=0,003$ ;  $OR=3,39$  и  $OR=1,86$ ), при ИЭ – генотипа *TT* и аллеля *T* полиморфизма *C511T* гена *IL1B* ( $\chi^2=7,46$ ;  $p=0,024$  и  $\chi^2=8,84$ ;  $p=0,003$ ;  $OR=3,27$  и  $OR=2,65$ ), среди пациенток со спаечным процессом – генотипа *CC* и аллеля *C* полиморфизма *G-174C* гена *IL6* ( $\chi^2=7,34$ ;  $p=0,025$  и  $\chi^2=9,41$ ;  $p=0,002$ ;  $OR=2,65$  и  $OR=1,91$ ).

У женщин с эффективным и неэффективным лечением синдрома тазовых болей и дисменореи при эндометриозе статистически значимых различий распределения генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов генов цитокинов не обнаруживалось ( $p>0,05$ ).

Вместе с тем, были установлены существенные различия по частоте встречаемости полиморфизма *C-509T* гена *TGFB* между группами больных ГЭ с наступлением беременности после лечения и ее отсутствием ( $\chi^2=6,49$ ;  $p=0,039$  и  $\chi^2=4,24$ ;  $p=0,040$  соответственно). У больных ГЭ с наступившей беременностью

после лечения отмечалось повышение частоты генотипа *CT* (у 47,9%) и аллеля *T* (39%) по сравнению с пациентками без наступления беременности (31 и 27,8% соответственно). Была зарегистрирована связь между наступлением беременности и носительством генотипа *CT* (OR=2,05) и аллеля *T* (OR=1,61) полиморфизма *C-509T* гена *TGFB*.

Определены сочетания генотипов полиморфных вариантов генов цитокинов, предрасполагающие не только к развитию бесплодия при эндометриозе, но и наступлению беременности после его лечения:

- *IL1CC/IL4CC/IL6GG/IL10CC/TGFBCC* (у женщин без бесплодия 3 случая (3,9%), а у больных с бесплодием 23 случая (13,3%) ( $\phi=2,6$ ;  $p<0,001$ )) (OR=3,83);
- *IL2TT/IL4CC/IL10CC/TNFAGG* (у женщин без бесплодия 3 случая (3,9%), а у больных с бесплодием 26 случаев (15%) ( $\phi=2,9$ ;  $p<0,001$ )) (OR=4,42);
- *IL1CT/IL4CC/IL6GG/IL10CC/TGFBCC* (частота наступления беременности после лечения 14 случаев (18,7%) при полном отсутствии случаев неизлеченного бесплодия у женщин-носителей этой комбинации ( $\chi^2=14,47$ ;  $p<0,001$ )).

В результате изложенного можно заключить, что носительство полиморфизмов генов провоспалительных (*C511T* гена *IL1B*; *T-330G* гена *IL2*; *G-174C* гена *IL6*; *G-308A* гена *TNFA*) и противовоспалительных (*C-590T* гена *IL4*; *C-592A* гена *IL10*; *C-509T* гена *TGFB*) цитокинов опосредует поляризацию иммунного ответа по Th2-пути, неэффективному в отношении эктопированных эндометриоидных клеток, способных к распространению посредством адгезии и избыточной пролиферации с нарушением функционирования органов репродуктивной системы. Оно может лежать в основе предрасположенности к развитию синдрома тазовых болей и бесплодия при ГЭ, большему распространению заболевания, влиять на эффективность его гормонального лечения.

### **Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов факторов ангиогенеза у женщин с генитальным эндометриозом**

При исследовании частоты встречаемости полиморфного участка *G-405C* гена *VEGF* показано, что у женщин с ГЭ частота встречаемости аллеля *C* и гетерозиготного генотипа *GC* достоверно выше по сравнению с таковыми в контрольной группе (табл. 23).

**Таблица 23 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *G-405C* гена *VEGF* (абс., %) у женщин с эндометриозом**

| Генотипы и аллели полиморфизма <i>G-405C</i> гена <i>VEGF</i> | Группы обследованных лиц         |                                 | $\chi^2$ ; $\phi^*$ ; $p$ | OR (95% CI)      |
|---|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------|------------------|
|   | Женщины без эндометриоза (n=107) | Женщины с эндометриозом (n=251) |                           |                  |
| <i>GG</i>   | 82 (76,6)                        | 146 (58,2)                      | 11,22; 0,004              | 0,42 (0,25-0,71) |
| <i>GC</i>   | 20 (18,7)                        | 88 (35,1)                       |                           | 2,35 (1,35-4,07) |
| <i>CC</i>   | 5 (4,7)                          | 17 (6,8)                        | 0,8*; >0,05               | 1,48 (0,53-4,13) |
| <i>C</i>  | 30 (14)                          | 122 (24,3)                      | 9,49; 0,002               | 1,97 (1,27-3,05) |

Выявлялась положительная ассоциация ГЭ с аллелем С и генотипом *GC* данного полиморфизма (табл. 23).

Полиморфизм промоторного региона *VEGF* в позиции +405G/C (*rs2010963*), по данным литературы, сопряжен с повышением синтеза VEGF стимулированными мононуклеарными лейкоцитами крови [Hoeben A. et al., 2004; Bhanoori M. et al., 2005; Huang C. et al., 2013]. Другим широко тестируемым полиморфизмом гена *VEGF* является полиморфизм в промоторной области -1154 G/A (*rs1570360*), связанный с высоким уровнем транскрипционной активности и синтеза белка [Brogan J., 1999].

При проведении молекулярно-генетического обследования в ходе анализа распространенности полиморфизма *G-1154A* гена *VEGF* у женщин с ГЭ было выявлено статистически достоверное ( $p < 0,01-001$ ) снижение частоты встречаемости генотипа *GG* и увеличение встречаемости генотипов *AA* и *GA* по сравнению с группой женщин без ГЭ (табл. 24). Сравнение частоты встречаемости аллеля *A* также показало ее повышение в основной группе по сравнению с группой контроля. По результатам расчета OR выявлено, что носительство аллеля *A*, генотипов *GA* и *AA* предрасполагает к ГЭ, а гомозиготного генотипа *GG* полиморфизма *G-1154A* гена *VEGF* – напротив, обуславливает протективный эффект в отношении развития болезни (табл. 24).

**Таблица 24 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *G-1154A* гена *VEGF* (абс., %) у женщин с эндометриозом**

| Генотипы и аллели полиморфизма <i>G-1154A</i> гена <i>VEGF</i> | Группы обследованных лиц         |                                 | $\chi^2$ ; $\phi^*$ ; $p$ | OR (95% CI)       |
|--|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------|-------------------|
|  | Женщины без эндометриоза (n=107) | Женщины с эндометриозом (n=251) |                           |                   |
| <i>GG</i>  | 94 (87,9)                        | 134 (53,4)                      | 38,74; <0,001             | 0,16 (0,08-0,30)  |
| <i>GA</i>  | 11 (10,3)                        | 89 (35,5)                       |                           | 4,79 (2,44-9,42)  |
| <i>AA</i>  | 2 (1,9)                          | 28 (11,2)                       | 3,5*; <0,001              | 6,59 (1,54-28,19) |
| <i>A</i>   | 15 (7)                           | 145 (28,9)                      | 41,37; <0,001             | 5,39 (3,08-9,43)  |

Повышение локальной продукции эстрогенов коррелирует с увеличением экспрессии VEGF-A в эпителии железистых клеток и строме эндометрия, и с усилением процессов неоваскуляризации вокруг эндометриозидных очагов. Кроме того, содержание VEGF-A повышается в перитонеальной жидкости у пациенток, страдающих эндометриозом. Описана положительная корреляция между уровнем VEGF-A в перитонеальной жидкости и стадией распространения эндометриоза. VEGF-A способствует формированию новых кровеносных сосудов, облегчая тем самым процесс имплантации эктопического эндометрия [Bourlev V. et al., 2010; Адамян Л.В. и соавт., 2015; Vodolazkaia A. et al., 2016].

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *T-604C* гена *KDR* у женщин с ГЭ и без ГЭ также существенно различалось (табл. 25). Так, среди пациенток с ГЭ отмечалось снижение распространенности генотипа *TT* и увеличение частоты встречаемости генотипов *TC*, *CC* и аллеля *C* (табл. 25). Их носительство оказалось

взаимосвязанным с развитием заболевания (табл. 25).

Таблица 25 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *T-604C* гена *KDR* (абс., %) у женщин с эндометриозом

| Генотипы и аллели полиморфизма <i>T-604C</i> гена <i>KDR</i> | Группы обследованных лиц         |                                 | $\chi^2$ ; $\phi^*$ ; $p$ | OR (95% CI)       |
|--|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------|-------------------|
|  | Женщины без эндометриоза (n=107) | Женщины с эндометриозом (n=251) |                           |                   |
| <i>TT</i>  | 89 (83,2)                        | 140 (55,8)                      | 25,10; <0,001             | 0,26 (0,15-0,45)  |
| <i>TC</i>  | 14 (13,1)                        | 79 (31,5)                       |                           | 3,05 (1,64-5,68)  |
| <i>CC</i>  | 4 (3,7)                          | 32 (12,8)                       | 2,95*; <0,001             | 3,76 (1,30-10,92) |
| <i>C</i>   | 22 (10,3)                        | 143 (28,5)                      | 27,55; <0,001             | 3,48 (2,15-5,63)  |

Полиморфизм *T-604C* (*rs2071559*) в промоторной области связан со снижением транскрипционной активности гена *KDR* [Wang Y. et al., 2007]. Описана повышенная экспрессия *VEGF* и *VEGFR-2* у пациенток с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами [Machado D.E. et al., 2008]. *VEGFR-2*, кодируемый *KDR*, имеет существенное значение в стимулировании миграции и пролиферации (как естественной, так и патологической) эндотелиальных клеток [Su M.T., et al., 2010].

При анализе распределения аллелей и генотипов наиболее распространенного полиморфизма *G-735A* гена *Ang2*, вовлеченного в процессы ангиогенеза, нами выявлено статистически достоверное ( $p < 0,01-0,001$ ) повышение частоты встречаемости аллеля *A*, гомозиготного генотипа *AA* и гетерозиготного генотипа *GA* в основной группе по сравнению с группой контроля (табл. 26). У больных женщин-носителей вариантного генотипа *AA* риск развития ГЭ оказался в 14,39 раза выше, чем у женщин без ГЭ. Носительство аллеля *A* и генотипа *GA* полиморфного участка *G-735A* гена *Ang2* также предрасполагало к ГЭ (табл. 26).

Полиморфизм *G-735A*, сопровождающийся нарушением экспрессии белка и процессов ангиогенеза, является наиболее распространенным для гена *Ang2* [Белокурова М.В. и соавт., 2012]. Как известно, проангиогенную роль *Ang-2* осуществляет посредством дестабилизации взаимодействий эндотелиальных и периваскулярных клеток, что повышает активность проангиогенных протеинов, в том числе *VEGF*. Работая в синергизме с *VEGF*, он способствует ангиогенезу [Tang D.G., Conti C.J., 2004].

Таблица 26 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *G-735A* гена *Ang2* (абс., %) у женщин с эндометриозом

| Генотипы и аллели полиморфизма <i>G-735A</i> гена <i>Ang2</i> | Группы обследованных лиц         |                                 | $\chi^2$ ; $\phi^*$ ; $p$ | OR (95% CI)         |
|---|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------|---------------------|
|   | Женщины без эндометриоза (n=107) | Женщины с эндометриозом (n=251) |                           |                     |
| <i>GG</i>   | 97 (90,7)                        | 157 (62,6)                      | 29,61; <0,001             | 0,17 (0,08-0,36)    |
| <i>GA</i>   | 9 (8,4)                          | 64 (25,5)                       |                           | 3,73 (1,70-8,40)    |
| <i>AA</i>   | 1 (0,9)                          | 30 (12)                         | 4,4*; <0,001              | 14,39 (2,06-287,49) |
| <i>A</i>  | 11 (5,1)                         | 124 (24,7)                      | 36,26; <0,001             | 6,05 (3,09-12,14)   |

Для комплексной оценки влияния полиморфных вариантов *G-405C* гена *VEGF*, *G-1154A* гена *VEGF*, *T-604C* гена *KDR* и *G-735A* гена *Ang2* на развитие ГЭ мы провели анализ распространенности их комбинаций. Результатом проведенного исследования явились выявленные сочетания генотипов, предрасполагающие к развитию заболевания:

- *VEGF405GC/KDRTC/Ang2AA* (у женщин без эндометриоза 2 случая (1,9%), а у больных ГЭ 21 случай (8,4%) ( $\phi=2,7$ ;  $p<0,001$ )) (OR=4,84);
- *VEGF405GG/KDRTC/Ang2AA* (у женщин без эндометриоза 5 случаев (4,6%), а у больных ГЭ 36 случаев (14,3%) ( $\phi=2,95$ ;  $p<0,001$ )) (OR=3,45);
- *VEGF405GG/KDRTT/Ang2GA* (у женщин без эндометриоза 5 случаев (4,6%), а у больных ГЭ 31 случай (12,4%) ( $\phi=2,44$ ;  $p<0,001$ )) (OR=2,90);
- *VEGF1154GA/KDRTC/Ang2AA* (у больных ГЭ 21 случай (8,4%), а у женщин без эндометриоза не обнаруживалась ( $\chi^2=8,14$ ;  $p=0,004$ ));
- *VEGF1154GA/KDRTT/Ang2AA* (у женщин без эндометриоза 3 случая (2,8%), а у больных ГЭ 26 случаев (10,2%) ( $\phi=2,7$ ;  $p<0,001$ )) (OR=4,04);
- *VEGF1154GG/KDRTC/Ang2AA* (у женщин без эндометриоза 8 случаев (7,4%), а у больных ГЭ 46 случаев (18,3%) ( $\chi^2=6,23$ ;  $p=0,013$ )) (OR=2,81);
- *VEGF1154GG/KDRTT/Ang2GA* (у женщин без эндометриоза 4 случая (3,7%), а у больных ГЭ 27 случаев (10,8%) ( $\phi=2,4$ ;  $p<0,001$ )) (OR=3,13).

При сопоставлении распределения генотипов и аллелей полиморфизмов *G-405C* гена *VEGF*, *G-1154A* гена *VEGF*, *T-604C* гена *KDR*, *G-735A* гена *Ang2* у женщин с ГЭ в зависимости от проявлений заболевания статистически значимых его различий у пациенток с тазовыми болями, диспареунией и бесплодием и у пациенток без данных симптомов установлено не было ( $p>0,05$ ).

Вместе с тем, при анализе данных, полученных в результате молекулярно-генетического тестирования, у пациенток без дисменореи и с дисменореей было зарегистрировано значимое увеличение ( $\chi^2=7,75$ ;  $p=0,021$ ) частоты генотипа *GA* (47,1%) и снижение частоты генотипа *AA* полиморфизма *G-1154A* гена *VEGF*. При этом у пациенток с эндометриозом носительство генотипа *GA* предрасполагало к наличию дисменореи (OR=1,96).

Кроме того, у пациенток с дисменореей и без данного симптома при ГЭ выявлены статистически значимые различия характера распределения генотипов и аллелей полиморфизма *T-604C* гена *KDR* ( $\chi^2=8,13$ ;  $p=0,017$  и  $\chi^2=6,82$ ;  $p=0,009$  соответственно). Установлено, что у пациенток с ГЭ без дисменореи частота встречаемости генотипа *CC* была существенно выше, чем в группе больных с дисменореей (16,4%).

Проведенный анализ распределения генотипов и аллелей полиморфизмов *G-405C* гена *VEGF* и *G-735A* гена *Ang2* не установил статистически значимых различий у пациенток основной группы с дисменореей и без нее ( $p>0,05$ ).

Наряду с этим, не было определено статистически значимых различий распределения генотипов и аллелей полиморфизма *G-405C* гена *VEGF*, *G-1154A* гена *VEGF*, *T-604C* гена *KDR*, *G-735A* гена *Ang2* ( $p>0,05$ ) у страдающих ГЭ женщин с

эффективным и неэффективным лечением синдрома тазовых болей, дисменореи и эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

Проведенный анализ распределения генотипов и аллелей полиморфизма *G-405C* гена *VEGF*, *G-1154A* гена *VEGF*, *T-604C* гена *KDR*, *G-735A* гена *Ang2* не установил статистически значимых различий среди пациенток с I-II и III-IV стадией распространения ГЭ ( $p > 0,05$ ). Однако были выявлены сочетания генотипов, предрасполагающие к развитию той или иной стадии заболевания:

- *VEGF405CC/KDRTC/Ang2AA* (не встречалась при I-II стадии ГЭ, а у больных с III-IV стадией обнаруживалось в 12 случаях (10,5%) ( $\chi^2=12,92$ ;  $p < 0,001$ ));
- *VEGF405GG/KDRCC/Ang2GG* (при I-II стадии 18 случаев (13,1%), а у больных с III-IV стадией 2 случая (1,8%) ( $\phi=3,7$ ;  $p < 0,001$ )) ( $OR=8,47$ ).

У женщин с ГЭ и спаечным процессом частота встречаемости аллеля *C* (у 29,4% пациенток;  $\chi^2=9,28$ ;  $p=0,002$ ) и гомозиготного генотипа *CC* (у 10,5% пациенток;  $\phi=3,0$ ;  $p < 0,001$ ) полиморфного участка *G-405C* гена *VEGF* была достоверно выше по сравнению с таковыми в группе пациенток без спаечного процесса. Выявлялась положительная ассоциация спаечного процесса при ГЭ с аллелем *C* ( $OR=1,95$ ) и генотипом *CC* ( $OR=6,21$ ) данного полиморфизма.

В ходе комплексной оценки связи носительства комбинаций генотипов полиморфных вариантов *G-405C* и *G-1154A* гена *VEGF*, *T-604C* гена *KDR* и *G-735A* гена *Ang2* с развитием бесплодия при ГЭ и эффективностью его лечения установлено, что к развитию эндометриоз-ассоциированного бесплодия предрасполагают:

- *VEGF405GG/KDRTT/Ang2AA* (у женщин без бесплодия 5 случаев (6,4%), а с бесплодием 40 случаев (23,1%) ( $\phi=3,6$ ;  $p < 0,001$ )) ( $OR=4,39$ );
- *VEGF1154AA/KDRCC/Ang2GG* (у женщин без бесплодия 2 случая (2,6%), а с бесплодием 21 случай (12,1%) ( $\phi=2,8$ ;  $p < 0,001$ )) ( $OR=5,25$ );
- *VEGF1154GA/KDRTC/Ang2AA* (у женщин без бесплодия 4 случая (5,1%), а с бесплодием 27 случаев (15,6%) ( $\phi=2,6$ ;  $p < 0,001$ )) ( $OR=3,42$ );
- *VEGF1154GG/KDRTT/Ang2AA* (у женщин без бесплодия 7 случаев (9%), а с бесплодием 42 случая (24,3%) ( $\chi^2=7,07$ ;  $p=0,008$ )) ( $OR=3,25$ ).

Выявлены также сочетания генотипов, предрасполагающие к наступлению беременности у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием после лечения: *VEGF405GC/KDRTC/Ang2AA* (частота наступления беременности после лечения 17 случаев (22,7%); в 4 случаях (4,1%) наступление беременности не было зафиксировано ( $\phi=3,8$ ;  $p < 0,001$ )) ( $OR=6,89$ ); *VEGF1154GG/KDRTC/Ang2AA* (частота наступления беременности 18 случаев (24,0%); в 4 случаях (4,1%) наступление беременности не было зафиксировано ( $\phi=4,0$ ;  $p < 0,001$ )) ( $OR=7,42$ ).

Таким образом, выявленные полиморфные варианты генов факторов ангиогенеза, ассоциированные с ГЭ (генотипы *GC* полиморфизма *G-405C* и *GA*, *AA* полиморфизма *1154A* гена *VEGF*), позволяют высказать предположение об их участии в увеличении синтеза фактора роста эндотелия сосудов и активации ангиогенеза при эндометриозе. С другой стороны, статистически достоверное

повышение частот генотипов *TC* и *CC* полиморфизма *T-604C* гена *KDR*, а также *GA* и *AA* полиморфизма *G-735A* гена *Ang2* у женщин с эндометриозом, вероятно, опосредует дисбаланс факторов регуляции ангиогенеза и потенцирует эффекты полиморфизмов гена *VEGF*. Конечным итогом выявленных изменений является формирование и рост новых кровеносных сосудов, что способствует имплантации эктопического эндометрия [Гмурман, В.Е., 2006; Дамиров, М.М., 2010]. Выявленные изменения могут лежать в основе дисменореи (генотип *GA* полиморфизма *G-1154A* гена *VEGF*) и развития эндометриоз-ассоциированного бесплодия, влиять на эффективность его гормонального лечения.

### **Комплексная программа прогнозирования риска развития генитального эндометриоза**

Для оптимизации диагностики и лечения ГЭ был разработан комплекс молекулярно-генетических маркеров при помощи математического моделирования. Метод моделирования – бинарная мультиномиальная логистическая регрессия. На основании результатов проведенного статистического анализа и экспертной оценки полиморфизма генов цитокинов, ферментов метаболизма эстрогенов и факторов ангиогенеза у женщин с ГЭ и без ГЭ были установлены предикторы для дальнейшего построения следующих прогностических моделей:

В модель **риска развития ГЭ** у женщин в качестве предикторов включены аллельные полиморфизмы *C511T* гена *IL1B*, *C-590T* гена *IL4*, *G-174C* гена *IL6*, *C-592A* гена *IL10*, *C-509T* гена *TGFβ*, *A-4889G* гена *CYP1A1*, *C-734A* гена *CYP1A2*, *T-604C* гена *KDR*, *G-735A* гена *Ang2*. Диагностическая эффективность теста (*De*) составила 90%, чувствительность (*Se*) – 95,4%, специфичность (*Sp*) – 79,5%. *AUC* – 0,956.

В модель прогноза **стадии распространения ГЭ (R-AFS, 1985)** у женщин в качестве предикторов включены аллельные полиморфизмы *C511T* гена *IL1B*, *G-174C* гена *IL6*. Диагностическая эффективность теста (*De*) составила 79,7%, чувствительность (*Se*) – 85,1%, специфичность (*Sp*) – 67,5%. *AUC* – 0,825.

В модель прогноза **эффективности гормонального лечения тазовых болей у пациенток с ГЭ** в качестве предикторов включены аллельные полиморфизмы *C511T* гена *IL1B*, *C-590T* гена *IL4*, *C-509T* гена *TGFβ*. Диагностическая эффективность теста (*De*) составила 78,2%, чувствительность (*Se*) – 72,4%, специфичность (*Sp*) – 81,6%. *AUC* – 0,851.

В модель прогноза **эффективности гормонального лечения дисменореи у пациенток с ГЭ** в качестве предикторов включены аллельные полиморфизмы *G-1154A* гена *VEGF*, *G-405C* гена *VEGF*. Диагностическая эффективность теста (*De*) составляет 76,4%, чувствительность (*Se*) – 82,6%, специфичность (*Sp*) – 71,9%. *AUC* – 0,874.

В модель прогноза **эффективности гормонального лечения бесплодия у женщин с ГЭ** в качестве предикторов включены аллельные полиморфизмы *G-174C* гена *IL6*, *C-509T* гена *TGFβ*, *C-734A* гена *CYP1A2*. Диагностическая эффективность

теста (De) составляет 75,2%, чувствительность (Se) – 56,9%, специфичность (Sp) – 88,6%. AUC – 0,835.

### Клинические примеры

Пример 1. Пациентка Р-ая, 35 лет. История болезни №1217/688. Поступила в гинекологическую клинику СибГМУ 16.04.2012 г. Диагноз Z30.2 (Хирургическая стерилизация маточных труб).

17.04.2012 г. ей была выполнена лапароскопия, стерилизация маточных труб. Диагноз «наружный генитальный эндометриоз» по данным осмотра органов малого таза во время операции был исключен.

Из периферической крови выделено ДНК с последующим исследованием полиморфных вариантов генов цитокинов (*IL1B (C-511T)*, *IL4 (C-590T)*, *IL6 (G-174C)*, *IL10 (C-592A)*, *TGFβ (C-509T)*) с помощью аллель-специфической амплификации специфических участков генома, полиморфизма генов факторов ангиогенеза (*KDR (-604T/C)*, *Ang-2 (735G/A)*) и ферментов метаболизма эстрогенов (*CYP1A1 (A4889G)*, *CYP1A2 (C-734A)*) с помощью ПЦР ПДФФ-анализа (анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов).

Получены следующие данные: *IL1=CT*, *IL4=CC*, *IL6=GC*, *IL10=CA*, *TGFβC509T=CC*, *CYP1A1A4889G=AA*, *CYP1A2C734A=CC*, *KDR604C=TT*, *Ang2G735A=AA*.

Риск развития эндометриоза оценивался по формуле:

$$Y = (-45,807 + k_{ct}X_1 + k_{cc}X_2 + k_{gc}X_3 + k_{ca}X_4 + k_{cc}X_5 + k_{aa}X_6 + k_{cc}X_7 + k_{tt}X_8 + k_{aa}X_9) = \\ = (-45,807 + 18,887 + 19,915 + 3,283 - 19,309 + 1,413 + 1,568 + 0 + 0 + 2,864) = -17,186 = -17,2$$

Значение вероятности развития наружного генитального эндометриоза определялось по формуле:  $P = e^Y / (1 + e^Y) = 2,72^{-17,2} / (1 + 2,72^{-17,2}) = 0,0000000335$ .

Заключение: Вероятность риска развития наружного генитального эндометриоза у респондентки низкая, что не противоречит заключению лапароскопии.

Пример 2. Пациентка Г-ва, 25 лет. История болезни №1674/1283. Поступила в гинекологическую клинику СибГМУ 21.10.2011 г. Диагноз «Наружный генитальный эндометриоз II стадии. Эндометриоз правого яичника, крестцово-маточных связок. Синдром тазовых болей». 24.10.2011 г. выполнена лапароскопия, хромогидротубация, эксцизия очагов эндометриоза.

Из периферической крови выделено ДНК с последующим исследованием полиморфных вариантов генов цитокинов (*IL1B (C-511T)*, *IL4 (C-590T)*, *IL6 (G-174C)*, *IL10 (C-592A)*, *TGFβ (C-509T)*) с помощью аллель-специфической амплификации специфических участков генома, полиморфизма генов факторов ангиогенеза (*KDR (-604T/C)*, *Ang-2 (735G/A)*) и ферментов метаболизма эстрогенов (*CYP1A1 (A4889G)*, *CYP1A2 (C-734A)*) с помощью ПЦР ПДФФ-анализа (анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов).

Получены следующие данные: *IL1=CT*, *IL4=CC*, *IL6=GG*, *IL10=CC*, *TGFβC509T=CC*, *CYP1A1A4889G=AA*, *CYP1A2C734A=CC*, *KDR604C=TC*,

*Ang2G735A=AA.*

Риск развития эндометриоза оценивался по формуле:

$$Y = (-45,807 + k_{ct}X_1 + k_{cc}X_2 + k_{gg}X_3 + k_{cc}X_4 + k_{cc}X_5 + k_{aa}X_6 + k_{cc}X_7 + k_{tc}X_8 + k_{aa}X_9) =$$
$$= (-45,807 + 19,035 + 19,915 + 3,439 + 0 + 1,413 + 1,568 + 0 - 1,586 + 2,864) = 4,02$$

Значение вероятности развития наружного генитального эндометриоза определялось по формуле:  $P = e^Y / (1 + e^Y) = 2,72^{4,02} / (1 + 2,72^{4,02}) = 0,98$ .

**Заключение:** Вероятность риска развития наружного генитального эндометриоза составляет 98%. Гистологическое исследование №5689-92 от 31.10.2011 г.: 1). Во фрагментах яичника фокусы эндометриоза; 2). Очаги эндометриоза брюшины. Поля пролиферирующей мезотелиальной ткани с формированием псевдотубулярных и сосочковых структур. Данная морфологическая картина может соответствовать мезотелиальной гиперплазии на фоне эндометриоза.

### **Выводы:**

1. Частота встречаемости отдельных полиморфных генов ферментов метаболизма эстрогенов *CYP1A1 A-4889G* (аллеля *G* и генотипов *GG, AG*) и *CYP1A2 C-734A* (аллеля *A* и генотипов *CA, AA*), генов цитокинов *IL1B C511T* (аллеля *T*), *IL2 T-330G* (аллеля *G*), *IL4 C-590T* (аллеля *T*), *IL6 G-174C* (аллеля *C* и генотипа *CC*), *IL10 C-592A* (аллеля *A* и генотипов *CA, AA*), *TNFA G-308A* (аллеля *A* и генотипа *AA*), *TGFβ C-509T* (аллеля *T* и генотипа *CT*) и генов факторов ангиогенеза *VEGF G-405C* (аллеля *C* и генотипа *GC*) и *G-1154A* (аллеля *A* и генотипов *GA, AA*), *KDR T-604C* (аллеля *C* и генотипов *TC, CC*), *Ang2 G-735A* (аллеля *A* и генотипов *GA, AA*) у женщин с наружным генитальным эндометриозом выше, чем у женщин без эндометриоза.
2. Наиболее значимыми комбинациями генотипов, предрасполагающими к развитию генитального эндометриоза, являются сочетания полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов *CYP1A1AG/CYP1A2CC/SULT1A1GG/SULT1E1CC* (в 15,9% случаев, при 7,4% у женщин без эндометриоза), цитокинов *IL2GG/IL4CC/IL10CC/TNFAGG* (в 12% случаев, при 3,8% у женщин без эндометриоза) и факторов ангиогенеза *VEGF1154GA/KDRTC/Ang2AA* (в 8,4% случаев только при наличии заболевания).
3. К развитию тазовых болей при генитальном эндометриозе предрасполагает носительство генотипов *CA* полиморфизма *C-734A* гена *CYP1A2* и *TT* полиморфизма *C511T* гена *IL1B*, к развитию дисменореи – генотип *GA* полиморфизма *G-1154A* гена *VEGF*. Бесплодие при эндометриозе встречается в 68,8% случаев (первичное – 40,7%, вторичное – 28,1%) в ассоциации с комбинациями генотипов *CYP1A1AA/CYP1A2CA/SULT1A1GG/SULT1E1CC, IL2TT/IL4CC/IL10CC/TNFAGG* и *VEGF1154AA/KDRCC/Ang2GG*.
4. Стадия эндометриоза I по классификации R-AFS (1985) диагностируется в 31,7%, стадия II – в 24,9%, стадия III – в 31,7%, стадия IV – в 11,7% случаев. При этом у больных с III-IV стадией распространения эндометриоза частота

встречаемости тазовых болей, дисменореи и диспареунии выше (у 72,9, 60,8 и 19,9% соответственно), а бесплодия – ниже (у 50,8%), чем у женщин с I-II его стадией.

5. Предрасположенность к I-II стадии ассоциирована с комбинациями генотипов *CYP1A1AA/CYP1A2CC/SULT1A1GA/SULT1E1CC*, *IL1BCC/IL4CC/IL6GG/IL10CA/TGFBCC* и *VEGF405GG/KDRCC/Ang2GG* (у 17,5, 13,1 и 13,1% пациенток соответственно), к III-IV стадии – с носительством генотипа *TT* полиморфизма *C511T* гена *IL1B*, аллеля *C* и генотипа *CC* полиморфизма *G-174C* гена *IL6* и сочетанием генотипов *VEGF405CC/KDRTC/Ang2AA* (в 10,5% случаев).
6. Перитонеальный эндометриоз выявляется у 85,1%, эндометриоидные кисты – у 57,3% (двусторонние у 26,8%), глубокий инфильтративный эндометриоз – у 8,6% пациенток с генитальным эндометриозом. Спаечный процесс органов малого таза осложняет течение генитального эндометриоза в 61,2% случаев. К развитию эндометриом предdisposeвает носительство аллеля *C* и генотипа *CC* полиморфизма *G-174C* гена *IL6*, инфильтративного эндометриоза – аллель *T* и генотип *TT* полиморфизма *C511T* гена *IL1B*, спаечного процесса – аллель *C* и генотип *CC* полиморфизмов *G-174C* гена *IL6* и *G-405C* гена *VEGF*.
7. Применение гормономодулирующего лечения при генитальном эндометриозе в послеоперационном периоде купирует болевой синдром в 36,4%, а симптомы дисменореи – в 63% случаев, повышает частоту наступления беременности при бесплодии до 51,4%. На I-II стадии заболевания она в 2,3 раза больше (54,4%), чем на III-IV стадии (23,9%).
8. Эффективность лечения болевого синдрома у пациенток с эндометриозом после применения агонистов гонадотропин релизинг-гормона (АГнРГ) (42,2%) и гестагенов (48,2%) выше, чем после применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) (23,6%). При этом частота купирования симптомов дисменореи после приема АГнРГ (61,7%), гестагенов (66,6%) и КОК (60%) является сопоставимой, а частота наступления беременности при эндометриоз-ассоциированном бесплодии после их применения составляет 62,6%, 45,7% и 38,8% соответственно.
9. К эффективному гормональному лечению бесплодия при генитальном эндометриозе предрасполагают генотип *CT* и аллель *T* полиморфизма *C-509T* гена *TGFB* и сочетания генотипов полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов *CYP1A1AG/CYP1A2CC/SULT1A1GA/SULT1E1CC*, цитокинов *IL1BCT/IL4CC/IL6GG/IL10CC/TGFBCC* и факторов ангиогенеза *VEGF1154GG/KDRTC/Ang2AA* (частота наступления беременности 18,7, 18,7 и 24% соответственно).
10. Математическая модель на основе комплексного анализа частоты встречаемости полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов, цитокинов и факторов ангиогенеза позволяет прогнозировать риск развития наружного генитального эндометриоза с чувствительностью (Se)

95,4%, специфичностью (Sp) 79,5%, диагностической эффективностью теста (De) 90%, стадию распространения заболевания (Se 85,1%, Sp 67,5%, De 79,7%) и эффективность гормонального лечения тазовых болей (Se 72,4%, Sp 81,6%, De 78,2%), дисменореи (Se 82,6%, Sp 71,9%, De 76,4%) и бесплодия (Se 56,9%, Sp 88,6%, De 75,2%).

### Практические рекомендации

1. С целью повышения эффективности купирования синдрома тазовых болей, симптомов дисменореи и повышения частоты наступления беременности у пациенток с генитальным эндометриозом рекомендуется назначение гормонотерапии в послеоперационном периоде.
2. У пациенток с тазовыми болями при I-II стадии генитального эндометриоза рекомендуется назначение как агонистов гонадотропин рилизинг-гормона (АГнРГ), так и гестагенов. В группе пациенток с III-IV стадией заболевания и болевым синдромом оправдано назначение гестагенов. Применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) для лечения болей не является целесообразным при эндометриозе на любой его стадии.
3. Для лечения дисменореи при I-II стадии генитального эндометриоза рекомендуется назначение гестагенов и КОК, а при III-IV стадии – гестагенов.
4. Для повышения эффективности хирургического лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия рекомендуется назначение АГнРГ в послеоперационном периоде.
5. Для лечения пациенток с бесплодием и генитальным эндометриозом рекомендуется выбор в пользу более активной тактики, включающей применение программы ЭКО.
6. Для диагностики генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста с тазовыми болями и (или) дисменореей, и (или) бесплодием рекомендуется определение не только отдельных генотипов полиморфных генов ферментов метаболизма эстрогенов, генов цитокинов и факторов ангиогенеза, но и их комбинаций.
7. Перед проведением лапароскопии у пациенток с генитальным эндометриозом рекомендуется определение комбинаций генотипов полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов *CYP1A1AA/CYP1A2CC/SULT1A1GA/SULT1E1CC*, цитокинов *IL1BCC/IL4CC/IL6GG/IL10CA/TGFBC* и факторов ангиогенеза *VEGF405GG/KDRCC/Ang2GG* и *VEGF405CC/KDRCC/Ang2AA* для прогноза стадии распространения заболевания и планирования объема оперативного вмешательства.
8. У пациенток с бесплодием для исключения генитального эндометриоза рекомендуется определение комбинаций генотипов полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов *CYP1A1AA/CYP1A2CA/SULT1A1GG/SULT1E1CC*, цитокинов *IL2TT/IL4CC/IL10CC/TNFAGG* и факторов ангиогенеза *VEGF1154AA/KDRCC/Ang2GG*.

9. Для прогноза эффективности комбинированного лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия и выбора оптимальной тактики ведения больных с генитальным эндометриозом рекомендуется определение сочетания генотипов полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов *CYP1A1AG/CYP1A2CC/SULT1A1GA/SULT1E1CC*, цитокинов *IL1BCT/IL4CC/IL6GG/IL10CC/TGFBCS* и факторов ангиогенеза *VEGF1154GG/KDRTC/Ang2AA*.
10. Для прогноза риска развития генитального эндометриоза у женщин с отягощенным семейным анамнезом рекомендуется использование математической модели, разработанной на основе комплексного анализа частот распространения полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов, цитокинов и факторов ангиогенеза.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Клинический случай сочетанной экстрагенитальной и генитальной форм эндометриоза / И.Д. Евтушенко, К.С. Кублинский, В.Н. Ткачев и др. // *Проблемы репродукции*. – 2010. – № 5. – С. 57–59.
2. Аллельный полиморфизм генов TNFA и TGFA при генитальном эндометриозе / И.Д. Евтушенко, И.О. Наследникова, В.Н. Ткачев, К.С. Кублинский и др. // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2011. – Т. 44, № 1, Прил. – С. 219–222.
3. Генитальный эндометриоз и спаечный процесс: возможная роль трансформирующего фактора роста-бегта / И.Д. Евтушенко, К.С. Кублинский, И.О. Наследникова и др. // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2011. – № 6. – С. 44–47.
4. Полиморфизм гена интерферона гамма при генитальном эндометриозе / В.В. Новицкий, И.О. Наследникова, И.Д. Евтушенко, К.С. Кублинский и др. // *Образование и наука на XXI век – 2011 : материалы за VII международна научна практична конференция*. – София, 2011. – С. 3–6.
5. Иммуногенетические аспекты генитального эндометриоза: роль аллельного полиморфизма гена IL10 / Н.С. Меньшикова, К.С. Кублинский, В.Н. Ткачев и др. // *Dynamika naukowych badań – 2012 : materialy VII Międzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji*. – Medycyna : Przemśl. Nauka i studia, 2012. – Vol. 17. – P. 3–6.
6. Иммуногенетические маркеры генитального эндометриоза / К.С. Кублинский, Н.С. Меньшикова, Т.А. Агаркова и др. // *Клиническая патофизиология*. – 2012. – № 1–3. – С. 91–94.
7. Неудачи лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриозом: иммуногенетические аспекты / Т.А. Агаркова, К.С. Кублинский, И.Д. Евтушенко и др. // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2012. – № 3. – С. 12–16.

8. Полиморфизм гена IL 4 как маркер эндометриоз-ассоциированного бесплодия / Т.А. Агаркова, Н.С. Меньшикова, К.С. Кублинский и др. // Динамиката на съвременната наука : материали за 8-а международна научна практична конференция. – София, 2012. – Т. 10.– С. 7–10.

9. **Полиморфизм генов цитокинов при бесплодии, ассоциированном с эндометриозом / Т.А. Агаркова, К.С. Кублинский, Н.С. Меньшикова и др. // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 8–2. – С. 265–270.**

10. **Полиморфные варианты генов IL2 и IL4 как маркеры бесплодия, сопровождающего генитальный эндометриоз / К.С. Кублинский, И.Д. Евтушенко, И.О. Наследникова, Т.А. Агаркова // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. – 2012. – № 6. – С. 102–109.**

11. Полиморфный вариант гена IL 12 $\beta$ , как иммуногенетический маркер генитального эндометриоза / Н.С. Меньшикова, Т.А. Агаркова, И.Д. Евтушенко, И.О. Наследникова, В.Н. Ткачёв, К.С. Кублинский // Динамиката на съвременната наука : материали за 8-а международна научна практична конференция. – София, 2012. – Т. 10. – С. 3–6.

12. **Связь полиморфизма генов GSTT1 и GSTM1 с эффективностью лечения генитального эндометриоза / В.Н. Ткачёв, А.С. Юрченко, И.Д. Евтушенко, И.О. Наследникова, В.В. Новицкий, О.И. Уразова, К.С. Кублинский и др. // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2012. – Т. 11, № 6. – С. 87–90.**

13. Функциональный полиморфизм генов интерлейкинов при бесплодии, ассоциированном с генитальным эндометриозом / К.С. Кублинский, И.О. Наследникова, И.Д. Евтушенко и др. // *Врач-аспирант*. – 2012. – Т. 55, № 6–2. С. 298–304.

14. Immune-genetics markers of genital endometriosis / N. Menshikova, K. Kublinskiy, T. Agarkova et al. // *International Journal of Advanced Studies*. – 2012. – Vol. 2, N 1. – P. 13.

15. Infertility, associated with endometriosis, therapy: immunogenotypic parallels / T. Agarkova, K. Kublinskiy, I. Evtushenko et al. // *International Journal of Advanced Studies*. – 2012. – Vol. 2, N 1. – P. 6.

16. **Полиморфизм гена P53 при генитальном эндометриозе / И.О. Наследникова, Е.Б. Ильяди, О.И. Уразова, В.Н. Ткачев, И.Д. Евтушенко, В.В. Новицкий, К.С. Кублинский // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 3–1. – С. 134–137.**

17. Полиморфизм генов клеточного цикла при наружном генитальном эндометриозе / В.Н. Ткачёв, И.Д. Евтушенко, Е.Б. Ильяди, В.В. Новицкий, И.О. Наследникова, К.С. Кублинский // *Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии : тезисы VI Общероссийского научно-практического семинара*. – Сочи, 2013. – С. 65–66.

18. **Полиморфизм генов системы репарации ДНК при генитальном эндометриозе / И.Д. Евтушенко, И.О. Наследникова, В.В. Новицкий,**

**Е.Б. Ильяди, В.Н. Ткачев, О.И. Уразова, К.С. Кублинский // *Мать и дитя в Кузбассе.* – 2013. – № 4. – С. 49–53.**

19. Полиморфизм генов IL1B и IL6 при эндометриоз-ассоциированном бесплодии / Т.А. Агаркова, К.С. Кублинский, И.О. Наследникова и др. // *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* – 2013. – Т. 33, № 6. – С. 60–64.

20. Иммуногенетические факторы риска нарушения репродуктивной функции у женщин с наружным генитальным эндометриозом / Т.А. Агаркова, К.С. Кублинский, И.О. Наследникова и др. // *Фундаментальные исследования.* – 2014. – № 10–8. – С. 1445–1450.

21. Клинико-генетические аспекты бесплодия, ассоциированного с эндометриозом / К.С. Кублинский, И.Д. Евтушенко, В.В. Новицкий и др. // *В мире научных открытий.* – 2014. – № 6. – С. 167–174.

22. Молекулярно-генетические аспекты бесплодия, ассоциированного с бесплодием / К.С. Кублинский, И.Д. Евтушенко, И.О. Наследникова, В.Н. Ткачев // *Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья : сборник тезисов Юбилейного Всероссийского Конгресса с международным участием.* – Москва, 2014. – С. 225–226.

23. Роль полиморфных генов цитокинов при бесплодии, сочетанном с эндометриозом / Т.А. Агаркова, К.С. Кублинский, И.О. Наследникова и др. // *Врач-аспирант.* – 2014. – Т. 65, № 4–3. – С. 405–411.

24. Аллельный полиморфизм генов VEGF, KDR, ANG2 при генитальном эндометриозе / К.С. Кублинский, И.Д. Евтушенко, В.В. Новицкий и др. // *Современные проблемы науки и образования.* – 2015. – № 6–0. – С. 218.

25. Клинико-генетические аспекты эндометриоза / К.С. Кублинский, И.Д. Евтушенко, И.О. Наследникова и др. // *Современные исследования социальных проблем.* – 2015. – № 1. – С. 275–283.

26. Кублинский, К.С. Аллельный полиморфизм генов ферментов метаболизма эстрогенов при генитальном эндометриозе / К.С. Кублинский, В.В. Новицкий, О.И. Уразова // *Патогенез.* – 2015. – Т. 13, № 3. – С. 41–44.

27. Полиморфизм генов ферментов метаболизма эстрогенов у пациенток с эндометриозом / К.С. Кублинский, О.И. Уразова, В.В. Новицкий, И.Г. Куценко // *Мать и дитя в Кузбассе.* – 2017. – № 4. – С. 34–42.

28. Связь аллельного полиморфизма генов ангиогенных факторов с развитием генитального эндометриоза, его клиническими проявлениями и эффективностью лечения / К.С. Кублинский, О.И. Уразова, И.Д. Евтушенко и др. // *Бюллетень сибирской медицины.* – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 184–194.

29. Полиморфизм генов цитокинов при генитальном эндометриозе / К.С. Кублинский, О.И. Уразова, В.В. Новицкий, И.Г. Куценко // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* – 2018. – Т. 104, № 3. – С. 368–380.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

|   |  |
|---|--|
| АГнРГ – агонисты гонадотропин рилизинг-гормона    | Ig (immunoglobulin) – иммуноглобулин   |
| ГЭ – генитальный эндометриоз                      | IL (interleukin) – интерлейкин   |
| ИЭ – инфильтративный эндометриоз                  | KDR (Kinase Insert Domain Receptor) – рецептор фактора роста эндотелия сосудов |
| КОК – комбинированные оральные контрацептивы      | SULT – сульфотрансфераза   |
| ПДРФ – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов | TGF (Transforming Growth Factor) – трансформирующий фактор роста               |
| ПЦР – полимеразная цепная реакция                 | TNF (Tumor Necrosis Factor) – фактор некроза опухоли                           |
| ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение           | Th (T helpers) – Т-лимфоциты-хелперы   |
| Ang – ангиопоэтин                                 | VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) – фактор роста эндотелия сосудов     |
| СУР – цитохром Р450                               |  |
| IFN (interferon) – интерферон                     |  |



Подписано в печать 31.10.2018  
Тираж 100 экз., Заказ 00117018.  
Тираж отпечатан в типографии ООО «НИП»  
634029, г. Томск, ул. Советская, 47  
Тел. (3822) 53-14-70, 52-83-10

