

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертация

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты:

член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук,
профессор
О.И. Уразова

доктор медицинских наук,
профессор

И.Д. Евтушенко

Томск 2018

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	6
Введение	8
Глава 1. Обзор литературы	19
1.1 Современные представления о генитальном эндометриозе	19
1.1.1 Терминология и классификация	19
1.1.2 Эпидемиология эндометриоза	27
1.1.3 Этиология и патогенез эндометриоза	28
1.2 Клинические особенности эндометриоза	39
1.2.1 Варианты клинического течения эндометриоза	43
1.3 Боль и эндометриоз	46
1.4 Эндометриоз и бесплодие	51
1.5 Молекулярно-генетические аспекты эндометриоза	54
1.5.1 Система биотрансформации эстрогенов при генитальном эндометриозе	54
1.5.2 Иммунопатогенез эндометриоза	55
1.5.3 Система цитокинов при генитальном эндометриозе	56
1.5.4 Система факторов ангиогенеза при генитальном эндометриозе	64
1.5.5 Структурные основы функционального полиморфизма генов	66
1.5.6 Функциональная значимость полиморфизма генов ферментов метаболизма эстрогенов	68
1.5.7 Связь аллельного полиморфизма генов цитокинов с развитием эндометриоза	70
1.5.8 Функциональная значимость полиморфизма генов факторов ангиогенеза.....	74
1.6 Современное представление о лечении генитального эндометриоза	76
1.6.1 Хирургическое лечение эндометриоза	78
1.6.2 Медикаментозное лечение эндометриоза	79
Глава 2. Материал и методы исследования	89
2.1 Клиническая характеристика обследованных женщин	89

2.2 Техника лапароскопии	92
2.3 Техника гистероскопии	93
2.4 Гистологическое исследование операционного материала	94
2.5 Ультразвуковое исследование органов малого таза	94
2.6 Лабораторные методы исследования	94
2.7 Материал исследования	95
2.8 Методы исследования	95
2.8.1 Выделение ДНК	95
2.8.2 Исследование полиморфизма генов ферментов метаболизма эстрогенов ...	96
2.8.3 Исследование полиморфизма генов иммунорегуляторных цитокинов	99
2.8.4 Исследование полиморфизма генов факторов ангиогенеза	102
2.9 Статистическая обработка результатов	105
Глава 3. Результаты собственных исследований	108
3.1 Клиническая характеристика обследованных женщин	108
3.1.1 Социальный и акушерский/гинекологический анамнез обследованных женщин	108
3.1.2 Семейный (генеалогический) анамнез обследованных женщин	115
3.1.3 Клинические симптомы генитального эндометриоза у женщин	116
3.2 Изменения органов малого таза при генитальном эндометриозе, выявленные во время выполнения лечебно-диагностической лапароскопии	121
3.3 Комбинированное лечение женщин с генитальным эндометриозом	122
3.4 Отдаленные результаты комбинированного лечения женщин с генитальным эндометриозом	124
3.4.1 Лечение болевого синдрома у женщин с эндометриозом	125
3.4.2 Лечение дисменореи у женщин с генитальным эндометриозом	129
3.4.3 Особенности рецидивирующего течения генитального эндометриоза у женщин после лечения	134
3.4.4 Реализация репродуктивной функции после лечения у женщин с генитальным эндометриозом	136

3.4.5 Эффективность лечения бесплодия у женщин с генитальным эндометриозом	139
3.5 Молекулярно-генетические факторы генитального эндометриоза	142
3.5.1 Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с эндометриозом	142
3.5.2 Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов цитокинов у женщин с генитальным эндометриозом	146
3.5.3 Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов факторов ангиогенеза у женщин с генитальным эндометриозом	153
3.6 Молекулярно-генетические факторы клинических симптомов генитального эндометриоза	158
3.6.1 Молекулярно-генетические факторы синдрома тазовых болей при генитальном эндометриозе	158
3.6.2 Молекулярно-генетические факторы дисменореи при генитальном эндометриозе	161
3.6.3 Молекулярно-генетические факторы диспареунии при генитальном эндометриозе	164
3.7 Молекулярно-генетические факторы бесплодия при генитальном эндометриозе	165
3.8 Молекулярно-генетические факторы эндометриоза в зависимости от стадии его распространения по данным R-AFS (Revised Classification of American Fertility Society, 1985)	167
3.9 Молекулярно-генетические факторы вариантов течения генитального эндометриоза	173
3.9.1 Молекулярно-генетические факторы поверхностного перитонеального эндометриоза	173
3.9.2 Молекулярно-генетические факторы эндометриом	175
3.9.3 Молекулярно-генетические факторы инфильтративного эндометриоза	179
3.9.4 Молекулярно-генетические факторы спаечного процесса при генитальном эндометриозе	181

3.10 Молекулярно-генетические факторы эффективного комбинированного лечения генитального эндометриоза	185
3.10.1 Молекулярно-генетические факторы эффективного комбинированного лечения синдрома тазовых болей при генитальном эндометриозе	185
3.10.2 Молекулярно-генетические факторы эффективного комбинированного лечения дисменореи при генитальном эндометриозе	186
3.10.3 Молекулярно-генетические факторы эффективного комбинированного лечения бесплодия при генитальном эндометриозе	186
Глава 4. Обсуждение результатов исследования	191
4.1 Комплексная программа прогнозирования риска развития генитального эндометриоза	225
4.1.1 Классификационные характеристики параметров математической модели, определенные по результатам логистической регрессии	234
4.1.2 Операционные характеристики диагностического теста модели риска развития генитального эндометриоза у женщин	236
Выводы	248
Практические рекомендации	251
Список литературы	253

Список сокращений

а.о. – аминокислотный остаток

АГнРГ – агонисты гонадотропин рилизинг-гормона

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ГЭ – генитальный эндометриоз

ИИСМ – искусственная инсеминация спермой мужа

ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в клетку

ИФА – иммуноферментный анализ

ИЭ – инфильтративный эндометриоз

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ММП – матриксные металлопротеиназы

НГЭ – наружный генитальный эндометриоз

ПДРФ – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СО – стимуляция овуляции

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

Ang – ангиопоэтин

AP-1 (Activating Protein-1) – активированный протеин -1

CD (Cluster of Differentiation) – антигены (кластеры) дифференцировки клеток

СУР – цитохром P450

EGF-R (Epidermal Growth Factor Receptor) – рецептор эпидермального фактора роста

IFN (interferon) – интерферон

Ig (immunoglobulin) – иммуноглобулин

IL (interleukin) – интерлейкин

ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1) – молекула клеточной адгезии-1

ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection) – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в клетку

HIF (Hypoxia Inducible Factor) – гипоксия-индуцированный фактор

HLA (Human Leukocyte Antigen) – человеческий лейкоцитарный антиген

KDR (Kinase Insert Domain Receptor) – рецептор фактора роста эндотелия сосудов

MHC (Major Histocompatibility Complex) – главный комплекс гистосовместимости

NF-κB (Nuclear Factor Kappa of activated B cells) – нуклеарный фактор каппа В

NGF (Nerve Growth Factor) – фактор роста нервов

NK (Natural Killers) – натуральные киллеры

mRNA (messenger ribonucleic acid) – матричная рибонуклеиновая кислота

PAI (Plasminogen Activator Inhibitor) – ингибитор активатора плазминогена

PlGF (Placental Growth Factor) – плацентарный фактор роста

Pg (prostaglandin) – простагландин

RANTES (regulated on activation normal T cell expressed and secreted) – регуляция активации, экспрессии и секреции нормальных Т-клеток

SNP (Single Nucleotide Polymorphism) – полиморфизм единичных нуклеотидов

SULT – сульфотрансфераза

TAFI (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor) – тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза

TGF (Transforming Growth Factor) – трансформирующий фактор роста

TNF (Tumor Necrosis Factor) – фактор некроза опухоли

Th (T helpers) – Т-лимфоциты-хелперы

VAS (Visual Analogue Scale) – визуальная аналоговая шкала

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) – фактор роста эндотелия сосудов

Введение

Актуальность темы исследования. Эндометриоз – это генетически детерминированное, хроническое, дисгормональное, иммунозависимое заболевание с доброкачественным избыточным ростом ткани, подобной по морфологическому строению и функции эндометрию, за пределами слизистой оболочки матки [2, 257, 302]. В структуре заболеваний женской половой сферы занимает третье место, включая каждую десятую женщину репродуктивного возраста, и является одной из основных причин синдрома тазовых болей и бесплодия [43, 150, 348, 384, 386].

Большое разнообразие локализаций очагов эндометриоза привело к появлению множества гипотез о его происхождении [112, 384]. Известно, что более 90% женщин сталкиваются с ретроградной менструацией. При этом распространенность эндометриоза в общей популяции составляет 6-10% [364, 418]. Такое расхождение показывает, что в развитии эндометриоза имеют значение определенные генетические и связанные с нарушением организменного гомеостаза факторы, предрасполагающие к развитию заболевания [192, 386].

С генетической точки зрения эндометриоз является мультифакторным заболеванием с хроническим, рецидивирующим течением, которое возникает вследствие комплексного взаимодействия большого количества генов с различными факторами окружающей среды. Последние годы в развитии этой патологии ведущая роль отводится генетическим факторам в сочетании с дисфункцией основных регуляторных систем организма – нервной, эндокринной и иммунной [43, 108, 236, 298, 441, 460].

Гетеротопии могут возникать из эмбриональных клеток или клеток эндометрия, ретроградно переместившихся в брюшную полость при менструации. Однако 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. Это в свою очередь обеспечивается общими гормональными и местными

ростовыми факторами [43, 200, 386].

После анализа данных о важной 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 [257, 270]. Прогрессированию эндометриоза также оказывает содействие усиленная адгезивная, инвазивная способность клеток эндометрия и активация процессов ангиогенеза [62, 241, 356].

Важную роль в патогенезе генитального эндометриоза (ГЭ) отводят дисбалансу ферментативных систем, контролирующих процессы метаболизма эстрогенов, что предрасполагает к эстрогензависимой пролиферации тканей [81, 87, 450].

Следует признать, что на сегодняшний день основным и наиболее эффективным методом диагностики и лечения эндометриоза является хирургический, целью которого является максимальное удаление всех видимых и пальпируемых очагов [42, 108, 222, 309, 364]. При этом оперативный метод лечения не всегда обеспечивает полную ликвидацию эндометриоидных очагов и не предотвращает рецидивирование заболевания [116, 293]. В связи с этим, современная тактика в лечении больных с эндометриозом подразумевает под собой комбинацию хирургического метода и гормонотерапии [2, 3, 275]. Гормональная терапия направлена на создание гипоэстрогенного состояния в организме женщины в течение всего периода лечения. Наиболее часто в гормональной терапии ГЭ применяются прогестагены, антигонадотропины, комбинированные оральные контрацептивы и агонисты гонадотропин-рилизинг гормона [132, 237, 291].

Однако необходимо отметить, что ни один препарат не ликвидирует морфологического субстрата эндометриоза, а лишь оказывает опосредованное влияние на его активность [89, 144, 245, 309]. Отсутствие продолжительного клинического эффекта после окончания гормонотерапии послужило стимулом для поиска генетических маркеров иммунологического и гормонального

дисбаланса при эндометриозе. Определение роли цитокинов, факторов роста и ферментов метаболизма гормонов и ксенобиотиков в механизмах формирования эндометриоидных очагов в последние годы представляется наиболее перспективным. Известно, что их продукция генетически детерминирована и определяется полиморфизмом единичных нуклеотидов, изучение которого позволяет осуществить оценку индивидуального риска развития заболевания, а также определить индивидуальную чувствительность к лекарственным средствам [27, 35, 101, 103]. Вместе с тем, результаты изучения полиморфизма генов, вовлеченных в патогенез эндометриоза, не систематизированы и носят противоречивый характер.

Таким образом, существующие на сегодняшний день принципы диагностики и лечения эндометриоза нуждаются в оптимизации. Кроме того, установление молекулярно-генетических маркеров эндометриоза может стать базисом для создания диагностической панели предикторов эффективности патогенетически обоснованного лечения.

Вышеизложенное в совокупности обуславливает актуальность планируемого исследования, основанного на методологии комплексного подхода в решении проблемы фундаментального обоснования новых тактик в лечении ГЭ.

Степень разработанности темы исследования. В условиях несомненной важности комплексного подхода в понимании природы эндометриоза, основное внимание исследователей направлено на изучение этиологии болезни и каждого из звеньев ее патогенеза в отдельности.

Выявлено, что при эндометриозе в перитонеальной жидкости увеличивается концентрация провоспалительных интерлейкинов (IL)-1, IL-6, IL-8, источником синтеза которых являются макрофаги и гранулоциты [208, 315]. Установлена связь между концентрацией IL-1 и стадией эндометриоза [108, 430]. Вместе с тем, при эндометриозе обнаружено повышенное содержание фактора некроза опухоли (TNF) α в перитонеальной жидкости [184, 320, 386]. При этом данные о роли генетически обусловленной вариабельности индивидуальных особенностей реагирования системы иммунокомпетентных клеток в развитии эндометриоза

представлены фрагментарно, а результаты, полученные на сегодняшний день, носят противоречивый характер.

Брюшинные макрофаги продуцируют пролиферотропные и ангиогенные факторы роста (EGF – эпидермальный фактор роста, VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста, TGF- β – трансформирующий фактор роста β), концентрация которых в перитонеальной жидкости положительно коррелирует со степенью распространения и тяжестью клинических проявлений эндометриоза [67, 265, 309, 404, 429].

Из множества проангиогенных факторов, участвующих в физиологическом и патологическом ангиогенезе, VEGF является наиболее важным медиатором роста эндотелия сосудов. Развитие эндометриоза тесно связано с созданием условий перфузии, необходимых для обеспечения гиперпролиферации эндометриоидных гетеротопий и образования соединительной ткани [160, 237]. Справедливым следует считать предположение о непосредственном участии эктопированных эндометриоидных клеток в пролиферативных процессах и прогрессировании заболевания [371, 391].

Существенный вклад в развитие эндометриоза вносит метаболизм эстрогенов, осуществляемый группой ферментов семейства цитохрома P450 (CYP) и термостабильных сульфотрансфераз SULT1A1 и SULT1E1, с образованием биологически неактивных метаболитов – сульфатов эстрогенов [30, 81, 386, 435, 462]. Изменение продукции или активности этих ферментов может приводить к повышению концентрации эстрогенов и накоплению их метаболитов (гидроксиэстрогенов), обладающих пролиферативным эффектом [82].

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 гинекологической клиники и научно-исследовательских лабораторий ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, а также гинекологического отделения «Центра женского здоровья» ООО МАДЕЗ:

1. Клинические методы исследования:

- опрос, сбор анамнеза, анализ историй болезни и карт диспансерного наблюдения, общий и гинекологический осмотр;
- система оценки выраженности болей (MacLaverty С.М., Shaw R.W., 1995);
- классификации эндометриоза (R-AFS, 1985 и МКБ-10).

2. Инструментальные методы исследования:

- ультразвуковое исследование органов малого таза, колоноскопия, фиброгастродуоденоскопия;
- лапроскопия и гистероскопия по стандартной методике с использованием аппаратуры «Karl Storz» (Германия).

3. 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 и ПДРФ-анализа.

4. Статистический анализ результатов.

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 эндометриозом 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, четырёх 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.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации. Соискатель принимал непосредственное участие в разработке научной концепции, дизайна и планировании исследования, постановке его цели и задач. Всего соискателем обследовано 529 женщин. Хирургическое лечение во всех случаях проводилось лично автором, либо с его участием. Автором лично выполнены все клинико-лабораторные методы исследования; получены, проанализированы и интерпретированы эмпирические данные исследования; подготовлены к публикации статьи и тезисы по теме диссертации. Статистическая обработка и обсуждение результатов, оформление диссертации и автореферата выполнены автором самостоятельно.

ГЛАВА 1. Обзор литературы

1.1 Современные представления о генитальном эндометриозе

1.1.1 Терминология и классификация

В соответствии с современными представлениями эндометриоз – генетически обусловленное, дисгормональное, иммунозависимое заболевание с локализацией ткани, морфологически и функционально подобной эндометрию, за пределами нормального расположения слизистой оболочки полости матки [3, 34, 43, 135, 222, 253, 260, 324, 384, 439].

В научной литературе первое морфологическое описание эндометриоза было дано полтора столетия назад V. Rokitansky (1860). Патологическое образование, обнаруженное им в малом тазу женщины, он назвал «аденомиомой». В 1892 году Blair Bell впервые предложил использовать термин «эндометриоз». Однако в клиническую практику он был внедрен J. Sampson в 1925 году [3, 419].

До сегодняшнего дня нет общего мнения относительно морфологического компонента данного заболевания. Так, по мнению одних авторов, эндометриоз следует рассматривать как «эктопическое расположение эндометрия» [420]. В то время как другие считают, что это наличие вне полости матки тканей, гистологически подобных эндометрию [297].

Рассуждая о природе эндометриоза, его следует рассматривать как патологический процесс с хроническим рецидивирующим течением. Эндометриоидный субстрат имеет признаки автономного роста и нарушения пролиферативной и апоптотической активности клеток [43, 146, 76, 108, 109, 252, 384].

Независимо от расположения и стадии распространения патологического процесса гистологически эндометриоз характеризуется доброкачественной пролиферацией железистого эпителия, напоминающего функционирующие железы стромы эндометрия. При этом соотношение железистого эпителия и

стромы в эндометриоидных гетеротопиях может быть разным в зависимости от их локализации [13, 135].

Ряд авторов руководствуется той точкой зрения, что под термином «эндометриоз» следует понимать только анатомический субстрат, а связанное с ним заболевание считать «эндометриоидной болезнью» [192, 267, 346, 365]. При этом в современных публикациях и практической медицине наиболее распространен термин «эндометриоз», и большинство исследователей подразумевают под ним самостоятельную нозологическую единицу, т.е. конкретную болезнь [42].

За последние годы разработано множество классификаций эндометриоза, но не создано ни одной универсальной [144], а вопрос о выделении отдельных клинических форм продолжает оставаться дискуссионным [92]. Существуют несколько основных направлений классификации эндометриоза, которых придерживаются авторы, занимающиеся данной проблемой [67]:

- 1) по локализации;
- 2) по клинике;
- 3) по формам генитального эндометриоза;
- 4) по степени тяжести отдельных форм;
- 5) количественные (бальные) классификации, применимые в эндохирургии.

Первоначально необходимо остановиться на классификации эндометриозов в соответствии с МКБ-10, поскольку, для постановки диагноза и оценки тяжести заболевания в практическом здравоохранении должна использоваться именно она [144].

Классификация эндометриозов по МКБ-10 (N80)

- N80.0 Эндометриоз матки;
- N80.1 Эндометриоз яичников;
- N80.2 Эндометриоз маточных труб;
- N80.3 Эндометриоз тазовой брюшины;

N80.4 Эндометриоз ректовагинальной перегородки и влагалища;

N80.5 Эндометриоз кишечника;

N80.6 Эндометриоз кожного рубца;

N80.8 Другой эндометриоз;

N80.9 Эндометриоз неуточненный.

На сегодняшний день выделяют генитальный и экстрагенитальный эндометриоз. В свою очередь генитальный эндометриоз делится на наружный (наружные половые органы, влагалище и влагалищная порция шейки матки, ретроцервикальный отдел, яичники, маточные трубы, а также брюшина малого таза) и внутренний (тело матки, перешеек, интерстициальный отдел маточных труб) [150]. «Внутренний эндометриоз» в последние годы все чаще рассматривается как совершенно особое заболевание и обозначается термином «аденомиоз». Аденомиоз может быть диффузным, очаговым и узловым [3].

По отношению к брюшине наружный генитальный эндометриоз подразделяется на перитонеальный (эндометриоз яичников, маточных труб, брюшины) и экстраперитонеальный (наружные половые органы, влагалище, влагалищная порция шейки матки, ретроцервикальный отдел) [150].

Одна из первых классификаций, основанных на патоморфологических данных, была предложена M.J. Wicks и соавт. (1949). Спустя два года J.W. Huffman (1951) предложил свою классификацию, взяв за основу анатомические данные [3].

Классификация эндометриоза по J.W. Huffman (1951)

Стадия I:

- а) поражение только на крестцово-маточных связках и/или
- б) поражение только одного яичника и/или
- в) поверхностные импланты на брюшине.

Стадия II:

- а) значительные поражения одного яичника плюс менее выраженные поражения второго яичника и/или
- б) поверхностные импланты на обоих яичниках;
- в) инфильтрирующий процесс в области матки или крестцово-маточных связок.

Стадия III:

- а) значительная инфильтрация обоих яичников;
- б) двусторонние эндометриоидные кисты яичников;
- в) глубокие поражения в ректовагинальной зоне;
- г) инфильтрирующие поражения кишечника без обструкции.

Стадия IV:

- а) поражение мочевого пузыря;
- б) поражение кишечника с обструкцией;
- в) поражение мочеочника.

Признание получила также классификация С.Т. Веечам (1966). В ней автор объединил данные, полученные при гинекологическом осмотре и во время операции [3, 43].

Классификация эндометриоза по С.Т. Веечам (1966)

Стадия I: небольшие (1-2 мм) пятна где-либо на тазовой брюшине, обнаруженные только во время лапаротомии.

Стадия II: небольшое увеличение, узловатость, напряженность, малоподвижность крестцово-маточных связок, широких связок, шейки или яичников (отдельно той или иной из упомянутых структур или их сочетаний).

Стадия III: то же, что во II-ой стадии, но с двукратным увеличением размеров яичников, облитерацией прямокишечно-маточного (дугласова) углубления с вовлечением крестцово-маточных связок и прямой кишки.

Стадия IV: массивное поражение. Тазовые органы неразличимы при пальпации.

С внедрением в клиническую практику лапароскопии, в 70-ые годы прошлого столетия появились классификации А.А. Acosta (1973) и W.P. Dmowski, M.R. Cohen (1975). В них и последующих работах, предложенных различными авторами, наряду с подробным описанием эндометриoidных поражений, стала возможной прогностическая оценка проводимой терапии [3, 43].

Классификация эндометриоза по А.А. Acosta (1973)

Малая форма

1. Поражения, разбросанные на передней или задней части «слепого мешка» или тазовой брюшины (без рубцов).
2. Редкие импланты на поверхности яичника без рубцов и спаек.
3. Отсутствие перитубарных спаек.

Средняя форма

1. Включение в процесс 1 или 2 яичников с несколькими поверхностными поражениями, рубцовой ретракцией и образованием эндометриом.
2. Минимальные перивариальные и перитубарные спайки.
3. Поверхностные импланты на передней или задней части «слепого мешка» с рубцеванием и ретракцией, но без инвазии сигмовидной кишки.

Тяжелая форма

1. Эндометриоз, охватывающий 1 или 2 яичника с эндометриомами, размером более 2×2 см.
2. Один или оба яичника связаны спайками в связи с эндометриозом при наличии или отсутствии спаек между трубами и яичниками.
3. Одна или обе маточные трубы связаны спайками или в них нарушена проходимость; имеются спайки или прорастания.
4. Облитерация в результате спаек или поражений в связи с эндометриозом.
5. Утолщение маточно-крестцовых связок и поражение инвазивным эндометриозом с облитерациями.
6. Вовлечение в процесс кишечника и мочевых путей.

Классификация эндометриоза по W.P. Dmowski, M.R. Cohen (1975)

Легкая стадия: небольшие очаги эндометриоза, выявленные на одной или нескольких из следующих структур: яичники, крестцово-маточные связки, тазовая брюшина и др.

Умеренная стадия: один из яичников увеличен в связи с эндометриозом.

Тяжелая стадия: оба яичника увеличены в связи с эндометриозом.

В отечественной литературе, при наличии аденомиоза, эндометриоидных кист яичников и ретроцервикального эндометриоза, были предложены клинические классификации, позволяющие выделить 4 стадии распространения процесса (табл. 1-3) [3].

Таблица 1 - Классификация диффузной формы аденомиоза по Л.В. Адамян, Е.Н. Андреевой (1997)

Стадия I	Патологический процесс ограничен подслизистой оболочкой тела матки
Стадия II	Патологический процесс переходит на мышечные слои
Стадия III	Распространение патологического процесса на всю толщу мышечной стенки матки до ее серозного покрова
Стадия IV	Вовлечение в патологический процесс, помимо матки, париетальной брюшины малого таза и соседних органов

Таблица 2 - Классификация эндометриом яичников по Л.В. Адамян (1998)

1	2
Стадия I	Мелкие точечные эндометриоидные образования на поверхности яичников, брюшине прямокишечно-маточного пространства без образования кистозных полостей
Стадия II	Эндометриоидная киста одного яичника размером не более 5-6 см с мелкими эндометриоидными включениями на брюшине малого таза. Незначительный спаечный процесс в области придатков матки без вовлечения кишечника

1	2
Стадия III	Эндометриоидные кисты обоих яичников (различной величины – диаметр кисты одного яичника более 5-6 см и небольшая эндометриома другого). Эндометриоидные гетеротопии небольших размеров на серозном покрове матки, маточных труб и на париетальной брюшине малого таза. Выраженный спаечный процесс в области придатков матки с частичным вовлечением кишечника
Стадия IV	Двусторонние эндометриоидные кисты яичников больших размеров (более 6 см) с переходом патологического процесса на соседние органы – мочевой пузырь, прямую и сигмовидную кишку. Распространенный спаечный процесс

Таблица 3 - Классификация ретроцервикального эндометриоза по Л.В. Адамян (1992)

Стадия I	Эндометриоидные очаги располагаются в пределах ректовагинальной клетчатки
Стадия II	Прорастание эндометриоидной ткани в шейку матки и стенку влагалища с образованием мелких кист
Стадия III	Распространение патологического процесса на крестцово-маточные связки и серозный покров прямой кишки
Стадия IV	Вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки прямой кишки, распространение процесса на брюшину прямокишечно-маточного пространства с образованием спаечного процесса в области придатков матки

Наиболее широкое распространение в мировой практике получила классификация, предложенная в 1979 году R-AFS (Американским обществом фертильности, с 1995 года – Американское общество по репродуктивной медицине) (табл. 4).

В ней впервые применили балльную оценку выявленных во время лапароскопии изменений и определение стадии заболевания на основе суммы полученных баллов. Как и предыдущие классификации, она не была лишена

недостатков, пересмотрена в 1985 году и, тем не менее, продолжает применяться по сей день [144].

Таблица 4 - Классификация эндометриоза R-AFS (1985)

ЭНДОМЕТРИОЗ (гетеротопии)			< 1 см	1-3 см	> 3 см
Брюшина	Поверхностный		1	2	4
	Глубокий		2	4	6
Яичники	Правый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	16	20
	Левый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	16	20
ОБЛИТЕРАЦИЯ ПОЗАДИМАТОЧНОГО ПРОСТРАНСТВА			Частичная	Полная	
			4	40	
СПАЙКИ			< 1/3 запаяно	1/3 – 2/3 запаяно	> 2/3 запаяно
Яичники	Правый	Пленчатые	1	2	4
		Плотные	4	8	16
	Левый	Пленчатые	1	2	4
		Плотные	4	8	16
Трубы	Правая	Пленчатые	1	2	4
		Плотные	4*	8*	16
	Левая	Пленчатые	1	2	4
		Плотные	4*	8*	16
* – полностью запаянный фимбриальный отдел трубы оценивать в «16»					
Стадия I – (1-5 баллов)			Стадия III – (16-40 баллов)		
Стадия II – (6-15 баллов)			Стадия IV – (> 40 баллов)		

К числу основных недостатков этой классификации следует отнести отсутствие точного описания глубоких инфильтративных форм эндометриоза, а также сложности с истинной оценкой тяжести заболевания, что ограничивает ее клиническое применение. Поэтому за прошедшие годы были разработаны классификационные системы, дополняющие R-AFS. Среди них ENZIAN [259], позволяющая охарактеризовать глубокий инфильтративный эндометриоз и EFI

(Endometriosis fertility index) [165], с помощью которой можно сделать прогноз о наступлении беременности в естественном цикле у пациенток с хирургически подтвержденным эндометриозом.

Очевидно, что дальнейшие работы по изучению эндометриоза и обобщение полученных данных в области этиологии, патогенеза, клиники, визуализации, гистологии и генетики приведут к появлению новой классификационной системы, отвечающей требованиям всех специалистов.

1.1.2 Эпидемиология эндометриоза

В ряду гинекологической патологии эндометриоз занимает третье место после воспалительных заболеваний и миомы матки. По данным различных авторов, эндометриозом страдают около 10% женщин репродуктивного возраста. При этом истинную частоту этого заболевания установить довольно сложно [67, 223].

В последние годы отмечается возрастание частоты генитального эндометриоза до 9-11% у прооперированных больных [117, 189]. Так, в группе больных с бесплодием, синдромом хронических тазовых болей и нарушением менструальной функции он встречается в 23-27% [34].

Наиболее часто эндометриоз диагностируется у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста, однако это заболевание также может встречаться у подростков и женщин в постменопаузе, на фоне заместительной гормонотерапии [43]. По данным Мирового исследовательского фонда по изучению эндометриоза (WERF), возраст 64% пациенток не превышает 30 лет [318]. То есть это заболевание затрагивает социально-активную категорию женщин, когда они получают образование, строят карьеру и создают семьи.

В настоящее время многими исследователями доказано, что эндометриоз встречается в любом возрасте, независимо от расовой принадлежности и социального статуса [3].

Повсеместное возрастание частоты и социальная значимость данного заболевания позволяют отнести эндометриоз к числу болезней цивилизации [31, 134, 145].

1.1.3 Этиология и патогенез эндометриоза

Несмотря на полуторавековую историю и интенсивное изучение эндометриоза, его этиология не может считаться до конца выясненной. На сегодняшний день большинство ученых относят его к разряду системных хронических воспалительных заболеваний. Этиопатогенез эндометриоза складывается из сочетания генетических, эндокринных, иммунных факторов в условиях неблагоприятной внешней среды [69].

В современных условиях основные теории патогенеза эндометриоза принято делить на несколько групп: транспортная (имплантационная, трансплантационная, иммиграционная, лимфогенная, гематогенная и ятрогенная диссеминация), метапластическая, эмбриональная, гормональная, генетическая и иммунологическая. Также некоторые авторы в возникновении эндометриоза отводят определенную роль стволовым клеткам и экологическим причинам [46, 73]. При этом необходимо отметить, что, несмотря на множество концепций, ни одна из них не может объяснить ключевой механизм развития заболевания – имплантацию и трансформацию клеток эндометрия в очаг эндометриоза. [46].

Имплантационная (транслокационная) теория развития эндометриоза

Относится к числу наиболее распространенных. Впервые предложена J.A. Sampson (1921) и сводится к тому, что во время «ретроградной менструации» жизнеспособные элементы эндометрия имплантируются в области малого таза. Адгезия фрагментов эндометрия сменяется инвазией и васкуляризацией эндометриоидного очага [196, 418].

Несмотря на то, что «ретроградные менструации» характерны для всех женщин, заболевание развивается только в 10% случаев [69, 297]. Существуют два возможных условия персистенции и дальнейшего развития эндометриоидных имплантов:

- Молекулярно-генетические дефекты самих клеток (повышенная способность клеток эндометрия к пролиферирующему росту, адгезии и имплантации);
- Иммунологические нарушения (неспособность иммунокомпетентных клеток, содержащихся в перитонеальной жидкости элиминировать клетки эндометрия, попавшие на брюшину [69, 150, 161, 289]).

Предполагается, что у здоровых женщин клетки эктопического эндометрия не способны к выживанию вследствие процессов апоптоза и влияния микроокружения. Было доказано, что у пациенток с эндометриозом отмечается снижение процессов спонтанного апоптоза в клетках эндометрия, более выраженное в эктопических очагах. Изменение восприимчивости эндометриоидной ткани к спонтанному апоптозу ведет к аномальной имплантации и росту эндометрия в эктопических очагах. Эти процессы могут быть связаны с повышенной экспрессией в клетках антиапоптозных факторов (Bcl-2) и дефицитом проапоптозных факторов (Bax), а также снижением экспрессии антионкогена p53 вследствие генетических мутаций [69, 144, 150, 112, 177, 191].

С другой стороны, известно, что перед началом и во время менструации отмечается повышение выработки матриксных металлопротеиназ – ферментов, которые участвуют в разрушении межклеточного матрикса [112, 273, 284]. Именно под их влиянием становится возможной инвазия эктопированных клеток с последующей пролиферацией и образованием эндометриоидных очагов при деградации межклеточных и клеточно-матриксных контактов мезотелия. Кроме того, повышение активности матриксных металлопротеиназ может быть вызвано не только избытком позитивных регуляторов (интерлейкин-1 α (IL-1 α)) и внеклеточных индукторов [194], но и снижением активности их тканевых

ингибиторов [214]. Активация адгезивных свойств фрагментов эндометрия может ассоциироваться с гиперэкспрессией молекулы клеточной адгезии-1 (ICAM-1), которая обеспечивает межклеточные контактные взаимодействия [271].

Наконец, в очагах эндометриоза отмечается повышение экспрессии Fas-лиганда и IL-8, что стимулирует апоптоз Т-лимфоцитов и «защищает» очаг эктопического эндометрия от элиминации [112, 246, 454].

Кроме того, имеются данные о снижении активности натуральных киллеров (NK) в брюшной полости, наряду с повышением уровня макрофагов в перитонеальной жидкости у больных эндометриозом [233, 250]. Они продолжают продукцию цитокинов, простагландинов и ростовых факторов, многие из которых усиливают образование эстрогенов на локальном уровне. Это снижает способность макрофагов к фагоцитозу эктопических очагов эндометрия и стимулирует неоангиогенез [279, 415, 454].

Таким образом, попадание частиц эндометрия в полость малого таза является пусковым моментом развития эндометриоза. Для инвазии и дальнейшего превращения эктопированных элементов в эндометриоидный очаг на брюшине и других структурах малого таза необходимо наличие способных к имплантации клеток и условий, которые могут обеспечить начало этого заболевания [92, 135].

Несмотря на «многогранность» имплантационной теории развития эндометриоза, она не способна объяснить развитие эндометриоза у не менструировавших женщин [34].

Метапластическая теория возникновения эндометриоза

Концепция целомической метаплазии была предложена Н.С. Ивановым (1897) и разработана R.M. Meyer (1903). Суть ее сводится к тому, что мезотелий брюшины и плевры, эндотелий лимфатических сосудов и эпителий канальцев почек способны к трансформации в эндометриоидоподобную ткань под воздействием гормональных нарушений, воспаления и других влияний [3, 31, 67].

Подтверждением метапластической гипотезы явилось обнаружение эндометриоидных очагов в мезотелии плевры, альвеолах, эпителии воздухопроводящих путей, сфинктере мочевого пузыря [188, 455]. Кроме того, одним из доводов в пользу этой теории считают тот факт, что эндометриоз в чистом виде не является простым эктопическим очагом истинного эндометрия, поскольку нет стромы и типичных функций, характерных для этих клеток [3, 54, 68].

Доказательства метапластической теории были получены после молекулярно-генетического исследования гистологически неизменной брюшины у пациенток с эндометриозом – в ней была выявлена экспрессия генов WNT7A и фактора, содержащего парный бокс 8 (PAX8) [251].

Большинство современных исследователей склоняются к мысли о том, что строго научных доказательств метапластическая теория патогенеза эндометриоза до настоящего времени не получила.

Дизонтогенетическая (эмбриональная) теория возникновения эндометриоза

Несмотря на то, что эта теория разработана еще в конце позапрошлого столетия, она продолжает признаваться и некоторыми современными исследователями [334]. Суть ее состоит в том, что эндометриоз развивается в том месте, где и обнаружен. Согласно этой теории, в процессе эмбриогенеза отдельные элементы вольфовых тел и мюллерова протока под влиянием различных факторов могут превращаться в эндометриоидную ткань. Считается, что эти изменения могут быть следствием воспалительного процесса или гормональных воздействий. Эта теория объясняет различную локализацию эндометриоза и развитие заболевания в раннем возрасте. Кроме того, в пользу данной теории говорит и то, что часто эндометриоидные поражения сочетаются с аномалиями развития половой, мочевыделительной систем и желудочно-кишечного тракта [193, 334, 369].

Гормональная теория развития генитального эндометриоза

Принято считать, что данные о возможной роли гормональных нарушений в возникновении эндометриоза являются противоречивыми. У пациенток с эндометриозом достаточно хорошо изучены показатели уровня половых стероидных гормонов и динамика их изменений при данной патологии, а также экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона в органах-мишенях [475]. При этом специфические, свойственные только эндометриозу гормональные нарушения, обнаружить не удалось [13, 89].

Продолжительное время существовало мнение о том, что в развитии эндометриоза основная роль принадлежит относительной, или абсолютной гиперэстрогении, особенно на фоне измененной рецепторной активности эндометрия. Возникающие колебания уровня гормонов создают в организме женщины определенные условия для возникновения и развития данной патологии [53, 108]. В пользу этого могут свидетельствовать следующие клинические наблюдения:

- эндометриоз редко диагностируется до менархе и в постменопаузе;
- двусторонняя овариэктомия может приводить к регрессу эндометриозных очагов;
- отмечена стабилизация или регресс эндометриоза при физиологической беременности или на фоне гормональной аменореи [13].

Для пациенток с эндометриозом характерны пиковые выбросы ФСГ (фолликулостимулирующий гормон) и ЛГ (лютеинизирующий гормон), которые могут носить беспорядочный характер, повышение уровня эстрогенов, пролактина и снижение уровня прогестерона, нарушение андрогенной функции коры надпочечников [3, 42, 46, 79].

Дополнительный пик ФСГ в фолликулиновую фазу менструального цикла приводит к образованию функциональных кист. При перитонеальном эндометриозе в преовуляторный период отмечено снижение уровня ЛГ в

сыворотке крови и перитонеальной жидкости. Повышение базальной концентрации ЛГ и его дополнительные пики в первую и вторую фазы цикла могут приводить к формированию кистозных желтых тел, которые вместе с функциональными кистами имеют возможность перерождаться в эндометриомы. Многие авторы подчеркивают роль синдрома неовулирующего фолликула и связанной с ним относительной гиперэстрогении [3, 73, 140].

Ведущую роль эстрогенов в развитии заболевания подтверждает тот факт, что медикаментозное подавление их синтеза способствует уменьшению выраженности клинических симптомов эндометриоза, снижению активности и интенсивности пролиферативных процессов в эндометриоидных очагах [73, 261].

Поскольку пролиферация и секреторная трансформация эндометрия осуществляется при участии стероидных гормонов, дисбаланс в стероидогенезе и продукции гонадотропинов в яичниках не только создает условия, необходимые для развития эндометриоидных очагов, но и поддерживает их активное состояние [9, 423].

Известен феномен локальной гормонемии, при котором эктопические эндометриоидные очаги сами обладают избыточной ароматазной активностью. Изолированное повышение эстрогенов в эндометриоидных гетеротопиях приводит к стимуляции их пролиферативной клеточной активности, а также к увеличению локального синтеза провоспалительных цитокинов и факторов роста [89, 158, 434].

Вместе с тем, у здоровых женщин повышение концентрации прогестерона в перитонеальной жидкости служит защитным фактором, который, напротив, препятствует выживанию, имплантации и последующей пролиферации клеток эктопического эндометрия [94]. При этом снижение уровня прогестерона в перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом считается доказанным [347].

Получение новых данных о рецепторном аппарате эндометриоидных очагов вносит существенный вклад в понимание особенностей гормональных нарушений

при эндометриозе. Так, стало известно, что эндометриоидные гетеротопии содержат недостаточное число эстрогенных, андрогенных и прогестероновых рецепторов, а экспрессия их в эктопическом очаге снижается в зависимости от удаления его от матки. Таким образом, исследование экспрессии рецепторов прогестерона и эстрогенов в эндометрии позволило предположить, что гормональное влияние на ткань гетеротопий при эндометриозе, возможно, ограничено [9, 73, 79].

Определенная роль в патогенезе эндометриоза отводится дисфункции щитовидной железы. Нарушение физиологической секреции тиреоидных гормонов, которые могут модулировать эффекты эстрогенов на клеточном уровне, приводит к неблагоприятному влиянию на гисто- и органогенез гормоночувствительных структур и формированию эндометриоидных очагов [46, 79].

Развитие эндометриоза как генетически обусловленной патологии

Заслуживает внимания роль генетического предрасположения к развитию эндометриоза [43]. Предположение о наследственной природе развития эндометриоидных поражений сформировано на основе ряда генеалогических исследований [3, 343]. Анализ распространения эндометриоза у монозиготных близнецов [365] выявил среди них высокую экспрессию генов *HLA-DR*, молекул адгезии типа интегринов, интерферона- γ и IL-6 [9, 255].

Доказано, что в этиопатогенезе эндометриоза важную роль играет повышенный уровень экспрессии генов-ингибиторов апоптоза и кодируемых ими белков (Bcl-2 и др.) [281].

Применение генетических методов обеспечивает возможность определять гены, ответственные за предрасположенность к эндометриозу, на основе высокополиморфных маркеров ДНК в парах сестер [3, 9]. Так, среди 115 пар сестер и 45 пар сестер-матерей с эндометриозом выявлен аутосомно-доминантный тип наследования болезни [341].

Показано, что при эндометриозе дисфункция трансформированных клеток связана с экспрессией мутантных генов. На это указывают семейные случаи заболевания, подтверждающие ассоциацию его наследственного предрасположения с действием определенных факторов внешней среды, что свидетельствует о мультифакториальной природе заболевания [3].

Согласно основным положениям генетической теории, эндометриоз – это результат аномального функционирования трех классов генов: 1) генов, включенных в метаболизм ксенобиотиков; 2) генов, опосредующих воспалительные ответы; 3) генов, регулирующих действие стероидов [443].

На основании определения молекулярно-генетических маркеров выявлена связь между генетическими факторами и анатомическим расположением эндометриозных поражений. Наряду с этим, существует мнение, что генетическая обусловленность не детерминирует имплантацию эндометриальных клеток, а только создает благоприятные условия для пролонгации их жизненного цикла [64].

Иммунологическая теория происхождения эндометриоза

При генитальном эндометриозе имеются значительные изменения информативности различных иммунных реакций на системном (в крови) и, в большей степени, локальном (перитонеальная жидкость) уровнях [25, 204].

Сторонники иммунологической теории считают, что образование эндометриозных очагов является результатом воспалительного процесса вследствие раздражения брюшины продуктами ретроградных менструаций, инфекционных возбудителей, стероидных гормонов, иммуномодуляторов, ионизирующего излучения и других средовых факторов, а также генетической предрасположенности [3, 46]. В норме заброс менструальной крови в брюшную полость вызывает дезактивацию и лизис клеток эндометрия. Но при нарушениях в иммунной системе (иммунодефицитах) могут происходить имплантация и разрастание клеток эндометрия на брюшине малого таза [73].

Многочисленные исследования показывают, что эндометриоз развивается на фоне активации иммунной гиперчувствительности замедленного типа и T-клеточного иммунодефицита при одновременной активации В-клеток. Длительное выживание и подавление механизмов дезактивации эктопических клеток эндометрия связаны с депрессией функций натуральных киллеров (NK) [76, 225, 369].

NK-клетки – эффекторные клетки врожденного иммунитета – выполняют в системе иммунного надзора функцию «первой линии защиты». Они участвуют в реакциях, направленных на элиминацию старых, инфицированных, опухолевых, а также поврежденных другими агентами клеток [369, 452].

Эктопический эндометрий у женщин с эндометриозом является резистентным к цитотоксическим факторам NK. Повышенная концентрация растворимой молекулы межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1) в стромальных клетках эндометрия является потенциальным патогенетическим фактором, посредством которого NK избегают клеточного надзора [73, 76, 200, 225, 369]. В свою очередь развитие очагов эндометриоза стимулирует иммуносупрессорные механизмы, которые определяют дальнейшее угнетение функций NK-клеток, ухудшение реакций иммунного надзора и прогрессирование эндометриоза [119, 369].

Имеются указания на важную роль перитонеальной жидкости в функционировании гетеротопического эндометрия. Известно, что количество перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом увеличивается [347]. В ней обнаруживается большое количество активированных макрофагов, продуцирующих цитокины, факторы роста эндотелия сосудов (VEGF) и фибробластов (FGF), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) и трансформирующий фактор роста β (TGF- β), которые стимулируют процессы, связанные с ангиогенезом [38, 272, 416, 424, 461].

Таким образом, при эндометриозе отмечаются признаки иммунологической недостаточности и аутоиммунизации, которые приводят к ослаблению защитных

механизмов и создают условия для имплантации и развития гетеротопических очагов эндометрия вне полости матки [42].

Роль стволовых клеток в возникновении эндометриоза

В человеческом эндометрии содержится небольшая популяция клеток, обладающих функциональными свойствами стволовых клеток с соответствующими маркерами и функциональными характеристиками. На основании этого, было выдвинуто предположение об их роли в патогенезе эндометриоза. В соответствии с этой гипотезой эндометриоз может быть результатом миграции стволовых клеток эндометрия в брюшную полость, их пролиферации, перитонеальной инвазии и дифференцировки в эктопических локализациях [142, 457].

Стволовые клетки – недифференцированные клетки, характеризующиеся функциональной способностью к самообновлению и дифференцировке в клетки различных линий. Они обладают высоким пролиферативным потенциалом и способностью к генерации идентичных дочерних клеток [142]. Первые упоминания о роли стволовых клеток в циклической регенерации эндометрия были описаны еще в 1978 году [401]. Позднее в 2004 году была выделена и описана популяция эндометриальных стволовых клеток из эндометрия и менструальной крови. На данном этапе развития медицинской науки охарактеризованы биологические свойства мезенхимальных стволовых клеток из эндометрия (эмСК), в том числе касающиеся их пластичности [73, 282, 354, 366, 421].

Первые эксперименты с эмСК проводили на биопсийном материале эндометрия. При культивировании суспензии очищенных клеток были выделены популяции эпителиальных (0,22%) и стромальных (1,25%) клеток со всеми характеристиками стволовых клеток и сделано предположение о том, что в эндометрии человека присутствуют два разных типа стволовых клеток, различающиеся по чувствительности к ростовым факторам [73, 142, 282, 248].

Стволовые клетки могут играть роль в патогенезе эндометриоза на всех этапах: в стадии возникновения заболевания, при его персистенции после гормонального лечения и при рецидивировании [142].

Вероятным механизмом развития и прогрессирования эндометриоза является заброс менструальной крови или гематогенное (или лимфогенное) распространение клеток эндометрия, содержащих популяцию стволовых клеток. Очаги эндометриоза могут иметь клональное происхождение, что служит подтверждением гипотезы о ключевой роли стволовых клеток в патогенезе эндометриоза [73, 220].

Теория диссеминации тканей эндометрия из полости матки по кровеносным и/или лимфатическим сосудам

Лимфогенный путь распространения тканей эндометрия впервые описан в 1925 году J. Halban, когда им были обнаружены эндометриоидные импланты в просвете лимфатических сосудов [3, 9].

В последующем, С. Javert (1949) доказал, что при эндометриозе таких хорошо кровоснабжаемых органов, как легкие, кожа и мышцы основная роль принадлежит гематогенному пути развития заболевания [3, 9, 73].

Транслокация эндометрия из полости матки при хирургических операциях

Согласно этой теории, при различных хирургических вмешательствах (кесарево сечение, миомэктомия) части тканей эндометрия переносятся на миометрий, брюшину и другие органы. Но имплантация этих тканевых фрагментов и дальнейшее развитие ятрогенного эндометриоза встречаются довольно редко [9, 73, 199].

Развитие эндометриоза под воздействием неблагоприятных экологических факторов

Теория о влиянии неблагоприятной экологической обстановки на развитие эндометриоза последнее время также находит своих сторонников. Ими выдвигаются гипотезы о роли вредных побочных продуктов промышленного производства в возникновении этого заболевания. В пользу данного утверждения говорит тот факт, что в развитых странах частота эндометриоза значительно выше, чем в развивающихся [3, 9, 73].

Таким образом, несмотря на все многообразие теорий возникновения заболевания, единого мнения о патогенезе заболевания до настоящего времени нет. Тем не менее, большинство исследователей склоняются к имплантационной теории, согласно которой жизнеспособные элементы эндометрия попадают в брюшную полость через маточные трубы во время ретроградной менструации. Вероятно, развитие заболевания становится возможным лишь при участии генетических, биохимических, гормональных и патофизиологических факторов, дальнейшее изучение которых поможет существенно продвинуться в понимании природы эндометриоза.

1.2 Клинические особенности эндометриоза

Для пациенток, страдающих эндометриозом, характерна крайне полиморфная клиническая картина заболевания и предъявляемые ими жалобы. На клинические симптомы оказывает влияние возраст больных, продолжительность заболевания, локализация эндометриозных очагов, объем поражения, а также психоэмоциональное состояние женщины, наличие сопутствующих генитальных и экстрагенитальных заболеваний [34].

Тем не менее, к числу основных симптомов наружного эндометриоза принято относить следующие:

- боль в области тазовых органов;

- дисменорея;
- диспареуния;
- бесплодие;
- нарушения менструального цикла.

Клиническая картина не ограничивается только вышеописанными жалобами. Существуют также так называемые «негинекологические» симптомы эндометриоза:

- дизурия;
- гематурия;
- ректальное кровотечение;
- дисхезия;
- хроническая усталость;
- боль в плече;
- боль в пояснице.

Ниже представлена частота встречаемости наиболее типичных симптомов у больных эндометриозом (табл. 5-7) [287].

Эндометриоз является наиболее частой причиной хронической тазовой боли. Согласно исследованиям (Gruppo italiano, 1994) у 45% женщин с тазовыми болями выявлены эндометриоидные гетеротопии. Боли в области таза зачастую носят циклический характер и усиливаются накануне и во время менструации. Надо сказать, что болевой синдром не всегда может ограничиваться малым тазом и иметь циклический характер. Нередко пациентки с эндометриозом могут предъявлять жалобы на боли в нижней части спины и даже в плече. При этом корреляция между размерами очага поражения, стажем болезни и клиническими проявлениями заболевания может вовсе отсутствовать [144, 257, 463].

Типичные симптомы заболевания включают в себя также дисменорею и глубокую диспареунию. Большое проспективное исследование на основе случай-контроль (Ballard K.D. и соавт., 2008) показало, что 25% женщин с эндометриозом предъявляли жалобы на дисменорею, 11% сообщали о наличии симптомов боли,

связанной с половым актом, у 2% имело место ректальное кровотечение или дисхезия, а 16% отмечали боли в тазовой области. В общей сложности 58% женщин с эндометриозом указывали на наличие болевого синдрома [202, 257].

Таблица 5 - Данные O'Connor (1987)

Симптомы	Частота, %
Дисменорея	32
Диспареуния	26
Боли в области таза	16
Бесплодие	9
Без симптомов	22

Таблица 6 - Данные С.М. MacLaverty, R.W. Shaw (1995)

Симптомы	Частота, %
Дисменорея	60-80
Боль в области таза	30-50
Бесплодие	30-40
Диспареуния	25-40
Нерегулярность менструаций	10-20
Циклическая дизурия/гематурия	1-2
Циклические кровотечения из прямой кишки	<1

Таблица 7 - Данные Е.А. Кудриной, А.И. Ищенко (1999)

Симптомы	Частота, %
Дисменорея	71,1
Тазовая боль	62,3
Бесплодие	60,3
Диспареуния	39,1
Меноррагия	33,9
Дисхезия	7

Нужно помнить, что эти симптомы могут быть также у женщин и без эндометриоза, однако встречаются в этой группе гораздо реже. Так, у пациенток с эндометриозом по сравнению с женщинами без данной патологии, в 10 раз чаще отмечаются симптомы дисменореи, в 2 раза чаще они сообщают о симптомах мочевых путей, в 7 раз чаще указывают на диспареунию, в 2 раза чаще предъявляют жалобы на ректальное кровотечение или дисхезию и в 13 раз чаще сообщают о боли в тазовой области [202, 302, 451, 463].

Трудность диагностики на самом деле заключается как в субъективном характере боли, так и ее оценке, а также в различном понимании допустимой степени боли у некоторых женщин. Этим можно объяснить нередко наблюдаемое в клинической практике несоответствие интенсивности болевого синдрома и степени распространения заболевания [34, 64, 112, 144, 199, 463].

Следующим основным симптомом эндометриоза является бесплодие. По разным оценкам, от 25 до 50% женщин с бесплодием страдают эндометриозом и около 30-50% женщин с эндометриозом сталкиваются с проблемой бесплодия [89, 358]. Механизмы, связывающие эндометриоз и бесплодие недостаточно изучены, а причинно-следственная связь до конца не установлена. Даже умеренный эндометриоз может влиять на фертильность. В ряде случаев заболевания, при наличии серьезных анатомических нарушений органов малого таза, бесплодие может быть связано с окклюзией труб, формированием спаечного процесса и снижением овариального резерва из-за эндометриоидных кист [257, 358].

Нарушение менструальной функции у больных эндометриозом проявляется длительными обильными и болезненными менструациями, приводящими к анемизации больной. Другим вариантом нарушения менструального цикла у пациенток с эндометриозом являются «мажущие» кровянистые выделения до и после окончания менструации [34].

Наконец, важную и малоизученную проблему составляет «бессимптомный» эндометриоз. По данным различных авторов его частота составляет 3-45% [260, 389]. До настоящего времени нет четкого понимания его течения, возможности

прогрессирования, а также того, стоит ли вообще считать его заболеванием и следует ли его лечить.

Таким образом, болевой синдром у пациенток с эндометриозом может приводить к формированию нарушений в психоэмоциональной сфере, таких как резкая смена настроения, эмоциональная лабильность, раздражительность и др., вплоть до развития истерии и депрессии. Все это вызывает снижение трудоспособности и вызывает стойкие психосексуальные расстройства [43].

1.2.1 Варианты клинического течения эндометриоза

Различают три основных варианта клинического течения эндометриоза [385]:

- эндометриоидные кисты, или овариальная эндометриома (OMA);
- поверхностный перитонеальный эндометриоз (SPE);
- глубокий эндометриоз (DIE).

По данным Л.В. Адамян и соавт. (2006) наиболее часто встречаются эндометриоидные поражения яичников (табл. 8) [3].

Таблица 8 - Частота различных локализаций эндометриоидных поражений по Л.В. Адамян с соавторами (2006)

Клинико-анатомический вариант	Частота встречаемости, %
Перитонеальный эндометриоз	8,7
Перитонеальный эндометриоз + Эндометриоз яичников	6,2
Эндометриоидные кисты яичников	64,0
Ретроцервикальный эндометриоз	13,7
Аденомиоз	7,4

В отечественной литературе принято различать термины «эндометриома» и «эндометриоидная киста» и считать их разными клинико-морфологическими

вариантами эндометриоза яичников. За рубежом большинство авторов придерживаются первого варианта названия, исходя из патогенеза этого заболевания – инвагинация эпителия с последующей метаплазией. По мнению В.П. Баскакова и соавт. (2002), эндометриома – это псевдокиста, представляющая собой полостное образование, заполненное массой бурого цвета, стенки которого выстланы цилиндрическим, или кубическим эпителием [13]. В цитогенной строме этого образования определяются эндометриоидные железы. В нашей стране больше приверженцев у термина «эндометриоидная киста яичника» [67].

Клинические проявления эндометриоза яичников отличаются большим разнообразием. Необходимо отметить, что возможно также бессимптомное течение заболевания [260].

Ведущая жалоба – боли различной степени выраженности, от ноющих до максимально интенсивных накануне и во время менструации. Резкие боли могут иметь место в случае микроперфорации эндометриоидной кисты, попадания ее содержимого в брюшную полость и развитием «химического перитонита». Эти микроперфорации могут носить циклический характер и появляться в конце менструации, или сразу после ее окончания. Проявляются резкой, приступообразной болью внизу живота, зачастую сопровождающейся тошнотой, рвотой, в редких случаях, потерей сознания. Появляются симптомы раздражения брюшины, что соответствует клинической картине «острого живота». Однако в случае микроперфорации эндометриоидной кисты данные симптомы в течение 1-2 суток спонтанно регрессируют. Может оставаться только тупая ноющая боль внизу живота и пояснично-крестцовой области. Кроме того, характерно увеличение размеров и болезненности образования в области придатков матки во время каждой менструации. При этом не установлено четкой зависимости выраженности клинических симптомов от размеров кист. Зачастую небольшие эндометриомы могут быть причиной сильных болей, а кисты больших размеров могут протекать вовсе бессимптомно [34, 64, 112, 385].

Возможны нарушения функции соседних органов – запоры, метеоризм, дизурические явления в случае формирования спаечного процесса малого таза, а

также явления дисменореи и нарушения менструального цикла по типу метро- и меноррагии [302, 389].

Поверхностный перитонеальный эндометриоз, как правило, не сопровождается выраженными клиническими проявлениями и выявляется случайно во время лапароскопии у пациенток с бесплодием [67].

У каждой третьей пациентки жалобы могут отсутствовать вовсе. В остальных случаях, общепризнанными симптомами перитонеального эндометриоза являются боли в нижних отделах живота и пояснице различной интенсивности, диспареуния и нарушения менструального цикла [34].

Разрастания при ретроцервикальном эндометриозе локализованы в ретровагинальной клетчатке в области перешейка и задней поверхности шейки матки до уровня крестцово-маточных связок [34]. Жалобы больных обусловлены близостью прямой кишки, крестцово-маточных связок, а также тазового нервного сплетения. Характерный симптом – это постоянные тупые боли внизу живота, в крестце, возможно, с иррадиацией в прямую кишку, поясницу, верхние отделы живота, усиливающиеся в перименструальный период, и диспареуния [64, 67].

Для глубокой инфильтративной формы характерны резкие боли с иррадиацией во влагалище, прямую кишку, промежность, наружные половые органы и бедро [67, 302].

Интенсивность болей значительно усиливается при половом акте и акте дефекации. В 20% случаев имеет место прогрессирующая дисменорея. При облитерации прямокишечно-маточного пространства и прорастания эндометриоза в стенку прямой кишки из нее могут появляться кровянистые выделения, носящие циклический характер, а также симптомы частичной кишечной непроходимости [64].

Таким образом, для генитального эндометриоза свойственна крайне полиморфная клиническая картина. Наиболее характерными симптомами являются боли в области таза и бесплодие. При этом необходимо отметить, что в ряде случаев жалобы могут отсутствовать вовсе, а выраженность симптомов

заболевания не связана с локализацией эндометриоидных поражений и вариантом клинического течения.

1.3 Боль и эндометриоз

Как уже описывалось выше, болевой синдром является одним из основных проявлений эндометриоза. В его структуру входят тазовые боли, дисменорея, диспареуния, а также «негинекологические» симптомы – цисталгия, дизурия, дисхезия и поясничные боли.

Тот факт, что эндометриоз встречается у 50% женщин с тяжелой дисменореей и у 75% пациенток с хроническими болями в области таза указывает на связь болевого синдрома с наличием эндометриоидных поражений [64].

Наличие боли можно отнести к одному из основных симптомов эндометриоза. Она может быть циклической (в случае с дисменореей) и/или постоянной, усиливающейся при коитусе, иррадиирующей в крестец, промежность, либо прямую кишку [64, 302].

Хроническая тазовая боль – это состояние, связанное с наличием постоянных болей внизу живота и поясницы в течение шести месяцев, и приводящее к функциональной недееспособности, или требующее медикаментозного и/или хирургического лечения [77].

В соответствии с данными Международной ассоциации хронической тазовой боли выделяют шесть облигатных признаков, свойственных этому состоянию [104]:

- 1) длительность болевого синдрома ≥ 6 мес;
- 2) низкая эффективность терапии;
- 3) несоответствие выраженности боли по ощущениям пациента выраженности повреждения ткани;
- 4) наличие признаков депрессивного расстройства;
- 5) прогрессирующее ограничение физической активности;
- 6) наличие поведенческих расстройств.

Ощущение боли является сложным психофизиологическим феноменом, включающим периферические и центральные механизмы [63, 468].

Одной из наиболее частых причин возникновения хронической тазовой боли является эндометриоз, составляя 20-25% в структуре этой патологии [133].

Причины развития болевого синдрома при эндометриозе до конца не ясны [22, 323, 383]. Тем не менее, к числу основных из них принято относить следующие [34, 43, 73]:

- воспалительная реакция брюшины с выбросом медиаторов боли (гистамин, кинин и простагландины), возникающая в ответ на инвазию эндометриоидных имплантов;
- раздражение нервных окончаний, связанное с инфильтративным типом роста гетеротопий в пораженных тканях;
- «химический перитонит» при нарушении целостности эндометриомы;
- рубцово-спаечные изменения органов малого таза, приводящие к деформации и натяжению тканей;
- вовлечение в спаечный процесс кишечника с возникновением коликообразных спастических болей, диспареунии и болей при дефекации;
- нарушение структуры нервных волокон и развитие собственной иннервации эндометриоидных гетеротопий.

Тем не менее, происхождение боли при эндометриозе нельзя объяснить только развитием спаечного процесса, или попаданием частиц эндометрия и крови на тазовую брюшину [64].

Комплекс нарушений на тканевом уровне также вносит существенный вклад в формирование болевого синдрома при эндометриозе. В частности, цитокины вместе с макрофагами способствуют увеличению продукции простагландинов, а эстрогены поддерживают этот процесс, увеличивая активность циклооксигеназы 2 [443]. Кроме того, эстрогены сами могут участвовать в формировании боли при эндометриозе за счет создания висцеро-висцеральной перекрестной сенситизации через собственные рецепторы в

нейронах ганглиев дорсального рога и вовлечение органов малого таза в патогенез хронического болевого синдрома [203]. Развивающийся при участии эстрогенов дисбаланс ноцицептивной и антиноцицептивной системы может приводить уже к центральной сенситизации [64].

Учитывая субъективный характер боли, врачи сталкиваются с определенными трудностями в оценке болевого синдрома ввиду различного порога болевой чувствительности у пациенток с эндометриозом [34, 64, 463].

Для объективизации этих данных исследователи предлагают различные системы, опросники и шкалы. Так, С.М. MacLavery и R.W. Shaw (1995) разработали свою балльную систему оценки интенсивности болей (табл. 9) [43, 144].

Таблица 9 - Система оценки интенсивности болей (по С.М. MacLavery, R.W. Shaw, 1995)

Причина боли	Интенсивность	Баллы
1	2	3
Боль в области таза, не связанная с половым актом или менструацией	Нет	0
	Слабая – временами ощущения дискомфорта или боли перед менструацией	1
	Умеренная – заметный дискомфорт в течение большей части менструального цикла	2
	Сильная – в течение всего менструального цикла; больные вынуждены применять анальгетики	3
Дисменорея	Нет	0
	Слабая – с некоторым нарушением трудоспособности	1
	Умеренная – заставляет больную оставаться в постели несколько часов в день, нарушение	2
	Сильная – заставляет больную оставаться в постели целый день или несколько дней	3

1	2	3
Диспареуния	Нет	0
	Слабая – имеется, но выносима	1
	Умеренная – настолько сильная, что вынуждает прервать сношение	2
	Сильная – настолько интенсивная, что вынуждает избегать сношений	3

Интенсивность боли: 1-3 балла – слабая боль; 4-6 баллов – умеренная; 7-9 баллов – сильная [3].

Боль – это эмоциональная и физическая оценка неприятных ощущений, которые связаны с действительным или возможным повреждением ткани [3]. При ее оценке полагаются на субъективные ощущения пациентов.

Также для характеристики тяжести/интенсивности боли можно применять визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) – Visual Analogue Scale (VAS) [312]. Этот метод субъективной оценки боли заключается в том, что пациентку просят отметить на градуированной линии длиной 10 см точку, которая соответствует степени выраженности боли. Левая граница линии соответствует определению «боли нет», правая – «нестерпимая боль». Каждый сантиметр шкалы соответствует одному баллу. ВАШ является достаточно чувствительным методом для количественной оценки боли. Недостатком является ее одномерность, то есть по этой шкале больная отмечает лишь интенсивность боли. Эмоциональная составляющая болевого синдрома вносит существенные погрешности в показатель ВАШ [144].

Боль является сложным многомерным чувством, в котором отражена не только ее интенсивность, но и другие составляющие (сенсорная и эмоциональная). Для этой цели в 70-ых годах прошлого века Р. Мелзак разработал Мак-Гилловский болевой опросник («McGill Pain Questionnaire»), в котором все слова (дескрипторы), описывающие качественные особенности боли, разделены

на 20 подклассов [362].

Этот опросник дает возможность получить динамическую характеристику интенсивности боли, ее сенсорный и эмоциональный компоненты, что может быть использовано в дифференциальной диагностике заболеваний [144].

МАК-ГИЛЛОВСКИЙ БОЛЕВОЙ ОПРОСНИК

Прочитайте, пожалуйста, все слова-определения и отметьте только те из них, которые наиболее точно характеризуют Вашу боль. Можно отметить только по одному слову в любом из 20 столбцов (строк), но не обязательно в каждом столбце (строке).

Какими словами Вы можете описать свою боль? (сенсорная шкала)

(1) 1. пульсирующая, 2. схватывающая, 3. дергающая, 4. стягивающая, 5. колотящая, 6. долбящая.

(2) подобна: 1. электрическому разряду, 2. удару тока, 3. выстрелу.

(3) 1. колющая, 2. впивающаяся, 3. буравящая, 4. сверлящая, 5. пробивающая.

(4) 1. острая, 2. режущая, 3. полосующая.

(5) 1. давящая, 2. сжимающая, 3. щемящая, 4. стискивающая, 5. раздавливающая.

(6) 1. тянущая, 2. выкручивающая, 3. вырывающая.

(7) 1. горячая, 2. жгучая, 3. ошпаривающая, 4. палящая.

(8) 1. зудящая, 2. щиплющая, 3. разъедающая, 4. жалящая.

(9) 1. тупая, 2. ноющая, 3. мозжащая, 4. ломящая, 5. раскалывающая.

(10) 1. распирающая, 2. растягивающая, 3. раздирающая, 4. разрывающая.

(11) 1. разлитая, 2. распространяющаяся, 3. проникающая, 4. пронизывающая.

(12) 1. царапающая, 2. саднящая, 3. дерущая, 4. пилящая, 5. грызущая.

(13) 1. немая, 2. сводящая, 3. леденящая.

Какое чувство вызывает боль, какое воздействие оказывает на психику? (аффективная шкала)

(14) 1. утомляет, 2. изматывает.

(15) вызывает чувство: 1. тошноты, 2. удушья.

(16) вызывает чувство: 1. тревоги, 2. страха, 3. ужаса.

(17) 1. угнетает, 2. раздражает, 3. злит, 4. приводит в ярость, 5. приводит в отчаяние.

(18) 1. обессиливает, 2. ослепляет.

(19) 1. боль-помеха, 2. боль-досада, 3. боль-страдание, 4. боль-мучение, 5. боль-пытка.

Как Вы оцениваете свою боль? (эвалюативная шкала)

(20) 1. слабая, 2. умеренная, 3. сильная, 4. сильнейшая, 5. невыносимая.

Таким образом, боли и их проявления (дисменорея, диспареуния и хроническая тазовая боль) являются основными симптомами эндометриоза. В основе их возникновения лежит комплекс разнообразных тканевых нарушений, ведущих к формированию воспалительной реакции, рубцово-спаечных изменений и патологической иннервации. А учитывая субъективный характер болей, для объективизации данных, целесообразно прибегать к помощи специально разработанных опросников, систем и шкал.

1.4 Эндометриоз и бесплодие

В структуре женского бесплодия частота эндометриоза составляет 25-50%, а у женщин, не имеющих проблем с зачатием, около 5% [14]. С другой стороны, установлено, что 30-40% пациенток с эндометриозом страдают бесплодием [67]. При наружном генитальном эндометриозе первичное бесплодие обнаруживается у 26-39% женщин, вторичное – у 12-25% [3, 67, 105]. Коэффициент фертильности (отношение числа рождений к численности женщин репродуктивного возраста) при эндометриозе составляет 0,02-0,10, а у здоровых женщин он равен 0,15-0,20 [14, 105]. Наиболее достоверные сведения о связи эндометриоза и бесплодия взяты из сравнительных исследований по результативности внутриматочных инсеминаций у пациенток с данным заболеванием и без него. Так, вероятность наступления беременности, рассчитанная на цикл, составила 3,6% по сравнению с 12% у женщин контрольной группы [14, 152]. Проведенные исследования показали снижение эффективности ЭКО (экстракорпоральное оплодотворение) у больных с III-IV степенью распространения эндометриоза по сравнению как с женщинами без данной патологии, так и с пациентками с I-II степенью заболевания. При этом необходимо отметить, что при процедуре ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в клетку (ИКСИ)) эндометриоз не приводит к снижению частоты наступления беременности, а при эндометриозах ее частота такая же, как и при

доброкачественных опухолях яичников [190, 319, 456].

Четкого понимания основной причины бесплодия при эндометриозе до настоящего времени нет. Принято считать, что эндометриоз далеко не всегда является непосредственной причиной бесплодия [67, 105]. Тем не менее, Л.В. Адамян и соавт. (2006) выделяют следующие группы факторов развития бесплодия, связанные с эндометриозом:

- механические;
- перитонеальные;
- иммунологические;
- эндокринные.

«Механический фактор», обусловленный развитием рубцово-спаечного процесса в области органов малого таза, приводит к нарушению их нормальной анатомии и функциональных взаимоотношений. Образование спаек может препятствовать выходу яйцеклетки, ее захвату фимбриями и дальнейшему транспорту в полость матки в связи с полной, или частичной непроходимостью маточных труб. Описаны снижение и дискоординация их сократительной активности при нормальной проходимости у пациенток с эндометриозом [3].

При развитии эндометриоза на яичниках описано их негативное влияние на овариальный резерв, частоту овуляции, способствовать нарушению качества ооцитов и эмбрионов [14, 152, 337].

Перитонеальный фактор следует рассматривать как причину так называемого «нарушения функции тазового дна». Известно, что количество перитонеальной жидкости у больных с эндометриозной болезнью значительно повышено [38, 347]. Помимо этого, выявлено нарушение ее состава. Так, у пациенток с эндометриозом отмечено изменение численности макрофагов, концентрации цитокинов, простагландинов, протеаз, фактора некроза опухоли и факторов роста. Эти особенности могут оказывать отрицательное влияние на овуляцию, качество ооцитов, сперматозоидов, эмбриона, имплантацию и функциональную активность маточных труб [14, 352, 436].

Необходимо отметить, что перитонеальные факторы часто сочетаются с

иммунологическими [67]. Повышенное содержание в перитонеальной жидкости простагландинов увеличивает риск развития бесплодия иммунной этиологии [73]. Концентрация IgG, IgA и содержание лимфоцитов в эндометрии у женщин с эндометриозом также повышаются, что может оказывать негативное влияние на процесс имплантации [14, 352]. Антиэндометриальные антитела могут препятствовать имплантации и раннему эмбриогенезу, а антиовариальные антитела – нарушать созревание фолликула и овуляцию [3]. Таким образом, локальные иммунологические нарушения в эндометрии могут быть отнесены к причинам, препятствующим нормальной имплантации эмбрионов. В последние годы было доказано негативное влияние эндометриоза на процессы оогенеза, причем степень этого влияния зависит от тяжести заболевания [57, 105, 249, 382].

Многие исследователи причину бесплодия при эндометриозе видят в нарушениях гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Высказано предположение, что у женщин с эндометриозом чаще выявляются ановуляция, недостаточность функции желтого тела, синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула, нарушение соотношения эстрогенных фракций в сторону повышения экскреции эстрогена и эстрадиола [23, 57, 105].

Последние три фактора составляют молекулярные механизмы негативного влияния на формирование ооцитов, оплодотворение, ранний эмбриогенез и имплантацию, приводя к так называемому «эндометриальному бесплодию» [144].

Особое место в генезе бесплодия при эндометриозе отводится прогестероно-резистентности, являющейся причиной неудач при имплантации [152]. Избыток железа у пациенток с эндометриозом (в перитонеальной жидкости, эндометриоидных очагах, брюшине, макрофагах) рассматривается как фактор, снижающий акросомальную реакцию и нарушающий фертильность. Кроме того, железо может играть важную роль в развитии воспалительной реакции при эндометриозе, а также вызывать нарушение транспорта спермы у пациенток с данным заболеванием [152, 326, 392, 402].

Необходимо отметить, что, вероятно, в патогенезе бесплодия при эндометриозе ведущая роль принадлежит не одному, а сочетанию нескольких из

вышеперечисленных факторов. Последние годы особое внимание исследователей уделено изучению генетических факторов риска развития бесплодия при эндометриозе. Показано, что в эндометрии женщин, страдающих эндометриозом, выявляются изменения экспрессии большого числа генов с нарушением синтеза соответствующих белковых продуктов [60, 274]. Эти процессы могут негативно влиять на адгезию зародыша, имплантацию, апоптотический ответ, прогестероновую рецепцию, неоангиогенез, ароматазную активность и синтез РНК [210, 216]. Дальнейшая работа в этом направлении, вероятно, позволит существенно продвинуться не только в понимании природы бесплодия при эндометриозе, но и прогнозировании рисков его развития и эффективном лечении.

1.5 Молекулярно-генетические аспекты эндометриоза

1.5.1 Система биотрансформации эстрогенов при генитальном эндометриозе

В патогенезе генитального эндометриоза особое место отводится нарушениям участвующих в метаболизме эстрогенов ферментативных систем, предрасполагающим к эстрогензависимой пролиферации тканей [81, 87].

Основное значение в обеспечении гормонального баланса играет окислительный катаболизм эстрогенов при участии группы ферментов суперсемейства цитохрома P450 (CYP). Цитохромы P450 – особые ферменты, составляющие основу монооксигеназной системы печени и обеспечивающие окисление большого числа ксенобиотиков. Они катализируют образование гидроксипроизводных стероидных гормонов, что приводит к образованию метаболитов эстрогенов, которые обладают большей, по сравнению с эстрогенами, пролиферативной активностью [30, 81]. К ферментам первой фазы метаболизма ксенобиотиков относятся изоформы CYP1A1 (цитохром P450 1A1) и CYP1A2 (цитохром P450 1A2). При их участии происходит образование гидроксиметаболитов эстрогенов 2-гидроксиэстрогена (2-OH-E1) и 2-

гидроксиэстрадиола (2-ОН-Е2), которые обладают низким сродством к эстрогеновым рецепторам (ERs) [65]. Во вторую фазу метаболизма гидроксиэстрогены при участии термостабильных сульфотрансфераз SULT1A1 и SULT1E1 подвергаются конъюгации с образованием биологически неактивных продуктов – сульфатов эстрогенов. Превращение эстрогенов в гидроксиметаболиты – важный этап регуляции пролиферации в эстроген-зависимых тканях и органах. Гидроксиметаболиты оказывают слабое эстрогенное действие, лишены пролиферативного эффекта и могут блокировать ERs, связываясь с ними [435, 462]. Известно, что SULT1A1 уменьшает ДНК-повреждающее действие катехолэстрогеновых метаболитов [437]. Сульфаты эстрогенов, образуемые при участии SULT1A1, биологически неактивны, поскольку теряют возможность для связи с ERs. При низкой активности этого фермента концентрации эстрогенов и катехолэстрогенов становится высокой, оказывая негативное влияние на гормоночувствительные органы-мишени женщин [435].

1.5.2 Иммунопатогенез эндометриоза

Этиология эндометриоза носит мультифакторный характер с увеличением вероятности проявления болезни в неблагоприятных условиях. В последние годы получено достаточно данных, подтверждающих ведущую роль дисфункции иммунной системы в возникновении эндометриоза [3].

Результаты многочисленных исследований диктуют необходимость рассматривать наружный генитальный эндометриоз как следствие нарушенного иммунного баланса, а именно активации В-лимфоцитарной системы при одновременном развитии Т-клеточного иммунодефицита [46, 68, 235, 340].

У пациенток с эндометриозом описано увеличение числа и функциональная недостаточность перитонеальных макрофагов [89]. Известно, что они распознают и лизируют поврежденные тканевые структуры и (что не исключено) эндометриальные клетки, попадающие в брюшную полость. Доказаны повышение

содержания макрофагов в эндометриоидных очагах и зависимость между тяжестью эндометриоза и реактивностью макрофагов перитонеальной жидкости [285].

Активированные макрофаги продуцируют фактор некроза опухоли α (TNF- α), IL-1 β , IL-6, IL-8. Кроме того, в перитонеальной жидкости у больных с эндометриозом отмечено повышение содержания VEGF, FGF, IGF-1 и TGF- β , стимулирующих ангиогенез [38, 272, 416, 424, 461].

Воспаление является ключевой характеристикой эндометриоидной ткани. Инфильтрация лейкоцитами свойственна всем формам заболевания, а проникновение их в очаг является необходимым условием возникновения эндометриоза. Развитие воспаления связано с повышенной выработкой простагландинов, металлопротеиназ, цитокинов, хемокинов. Иммунная система играет основную роль в регуляции таких процессов, как клеточная адгезия, миграция и выживание трансформированных клеток, без которых невозможно развитие эндометриоидных имплантов [38, 78, 322].

Таким образом, нарушения иммунного гомеостаза представляются весьма важными в аспекте понимания особенностей патогенеза генитального эндометриоза, возникновение и развитие которого тесно связаны с пролиферацией элементов гетеротопий и воспалением на брюшине малого таза.

1.5.3 Система цитокинов при генитальном эндометриозе

Система цитокинов – это универсальная, полиморфная регуляторная сеть медиаторов, обеспечивающих контроль за процессами пролиферации, созревания и функционирования клеток в различных системах организма [34, 96]. Именно поэтому цитокиновая регуляция имеет огромное значение как в норме, так при различных патологических процессах и состояниях [103].

Клетками-продуцентами цитокинов являются моноциты/макрофаги, гранулоциты, лимфоциты, тромбоциты, фибробласты, клетки сосудистого эндотелия, кератиноциты, стромальные клетки и др. [44, 49, 100, 126, 136].

Цитокины имеют ряд биохимических и функциональных свойств, отличающих их от гормонов и других регуляторных молекул [103].

Воздействуя на клетку, цитокины реализуют свои эффекты через специфические высокоаффинные рецепторы, вызывая стимуляцию или подавление активности ряда контролируемых ими генов [127].

Иммунорегуляторные цитокины, обладая плеiotропизмом с широким диапазоном функциональной активности, могут оказывать разнонаправленное действие, дублируя оказываемые эффекты по одним параметрам и конкурируя по другим [41]. Кроме того, многие цитокины проявляют свои регуляторные эффекты только в строго определенной дозе и в зависимости от комбинации с другими регуляторными факторами [41, 136].

Роль цитокинов в регуляции функций организма:

- регуляция эмбриогенеза;
- регуляция физиологических функций в норме;
- регуляция противоинфекционных, противовоспалительных и противоопухолевых реакций организма на местном и системном уровнях;
- регуляция регенерации органов и тканей.

На уровне целостного организма цитокины можно рассматривать как самостоятельную систему, которая участвует в поддержании гомеостаза, осуществляет связь и согласованность действий между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами и опосредует их вовлечение в организацию и регуляцию единой защитной реакции [103].

Цитокины играют важную роль в развитии реакций специфического иммунитета, прежде всего, связанных с регуляцией пролиферации и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов. Поскольку цитокины и их рецепторы синтезируются в ответ на стимуляцию клеток антигеном, то от уровня активности цитокиновой системы в целом зависит характер ответной реакции организма на физиологические и болезнетворные стимулы [47].

В группу провоспалительных цитокинов входят интерлейкины (IL-1, IL-2,

IL-6, IL-8, IL-12 β , IL-17, IL-18), интерфероны (IFN- α , IFN- β , IFN- γ), факторы некроза опухоли (TNF- α , TNF- β). Эти пептиды при эндометриозе синтезируются на ранней стадии воспалительного ответа и оказывают рецептор-зависимое действие на иммунокомпетентные клетки. Они запускают специфический иммунный ответ и обуславливают реализацию его эффекторной фазы. Альтернативную группу представляют противовоспалительные цитокины – интерлейкины IL-4, IL-10, IL-13 и трансформирующий фактор роста TGF- β [49, 126, 172].

Принято считать, что изменения соотношения про- и противовоспалительных цитокинов создают благоприятные условия для имплантации и разрастания жизнеспособных фрагментов эндометрия [111].

Основными клетками, синтезирующими и секретирующими иммунорегуляторные цитокины в организме, являются Т-лимфоциты-хелперы (Th), различающиеся по фенотипу и спектру продуцируемых ими маркерных цитокинов: Th0 (IL-2), Th1 (IL-2, IFN- γ , TNF- α и TNF- β) (клеточный иммунный ответ) и Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13) (гуморальный иммунный ответ).

Согласно современным представлениям, нарушение баланса Th1/Th2-цитокинов может иметь значение в иммунопатогенезе практически всех заболеваний – инфекционных и неинфекционных [48].

IL-1 – провоспалительный цитокин, вовлеченный в процессы овуляции и имплантации. Синтез его полипептидов (IL-1 α и IL-1 β) кодируется различными генами. Преобладающей формой IL-1 является IL-1 β [51]. Согласно литературным данным, содержание IL-1 β в крови у женщин с генитальным эндометриозом существенно выше, чем у здоровых женщин [37]. Кроме того, установлено повышение уровня IL-1 β в перитонеальной жидкости [46, 221]. С повышением уровня этого цитокина связывают активацию эндотелиальных клеток, нейтрофилов и повышенный синтез белков острой фазы [127]. Обнаружено его свойство определять ангиогенный фенотип эндометриальных клеток *in vitro* [321]. Имеются допущения о его участии в процессах имплантации эндометриальных клеток и стимуляции механизмов ангиогенеза при наружном генитальном

эндометриозе. Показано, что повышение уровня $IL-1\beta$ может способствовать имплантации эндометрия на брюшине, а его уровень коррелирует со стадией распространения эндометриоза [13, 19, 79, 152, 199].

$IL-2$ – ключевой цитокин клеточного иммунного ответа. Его продуцентами являются преимущественно $Th0$ - и $Th1$ -лимфоциты. Продукция этого цитокина является индуцибельной – ген *IL2* экспрессируется только после контакта $CD4^+$ Т-лимфоцитов с чужеродным антигеном в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости HLA (человеческий лейкоцитарный антиген) на поверхности антигенпрезентирующей клетки [49, 100, 304]. Основным биологический эффект $IL-2$ заключается в регуляции пролиферации чувствительных к нему Т-лимфоцитов. $IL-2$ является митогенным фактором для $CD8^+$ цитотоксических Т-лимфоцитов, стимулирует их литические и апоптоз-индуцирующие функции. После первичного иммунного ответа $IL-2$ опосредует формирование Т-клеток памяти. Другим эффектом $IL-2$ является активация $CD4^+$ Т-лимфоцитов и образование клонов $Th1$. После получения активирующего сигнала в $Th1$ -лимфоцитах начинают экспрессироваться гены *IL2*, *IFNG* и др. Оказывая действие на $Th1$ - и $Th2$ -лимфоциты, $IL-2$ смещает баланс $Th1/Th2$ в сторону активации клеточного звена иммунитета [316]. Угнетение синтеза $IL-2$ ведет к снижению количественных и качественных показателей клеточного иммунного ответа, своего рода иммунодепрессии, что способствует пролиферации эндометриоидных гетеротопий [43, 384]. Данные о роли $IL-2$ в патогенезе эндометриоза достаточно противоречивы. Отмечено его повышение в перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом. При этом, по одним данным, количество растворимых рецепторных молекул к $IL-2$ у пациенток с эндометриозом не отличается от здоровых женщин, по другим – экспрессия цитокина и его рецепторов в эндометриоидных гетеротопиях снижена [338, 445].

$IL-4$ (гликопротеин с молекулярной массой 19-22 кДа) вырабатывается $Th2$ -лимфоцитами и тучными клетками, однако его могут секретировать в ограниченном количестве также базофилы, В-лимфоциты и стромальные клетки костного мозга [44, 126]. $IL-4$ определяет развитие гуморального иммунитета

[332]. Он является ростовым фактором для В-лимфоцитов, способствует их созреванию в плазматические клетки, усиливает выработку ими иммуноглобулинов, в частности IgE и IgG, опосредующих дегрануляцию тучных клеток серозных оболочек. Также IL-4 стимулирует апоптоз онкотрансформированных клеток и предотвращает опухолевый рост посредством подавления активации протоонкогенов и экспрессии онкогенов, блокады пролиферации и усиления экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости HLA на опухолевых клетках, активации натуральных киллеров и лимфокин-активированных киллеров [44, 138].

Наиболее значимый эффект IL-4 оказывает на регуляцию образования провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 β , TNF- α) путем ограничения их синтеза моноцитами/макрофагами. Кроме того, он подавляет образование фагоцитами эйкозаноидов, метаболитов кислорода и азота [138, 327].

IL-6 – многофункциональный цитокин гуморального иммунного ответа, регулирует реакции острой фазы и гемопоэза. Образуется активированными моноцитами/макрофагами, Т-клетками, эндотелиоцитами, фибробластами, а также рядом клеток, не относящихся к иммунцитам. Основное действие IL-6 (равно как и IL-4) связано с его участием в созревании В-лимфоцитов в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины [138].

При эндометриозе в перитонеальной жидкости его содержание повышается. Также профицит IL-6 обнаруживается в эндометриоидных гетеротопиях при тяжелых формах наружного генитального эндометриоза [157, 391]. Следует отметить, что повышенный уровень IL-6 оказывает эмбрио- и сперматотоксический эффекты, вызывает нарушение имплантации [247, 349, 363]. Повышение уровня IL-6 при эндометриозе приводит к активации ангиогенеза, а также активации продукции TNF- α , который усиливает адгезию стромальных клеток эндометриоидных гетеротопий на мезотелий и инициирует имплантацию попавших в брюшную полость элементов эндометрия [120].

IL-10 относится к противовоспалительным регуляторным цитокинам, является естественным антагонистом IL-12 β и IFN- γ , способствует смещению

баланса иммунного ответа в сторону Th2-пути [49]. IL-10 ингибирует продукцию макрофагами и «наивными» Т-хелперами цитокинов, активирующих НК-клетки и Th1, в частности IL-12, IFN- γ и TNF- α [174, 359] и, напротив, стимулирует секрецию иммуноглобулинов образующимися из В-лимфоцитов плазматическими клетками [329]. Таким образом, IL-10 рассматривают как общий Т-супрессорный цитокин [406].

Описано статистически значимое повышение уровня IL-10 в перитонеальной жидкости при эндометриозе [330]. При эндометриозе повышенная продукция IL-10 вызывает снижение антигенспецифического иммунного ответа, оказывает супрессорное действие на макрофаги, хотя его механизм изучен недостаточно [3, 445].

IL-12 β – регулятор индуктивной фазы иммунного ответа. Он опосредует проведение внутрь Th0-лимфоцита сигнала, программирующего их созревание в Th1-клетки. Основными клетками-продуцентами IL-12 β являются макрофаги и дендритные клетки, выполняющие антигенпрезентирующие функции [44].

TNF- α – белок молекулярной массой 17 кДа, основной представитель суперсемейства TNF и один из главных провоспалительных цитокинов [301]. Продуцируется моноцитами/макрофагами, нейтрофилами и тучными клетками [333]. TNF- α стимулирует адгезию гранулоцитов к эндотелию и их эмиграцию к очагу воспаления из сосудистого русла, усиливает фагоцитоз и продукцию фагоцитами супероксидных анион-радикалов, экспрессию рецепторов к компонентам системы комплемента. Также он стимулирует экспрессию апоптозных Fas-рецепторов и субъединиц тримерного рецептора к IL-2 на Т-лимфоцитах, экспрессию молекул гистосовместимости класса II HLA-DR на макрофагах [93]. Под действием TNF- α ускоряется пролиферация Т-клеток, а также увеличивается IL-2-зависимый синтез ими IFN- γ . На макрофаги TNF- α действует как аутокринный и паракринный медиатор, повышает их способность разрушать микроорганизмы. Также TNF- α служит хемоаттрактантным фактором для макрофагов, стимулирует продукцию провоспалительного IL-1 β , простагландина E₂ и колониестимулирующего фактора гранулоцитов и

макрофагов (GM-CSF) [39].

Локальная продукция TNF- α приводит к активной эмиграции иммунных клеток, стимуляции всех стадий фагоцитоза, продукции провоспалительных цитокинов, экспрессии молекул HLA I/II, сдвигу иммунного баланса в направлении Th1. Системное высвобождение TNF- α , по аналогии с IL-1 β , вызывает лихорадку, значительную потерю массы тела, снижение артериального давления и шок. Это происходит при гиперактивации toll-рецепторов. Наибольший интерес TNF- α вызывает как фактор инициации процессов программируемой гибели клеток – апоптоза [38, 129, 301].

Содержание TNF- α в перитонеальной жидкости и крови при эндометриозе повышается [73]. Также исследователями отмечена корреляция между его уровнем и стадией распространения заболевания. Увеличение продукции TNF- α при эндометриозе связывают с развитием бесплодия, поскольку он оказывает влияние на развитие, подвижность и функции сперматозоидов [295, 349].

Доказанной в иммунопатогенезе эндометриоза считается также роль IFN- γ [254, 278]. IFN- γ секретируется CD4⁺ Т-лимфоцитами (Th0 и Th1), CD8⁺ Т-лимфоцитами и активированными NK-клетками и оказывает многообразные биологические эффекты [50, 128].

IFN- γ является индуктором макрофагов, в результате чего возрастает их фагоцитарная и микробицидная активность, усиливаются процессы биосинтеза мембранных медиаторов, оксида азота и радикалов кислорода, проявляется антигенпрезентирующая функция, а также их способность секретировать белки, относящиеся к компонентам системы комплемента и цитокины. Кроме этого, IFN- γ активирует NK-клетки, в результате чего усиливаются реакции, связанные с цитолизом клеток-мишеней. Также он повышает экспрессию рецепторных молекул HLA классов I (различных клетках) и II (на иммунocyтах), участвующих в презентации антигенных детерминант Т-лимфоцитам [47].

TGF (трансформирующий фактор роста) β – плеiotропный и мультифункциональный цитокин [126]. Проявляет абсолютно разные биологические эффекты и играет важную роль в миграции, пролиферации и

дифференцировке мезенхимальных клеток в процессе эмбриогенеза, заживлении и восстановлении структуры тканей [416]. Его продуцируют фибробласты, остеокласты, остеобласты, хондроциты, тромбоциты, активированные Т-лимфоциты, моноциты/макрофаги [41, 49].

Этот противовоспалительный цитокин может стимулировать деление фибробластов и синтез коллагена, блокирует рост эпителиальных клеток, эндотелиоцитов и клеток-предшественниц гемопоэза, участвует в процессах тканеобразования, репарации и обладает иммуносупрессивным действием. Трансформирующая активность данного полипептида выражается в ингибировании роста различных типов клеток. TGF- β является основным медиатором формирования фиброза, ингибирует пролиферацию и функции цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов (подавляет синтез ими проапоптогенных перфоринов и гранзимов), Т-хелперов типов 1 и 2 (препятствует индукции и реализации Т-клеточных реакций), макрофагов (супрессирует продукцию ими цитокинов и реактивных соединений азота и кислорода), естественных киллеров и лимфокин-активированных клеток. Также TGF- β угнетает секрецию иммуноглобулинов плазматическими клетками и синтез цитокинов Т-клетками [48, 49, 126, 416]. При эндометриозе показана повышенная экспрессия TGF- β фибробластами стромы эндометрия у пациенток с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами [168]. Имеются данные, указывающие на то, что избыточная секреция TGF- β при эндометриозе способствует миграции эндометриоидной стволовой клетки и ее имплантации в ткани [474].

Дальнейшее изучение роли цитокинов при генитальном эндометриозе позволит существенно расширить представления о механизмах развития этого заболевания. Дифференцированный подход к исследованию иммунной системы может открыть новые перспективы применения рекомбинантных цитокинов в комплексном лечении эндометриоза, а также помочь в осуществлении мониторинга эффективности проводимой терапии [111].

1.5.4 Система факторов ангиогенеза при генитальном эндометриозе

В норме ангиогенез протекает с умеренной интенсивностью при росте и развитии организма, а также в ходе регенерации поврежденных тканей. Кроме того, в норме формирование новых сосудов играет ключевую роль при созревании фолликула, образовании желтого тела и беременности [124]. Доказана роль ангиогенеза и ангиогенных факторов в развитии пролиферативных заболеваний женской половой сферы. Нарушение ангиогенеза – важное патогенетическое звено в развитии многих заболеваний, включая возникновение генитального эндометриоза. Развитию эндометриоза способствуют повышенная адгезивная, инвазивная способность клеток эндометрия и усиленный ангиогенез. Эти факторы являются важными для формирования эндометриоидных гетеротопий и приводят к развитию спаечного процесса [152, 367]. Показана роль некоторых иммунологических факторов в защите эндометриоидных клеток от апоптоза. Определено, что таким эффектом обладает VEGF, наряду с проангиогенным его действием [152, 243].

Из множества проангиогенных факторов, участвующих в физиологическом и патологическом ангиогенезе, VEGF является наиболее важным медиатором роста эндотелия сосудов. VEGF – семейство структурно близких между собой белков, которые, совместно с рецепторами (VEGFR) играют ведущую роль в развитии и регуляции деятельности кровеносных и лимфатических сосудов. VEGF подразделяют на VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, плацентарные факторы роста (PlGF 1 и PlGF 2) и их лиганды: VEGFR-1,-2, и -3 [139].

Ключевым регулятором ангиогенеза является VEGF-A. Являясь гликозилированным митогеном, он специфически воздействует на эндотелиальные клетки и обладает плеiotропными эффектами, в том числе опосредует повышение проницаемости стенки сосудов, индуцирует васкулогенез, ангиогенез и рост эндотелиальных клеток, ингибирует их апоптоз [34, 62]. Экспрессия этого протеина стимулируется как множеством проангиогенных

факторов (EGF, PDGF, FGF, IL-1 β), так и условиями окружающей клетку среды (давление и концентрация кислорода, pH). В условиях гипоксии вырабатывается HIF-1 (гипоксия-индуцированный фактор), который активирует экспрессию различных генов, отвечающих за выживание клеток в условиях пониженной оксигенации, в частности генов *VEGF* [313].

Связывание VEGF с рецепторами запускает рост, миграцию эндотелиальных клеток, их пролиферацию с образованием незрелых кровеносных сосудов. В дальнейшем этот ростовой фактор способствует выживанию эндотелиальных клеток, ингибируя апоптоз, что приводит к «созреванию» капилляров [124, 139].

Зрелые кровеносные сосуды, в свою очередь, более не нуждаются в дальнейшей стимуляции. Значение данного белка для формирования нормально функционирующей сосудистой системы столь велико, что повреждение даже одной аллели гена *VEGFA* приводит к внутриутробной гибели эмбриона. Кроме того, данные последних лет свидетельствуют в пользу того, что VEGF-A является не только главным стимулятором образования кровеносных, но и лимфатических сосудов [176, 238].

Ген *KDR* кодирует один из трех рецепторов VEGF – VEGFR-2, при связывании с которым VEGF проявляет свою активность, ориентированную на активацию пролиферации эндотелиоцитов, поддержание их жизнеспособности и миграции, трубчатого морфогенеза и прорастания сосудов. Активация эндотелиоцитов и образование новых кровеносных сосудов – строго регулируемые процессы; эндотелиоциты, утратившие способность к межклеточным и клеточно-матриксным взаимодействиям, погибают. Взаимодействие эндотелиоцитов с перицитами (клетки Руже – отростчатые клетки соединительной ткани) и гладкомышечными клетками осуществляется как за счет ростовых факторов, так и посредством ангиопоэтинов. Ангиопоэтин-1 высвобождается перицитами (входят в состав стенки микрососудов, в частности капилляров) и усиливает ангиогенез. Ангиопоэтин-2 связывается с тем же рецептором, что и ангиопоэтин-1, однако является его антагонистом, поскольку

под его влиянием происходит атрофия сосудов. По мнению ряда авторов, в основе патогенеза эндометриоза лежит дисбаланс между факторами, регулирующими процессы пролиферации клеток и ангиогенеза [24, 62, 90].

Процессы неоангиогенеза играют ключевую роль в патогенезе формирования и развития различных форм эндометриоза. Васкуляризация эндометриоидных гетеротопий является одним из наиболее важных факторов их инвазии в окружающую ткань. Особую значимость в этих процессах представляет VEGF, особенно VEGF-A. Изучение VEGF показало, что его экспрессия выражена в очагах эндометриоза и играет важную роль в развитии заболевания. Повышение локальной продукции эстрогенов коррелирует с увеличением экспрессии VEGF-A в эпителии железистых клеток и строме эндометрия и с усилением процессов неоваскуляризации вокруг эндометриоидных очагов. Кроме того, содержание VEGF-A повышается в перитонеальной жидкости у пациенток, страдающих эндометриозом. Также описана положительная корреляция между уровнем VEGF-A в перитонеальной жидкости и стадией распространения эндометриоза. Формирование новых кровеносных сосудов облегчает процесс имплантации эктопического эндометрия [73, 429, 473].

Особый интерес вызывают сведения о том, что, возможно, эндометриоз возникает из-за нарушения функции макрофагов, которые, обеспечивая повышенный синтез VEGF, могут делать его первичным фактором возникновения заболевания [153, 353, 431].

1.5.5 Структурные основы функционального полиморфизма генов

Среди актуальных проблем фундаментальной и практической медицины все большую значимость приобретают вопросы эффективной диагностики и персонифицированного прогноза возникновения заболевания на доклинической стадии, предсказания характера его течения, развития осложнений и вероятного исхода.

В ходе программы «Геном человека» выяснено, что у человека существует примерно 35000 генов, кодирующих соответствующие белки [88, 448]. Оказалось, что сходные гены разных людей не являются абсолютно одинаковыми, а их отличия на уровне последовательностей нуклеотидов между двумя индивидами составляют около 0,1% [97]. Наиболее частой причиной отличий в структуре одного гена (его аллелей) являются замены единичных нуклеотидов, или SNP (*single-nucleotide polymorphism*) по типу точечных мутаций. Реже встречаются изменения другого рода – различия по числу повторений одинаковых коротких участков в гене (тандемные повторы частей гена) и делеции отдельных нуклеотидов или небольших генных фрагментов [102].

Что касается SNP – это переменные участки ДНК. Полиморфными считаются только те из них, для которых частота встречаемости наименее распространенного варианта составляет более 1%. Учитывая наличие примерно 3,2 миллиарда оснований в геноме человека, у конкретного индивида могут обнаруживаться миллионы SNP. Их распределение неравномерное, однако в среднем один переменный нуклеотид приходится на тысячу оснований. Это означает, что гаплоидные геномы двух неродственных людей отличаются примерно тремя миллионами SNP [29, 100, 339].

Аллельный полиморфизм может касаться как кодирующих, так и некодирующих участков генов. Большая часть SNP в экзонах (кодирующих участках генов) элиминируется или в процессе репарации ДНК, или в результате естественного отбора. Это приводит к нарушениям структуры и изменениям количества синтезируемого белка. Поэтому полиморфизмы в экзонах встречаются достаточно редко, составляя 5% случаев всех обнаруживаемых точечных мутаций [96].

Большинство выявляемых SNP-замен чаще касаются концевых регуляторных участков генов, например, области промотора, или располагаются в интронах (некодирующих областях) и не отражаются на аминокислотной последовательности образующегося белка. Однако они могут влиять на скорость генной транскрипции, стабильность и сплайсинг матричной РНК, приводя, тем

самым, к увеличению или уменьшению биологической активности и количества (вплоть до полного отсутствия) синтезируемого пептида. Такие замены единичных нуклеотидов, ассоциированные с измененной продукцией белка, носят название «функционального аллельного полиморфизма гена» [93, 99, 102].

Функциональный полиморфизм генов обуславливает индивидуальные колебания продукции кодируемых ими белков, что влияет на развитие и исход различных заболеваний и иммунопатологических процессов. Обнаружение SNP свидетельствует не только о предрасположении индивида к болезни, но и позволяет прогнозировать риск его развития и подбирать адекватную терапию [103].

1.5.6 Функциональная значимость полиморфизма генов ферментов метаболизма эстрогенов

Как нормальный, так и эктопированный эндометрий являются эстроген-чувствительной тканью. Поэтому различные варианты генов, участвующие в биосинтезе, деградации и рецепции эстрогенов, могут являться факторами риска развития генитального эндометриоза [16, 201].

Инактивация эстрогенов осуществляется ферментами I фазы метаболизма – цитохромами P450: CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, которые окисляют эстрогены непосредственно в тканях-мишенях до катехолэстрогенов [6, 205]. Дальнейшая деградация катехолэстрогенов протекает с участием ферментов II фазы метаболизма – катехол-O-метилтрансферазы (COMT), глутатион-S-трансферазы (GST) и сульфотрансферазы (SULT) с образованием неактивных и немутагенных продуктов [6, 240].

Изменение количества или активности ферментов метаболизма и синтеза эстрогенов может нарушать внутритканевый гормональный гомеостаз и лежать в основе развития многих гормоночувствительных заболеваний. К этому приводит повышение концентрации эстрогенов, особенно эстрадиола, наряду с накоплением метаболитов 2-, 4- и 16-гидроксиэстрогенов, обладающих

пролиферативным эффектом. В основе нарушения баланса в системах синтеза и метаболизма эстрогенов может лежать структурный полиморфизм генов ферментов, осуществляющих эти реакции [82].

Выявлены ассоциации полиморфных вариантов генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *SULT1A1* и *SULT1E1* с различными гормонозависимыми опухолями женской половой сферы, что может быть использовано в формировании групп риска развития данных патологий [115].

Гены *CYP1A1*, *CYP1A2* катализируют образование 2-гидроксиэстрона – метаболита, обладающего слабым эстрогенным действием и лишенным пролиферативного эффекта [81, 91].

Известно, что *CYP1A1* окисляет эстрогены преимущественно с образованием 4-ОН-метаболитов [6, 368]. Полиморфизм *rs1048943 (A-4889G)* в 7 экзоне гена *CYP1A1* приводит к замене ile462Val в гемсвязывающем домене фермента, что опосредует повышение его индуцибельности и активности. Это может приводить к увеличению образования продуктов окисления эстрогенов – 4-гидроксиэстрогенов. Также возможно образование 16 α -гидроксиэстрогенов, которые обладают свойствами эстрогенов, высокой биодоступностью и являются сильнейшими агонистами *ER* [82].

Другой фермент, участвующий в окислении эстрогенов, *CYP1A2*, проявляет в основном 2-гидроксиэстрогенмонооксигеназную активность. Наиболее значимой является однонуклеотидная замена цитозина на аденин в позиции -734, которая вызывает изменения уровня продукции *CYP1A2* и снижение его активности. Это может приводить к увеличению фонового уровня эстрогенов вследствие медленной скорости их окисления до неактивных продуктов метаболизма и вызывать состояние гиперэстрогении. Увеличение концентрации эстрогенов, в свою очередь, является фактором риска гормонозависимых заболеваний [81, 91].

Изучение роли полиморфизма генов ферментов метаболизма эстрогенов в развитии эндометриоза привлекло внимание ряда авторов. Исследования, которые были проведены среди женщин в Австрии, Индии, Китае, Японии и Тайване не

обнаружили никакой ассоциации между известными полиморфизмами гена *CYP1A1* и эндометриозом [213, 292, 440, 444]. В то же время, есть сообщения, что полиморфизм *A-4889G* гена *CYP1A1* связан с развитием эндометриоза у китайских женщин [178, 280].

Во II фазу метаболизма ксенобиотиков *SULT1A1* катализирует реакции превращения эстрогенов в неактивные сульфометаболиты, которые теряют возможность для связывания с эстрогеновыми рецепторами [166]. Показано, что полиморфизм *G-638A* гена *SULT1A1* ассоциирован со снижением активности данного фермента. Это способствует избыточной концентрации эстрогенов и катехолэстрогенов, и, как следствие, повышению риска новообразований и негативного влияния на гормоночувствительные клетки женских половых органов [6, 81, 91].

Ген *SULT1E1* находится в хромосоме 4 (4q13.2), имеет 8 экзонов и длину 20 kb, кодирует синтез белка, состоящего из 294 аминокислот, молекулярной массой 35 кДа. Данные об экспрессии генов *SULT* 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 [232, 234, 268]. В то же время Н. Dassen и соавт. (2007) обнаружили более высокий уровень экспрессии мРНК в эктопическом эндометрии при глубоких инфильтративных формах эндометриоза [262]. Тем не менее, в настоящее время признается, что профиль экспрессии генов факторов метаболизма эстрогенов в эктопическом эндометрии может быть использован в качестве биомаркеров эндометриоза [283, 413].

1.5.7 Связь аллельного полиморфизма генов цитокинов с развитием эндометриоза

В состав полиморфной генетической системы организма входят в том числе и гены цитокинов, контролирующие иммунный ответ. Мутации в них способны

приводить к существенным сдвигам в иммунитете и встречаются не часто, что может свидетельствовать о важнейшей роли цитокинов в обеспечении защитных реакций [103]. Разнообразие их генов лежит в основе предрасположенности или невосприимчивости организма к разнообразным заболеваниям, прежде всего, патогенетически связанным с дисфункцией иммунной системы [86].

Заслуживает внимания исследование ассоциаций аллельных вариантов генов цитокинов с рядом заболеваний человека и определение их иммуногенетических маркеров. Более информативным является изучение комбинаций генотипов цитокинов, поскольку они могут служить факторами, предрасполагающими не только к развитию того или иного заболевания, но и влиять на варианты его клинических проявлений. В то же время определение отдельного полиморфизма гена какого-либо цитокина в связи с индивидуальной предрасположенностью к заболеванию может быть нецелесообразным [29, 75].

Полиморфизм генов, белковые продукты которых обеспечивают иммунологическую защиту, может определять степень предрасположенности, или резистентности к развитию эндометриоза.

Цитокином, который может принимать активное участие в патогенезе эндометриоза является IL-1 β . Ген *IL1B* располагается в регионе 2q13-q21 2-ой хромосомы, содержит 22 экзона и 9 интронов. Экзон включает в себя 20 альтернативных, а интрон – 9 альтернативных вариантов. Ген содержит нетранслируемые области на 3' и 5' концах. В регуляторной области гена *IL1B* содержится последовательность ТАТА-бок, богатая аденином и тиминном, которая характерна для многих индуцибельных белков [Громова А.Ю., 2005]. Для высокопродуцирующего варианта гена *IL1B* выявлены полиморфизмы *C-511T* и *T-31C*. У лиц с наличием данных полиморфизмом продукция IL-1 β в 2-3 раза превышает норму, что приводит к активации воспалительных реакций [211].

Ген *IL2* локализован в регионе 4 хромосомы (q24-q26) и состоит из 6684 пар нуклеотидов, включая 5' и 3' последовательности. Контроль транскрипции гена *IL2* связан с определенными зонами в 5' области, где расположены участки связывания энхансеров транскрипции NFAT-1, NF- κ B, AP-1 [49, 98].

Полиморфизм гена этого интерлейкина определяется двумя точечными мутациями в положениях -330 и $+166$ относительно стартовой точки транскрипции. Замена тимина на гуанин в положении $T-330G$ промоторного региона ассоциирована со снижением способности активированных клеток к продукции IL-2. SNP в регионе $+166$, напротив, не влияет на аминокислотную последовательность (молчащая мутация) [56, 86].

Определенный интерес представляют данные по исследованию аллельного полиморфизма гена *IL4*. Ген *IL4* располагается в q23-q31 регионе 5 хромосомы и состоит из 9900 п.н. Кодированная последовательность этого гена высоко консервативна [40, 56]. Описан полиморфизм гена *IL4*, связанный с наличием tandemных повторов в пределах второго и третьего интронов [80]. Выявлено несколько полиморфизмов в промоторной области гена: *C-590T*, *C-285T*, *A-81G*. Наиболее изученный из них – полиморфизм *C-590T*. Он определяет повышенную активность промотора и, соответственно, увеличенную экспрессию и продукцию IL-4 [56, 106]. Было установлено, что при наличии аллеля *C* гена *IL4* риск развития эндометриоза возрастает в 3 раза, при этом частота носительства аллеля *C* по гену *IL4* достоверно выше у больных генитальным эндометриозом тяжелой степени [153].

Ген *IL6* располагается в регионе 7p15-21 седьмой хромосомы. Наиболее хорошо изучен полиморфизм *G-174C* промоторной области гена. Он приводит к функциональным изменениям, которые затрагивают транскрипцию гена и продукцию IL-6. Частота встречаемости мутантного варианта гена 18-23% [56]. Показано, что при носительстве *-174C* уровень продукции IL-6 понижен, что приводит к нарушению элиминации инфекционных агентов. При этом аллель *-174G*, напротив, ассоциирован с высоким содержанием IL-6 в плазме крови [49, 449]. Доказана связь полиморфизма *174 G/C* гена *IL6* с развитием эндометриоидных кист [171].

Не меньший интерес вызывает изучение полиморфизма гена *IL10*. Ген *IL10* картирован на первой хромосоме (1q31-32) и содержит 4 экзона. Описаны шесть полиморфизмов этого гена в позициях -1082 , -819 , -652 , -592 , -127 , -41

относительно транскрипционного сайта [187, 328]. Эти полиморфизмы являются функциональными, поскольку расположены в промоторном регионе гена. Наличие аллеля *-1082A* и *-592A* гена *IL10* ассоциировано с увеличением продукции этого цитокина [86, 288].

У пациенток с эндометриозом было изучено распределение аллельных вариантов *C-592A* гена *IL10*. Полученные результаты свидетельствовали о наличии ассоциации полиморфизма *-592CC* гена *IL10* с этим заболеванием [181].

IL-12 представляет собой гетеродимер и включает субъединицы p40 и p35, при этом p40 является функциональной субъединицей. В позиции 1188 3'-нетранслируемого региона гена субъединицы p40 IL-12 (*IL12B*) обнаружен полиморфизм (*1188A/C*), ассоциированный со многими заболеваниями [286, 331]. Аллельный вариант гена *IL12B A/C* в позиции 1188 приводит к усилению продукции IL-12 [11, 162].

Ген *TNFA* локализуется в позиции 6p23-q12. Следует отметить, что ген *TNFA* расположен в том же локусе, где закодированы молекулы главного комплекса гистосовместимости первого (HLA-A, -B, -C) и второго (HLA-DP, -DQ, -DR) классов. Промоторная область гена *TNFA* включает 8 полиморфных участков с единичными нуклеотидными заменами: *C-1031T*, *A-863C*, *T-857C*, *A-575G*, *A-376G*, *A-308G*, *A-244G*, *A-238G*. Однако наиболее значимыми считаются однонуклеотидные замены гуанина на аденин в позициях *-308* и *-238*, которые вызывают изменения уровня продукции TNF- α . *308G/A* полиморфизм показывает корреляцию с увеличением экспрессии TNF α на 20-40% [15, 27, 56]. Носительство аллеля *-308A* гена *TNF* в гомо- или гетерозиготном состоянии повышает риск развития наружного генитального эндометриоза в 7,5 раз [151].

Не менее значимым в патогенезе генитального эндометриоза провоспалительным цитокином является IFN- γ , который кодируется геном *IFNG*, локализованным на хромосоме 12q24.1 и содержит 4 экзона и 3 интрона [314]. Полиморфный сайт *+874A/T* расположен в первом интроне гена *IFNG* и также относится к SNP-заменам [7]. Выявлено, что наличие аллеля *+874T* в гене *IFNG* ассоциируется с увеличением продукции кодируемого цитокина клетками

иммунной системы [110, 398].

Ген *TGFB* находится на хромосоме 19 (19q13) и имеет несколько полиморфизмов в нетранслируемой области и регионе промотора (-988, -800, -590). Обнаружено, что полиморфизм в позиции +915 опосредует замену аргинина на пролин в кодоне 25 и ассоциируется с повышением синтеза TGF- β [56].

Y.Y. Hsieh et al. [2005] пришли к выводу, что полиморфизм -509 C/T гена *TGFB1*, полиморфизм 881 T/C гена *IL2B* и полиморфизм -627 A/C гена *IL10* у женщин, проживающих на территории Тайваня, связан с развитием эндометриоза [393].

Накоплены достоверные сведения об ассоциации аллельных вариантов генов цитокинов и их рецепторов со многими патологическими состояниями, но они весьма неоднозначные [83, 180, 306]. Причиной противоречивости фактических данных ассоциативных исследований является этноспецифичность формирования подверженности мультифакторным заболеваниям, в том числе межэтнические отличия в распределении аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов, предрасполагающих к их возникновению [186, 395, 408].

1.5.8 Функциональная значимость полиморфизма генов факторов ангиогенеза

Данные по анализу полиморфизма *VEGFA* гена весьма весьма малочисленны и фрагментарны. Экспрессия гена находится под влиянием полиморфизмов 2578C/A (*rs699947*), 1154G/A (*rs1570360*), -634G/C (*rs2010963*) промоторной области *VEGFA*. Аллели -2578C, -1154G и -634C связаны с повышением экспрессии *VEGFA* [139].

Ген *VEGF* локализован на хромосоме 6p21.3 и состоит из восьми экзонов, формирующих семь изоформ – 121, 145, 148, 165, 183, 189 и 206, имеющих различные структурные варианты и образующих целое семейство белков. Ген имеет нетранслируемые области на 5' конце, а регуляция его транскрипции является довольно сложной. Описанные полиморфизмы в пределах

этой области приводят к различиям в экспрессии *VEGF* у разных людей и могут влиять на этиологию и патогенез разных патологических состояний, связанных с этим геном. Полиморфизм *VEGFA* в позиции +405 G/C (*rs2010963*), расположенной в пределах промоторной части гена, оказывает влияние на продукцию VEGF мононуклеарами. Было показано, что продукция VEGF связана с аллелем G, в частности гомозиготный по аллелю G генотип связан с высокой продукцией белка, а генотип CC, напротив, обуславливает его низкий синтез. Кроме того, полиморфизм +405G связан с более высокой активностью промотора, чем +405C, и, следовательно, более высокой экспрессией *VEGF* [305, 459, 470].

В ряде исследований получены противоречивые данные относительно связи SNP *VEGF* с развитием генитального эндометриоза. Так, F. Fang et al. (2015), A.B. Trovo de Marqui (2012) и Y.Z. Li et al. (2013) не нашли достоверных фактов, свидетельствующих о наличии рискованных генотипов, принимающих участие в патогенезе этого заболевания [446, 465, 472]. В то же время, работы других авторов четко указывают на связь генитального эндометриоза с полиморфизмом G-405C гена *VEGF* [185, 431, 459, 471].

В многочисленных работах у пациенток с эндометриозом было изучено распределение аллельных вариантов G-1154A гена *VEGF*. Merit Lamp et al. (2010) пришли к выводу, что данный полиморфизм не связан с развитием генитального эндометриоза у женщин Эстонии [287]. Другая группа авторов (Li Y.Z. et al., 2013), напротив, высказала предположение о протективном эффекте полиморфизма *rs1570360* (G>A) в этиологии эндометриоза [472]. Наконец, существуют данные, указывающие на ассоциацию полиморфизма -1154 G/A с развитием эндометриоза у китайских женщин [182].

KDR (VEGFR-2/Flk-1) – один из трех рецепторов VEGF, наряду с Flt-1 (VEGFR-1/Flt-1) и Flt-4 (VEGFR-3). Именно VEGFR-2 отводится наиболее важная роль в патогенезе эндометриоза. VEGFR-2 экспрессируется преимущественно эндотелиальными клетками сосудов. Однако существуют работы, подтверждающее его присутствие в других типах клеток – опухолевых, клетках гладких мышц, панкреатических β-клетках и остеобластах [305, 381].

Показано, что SNP *KDR* имеет важное значение, оказывая влияние на миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток [396]. Проводилось изучение ассоциации полиморфизма *T-604C* гена *KDR* (*rs6838752*) с такими заболеваниями, как самопроизвольный выкидыш, невынашивание беременности [183, 428]. В доступной литературе указаний на связь данного полиморфизма с развитием генитального эндометриоза не обнаружено.

Ангиопоэтин – секреторный гликопротеин, играющий комплексную роль в развитии новых сосудов. Известно две формы ангиопоэтина – ангиопоэтин-1 (Ang-1) и ангиопоэтин-2 (Ang-2). Они имеют функционально разное значение, но при этом оба являются лигандами для тирозинкиназных рецепторов эндотелиальных клеток Tie-2. Регуляция Tie-2 активности Ang-2 является комплексным процессом – ингибирование или активация рецептора в определенном типе клеток или при определенных условиях. 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, Ang-2 способствует ангиогенезу [442].

Во многих исследованиях показано повышение уровня Ang-2 в сыворотке крови и его экспрессии в эктопических очагах при генитальном эндометриозе [173, 269, 429]. Несмотря на это, данные по изучению ассоциации его полиморфизма с этим заболеванием представлены в современной литературе весьма скудно.

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования по изучению функционального полиморфизма генов факторов ангиогенеза и ассоциации их комбинаций с риском развития генитального эндометриоза.

1.6 Современное представление о лечении генитального эндометриоза

Трудности в лечении пациенток с эндометриозом, с которыми в современных условиях сталкивается врач обусловлены многими вопросами:

- Надо ли лечить эндометриоз?
- Цель лечения?
- От чего зависит выбор лечения?
- Эндометриоз и бесплодие – хирургия или вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ)?
- Как лечить эндометриоз – хирургия или медикаментозная терапия?
- Надо ли после операции назначать лечение?
- Как долго?

Независимо от клинической картины, лечение эндометриоза показано всем пациенткам, поскольку возможное прогрессирование процесса в течение года с момента постановки диагноза составляет около 75% [2]. Также было показано, что перитонеальный эндометриоз спустя год при повторной лапароскопии прогрессирует в 29-45%, остается без изменений в 33-42% и регрессирует лишь в 22-29% случаев [2].

Таким образом, выжидательная тактика в последующем может повлечь за собой более расширенный объем оперативного вмешательства. Кроме того, вопрос по лечению бесплодия при эндометриозе, нарушению функции смежных органов и качеству жизни пациентки без проведения своевременного лечения остается открытым.

Остановившись на выборе метода лечения необходимо ориентироваться на клинические проявления, локализацию и распространенность процесса, репродуктивные планы пациентки, ее возраст, состояние систем и внутренних органов, в том числе органов-мишеней (молочных желез, эндометрия, костной ткани), а также проводимого ранее хирургического лечения в анамнезе.

При этом нужно понимать, что окончательно излечить эндометриоз невозможно. Целью лечения эндометриоза в настоящее время является: облегчение и устранение боли, уменьшение объема эндометриоидных поражений, сохранение или восстановление фертильности, профилактика рецидивов и улучшение качества жизни пациентки [2, 144, 277, 405].

1.6.1 Хирургическое лечение эндометриоза

Эндометриоз принято считать «хирургическим» заболеванием. Хирургический подход к любому обнаруженному эндометриоидному поражению является золотым стандартом контроля симптомов при эндометриозе [308]. Поэтому первым этапом в его лечении был и остается хирургический метод. Здесь предпочтение отдается лапароскопическому доступу. Его цель – максимально возможное удаление эндометриоидных имплантов, разделение спаек и восстановление репродуктивной функции [3, 89, 293]. Ряд авторов считают возможным при полном удалении эндометриоидного очага (вылущивание эндометриомы, иссечение очагов на брюшине малого таза и связочного аппарата) рассматривать хирургическое лечение в качестве монотерапии [2, 13, 275].

Для снижения риска рецидива операция должна проводиться в первую фазу менструального цикла [144]. В лечении пациенток с бесплодием при эндометриозе допустимы как коагуляция эндометриоидных очагов, так и их иссечение. При этом необходимо отметить, что убедительных доказательств преимущества одного метода над другим в настоящее время нет. Ряд авторов все-таки придерживается первого метода, поскольку это позволяет снизить риски тяжелых послеоперационных осложнений [144, 350, 439]. В этой связи спорной является целесообразность хирургического лечения глубокого инфильтративного эндометриоза, поскольку эффект на фертильность, особенно перед процедурной ЭКО, до настоящего времени остается сомнительным [14, 439].

В то же время оправданным является применение именно оперативной лапароскопии при бесплодии и эндометриозе I-II стадии, так как эффективность ЭКО у этих пациенток выше по сравнению с теми, которым была выполнена только диагностическая лапароскопия [14, 350, 351, 439].

Целесообразно удаление эндометриоидных кист яичников диаметром более 3 см, поскольку оно дает возможность осуществить гистологическую верификацию и исключить злокачественные новообразования. В этой связи выполнение цистэктомии предпочтительнее дренирования и коагуляции. Важно

помнить об овариальном резерве и бережном воздействии на яичниковую ткань. Необходимо учитывать тот факт, что контролируемая стимуляция яичников в протоколе ЭКО не увеличивает риск рецидива эндометриоза. Поэтому спорным остается вопрос о необходимости удаления эндометриом менее 3 см в диаметре, особенно у пациенток, планирующих ЭКО и перенесших оперативное лечение в прошлом [14, 144, 336, 439].

Наконец, удаление очагов эндометриоза и разделение спаек является эффективным не только в восстановлении фертильности, но и лечении синдрома тазовых болей [144, 439].

Тем не менее, основным вопросом ведения пациенток в послеоперационном периоде остается проблема возникновения рецидивов. По данным различных исследователей, частота рецидивов эндометриоза с возобновлением симптомов после проведения хирургического лечения спустя пять лет составляет около 40-50% [116, 293]. Рецидив эндометриоидных кист в течение 2-5 лет с момента операции составляет 12-30%. Наконец, частота наступления беременности после хирургического лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, не превышает 25% [144, 169, 258].

В этой связи современная стратегия лечения эндометриоза предусматривает хирургическое лечение и медикаментозную терапию, или сочетание этих методов [2, 3, 275]. Этот постулат «требуется разработки плана долгосрочного ведения пациентки с целью максимального использования медикаментозного лечения и исключения повторных хирургических вмешательств» [116, 462].

1.6.2 Медикаментозное лечение эндометриоза

Медикаментозное лечение эндометриоза рекомендуется назначать сразу же после проведения оперативного вмешательства до начала очередной менструации. Его цель – приведение эутопического эндометрия в неактивное состояние на период времени, обеспечивающий ликвидацию, или уменьшение

нарушений иммунного дисбаланса, как основного механизма возникновения и развития эндометриоза [89].

Медикаментозная терапия эндометриоза не является специфической и направлена, в основном, на купирование основных симптомов заболевания. Выделяют патогенетическое лечение – купирование системных нарушений (дисгормональных, иммунных и воспалительных), и симптоматическое – купирование симптомов заболевания. Этиологическое лечение попросту отсутствует, так как до настоящего времени причина заболевания остается не ясной [144].

1.6.2.1 Гормономодулирующая терапия эндометриоза

Эндометриоз – гормонозависимое заболевание, в основе развития которого лежит состояние относительной или абсолютной гиперэстрогении в условиях дефицита прогестерона [2, 3, 229]. Гормональная терапия патогенетически направлена на угнетение функции яичников и снижение уровня эстрадиола в крови, что приводит к регрессу очагов эндометриоза [2, 116, 377]. Последние годы даже появился термин «гормономодулирующая» терапия, означающий модулирующее влияние на гормональные соотношения на системном и локальном уровне [2]. Целью гормональной терапии является адекватное подавление функции яичников, при котром уровень эстрадиола в крови не будет превышать 60 пг/мл, а степень и продолжительность лекарственного воздействия будет определять его эффективность [9].

При назначении гормономодулирующего лечения необходимо руководствоваться рядом положений [275, 399]. Так, наличие рецидива служит показанием к гормональной терапии в качестве альтернативы хирургического лечения при подтвержденном эндометриозе в прошлом. Исключение составляют эндометриоидные кисты более 4 см в диаметре и глубокий инфильтративный эндометриоз. Допустимо назначение эмпирической гормональной терапии при подозрении на наличие связи с эндометриозом легкой или умеренно тяжелой

тазовой боли. При эффективности лечения в течение трех месяцев, оно может быть продолжено без выполнения операции. Оптимальная продолжительность гормономодулирующего лечения эндометриоз-ассоциированной тазовой боли должна быть не менее шести месяцев. Следует воздержаться от назначения гормональной терапии перед оперативным вмешательством ввиду ее неэффективности. Послеоперационная гормональная терапия приводит к снижению числа рецидивов эндометриоза, а их частота напрямую зависит от продолжительности ее применения [64].

В лечении эндометриоза применяют следующие группы гормональных препаратов:

- а) комбинированные оральные контрацептивы (КОК) – содержат эстрогены и прогестагены);
- б) прогестагены: пероральные и парентеральные;
- в) антигонадотропины (даназол, гестринон или неместран);
- г) агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (АГнРГ): синарел, золадекс, диферелин (трипторелин), декапептил-депо, бусерелин, люкрин;
- д) антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона (антГнРГ): цетрореликс и ганиреликс.

Исследованные гормональные препараты (КОК, прогестагены, антигоандотропины и АГнРГ) одинаково эффективно подавляют функцию яичников, уменьшая выраженность симптомов эндометриоза [95].

1.6.2.1.1 Роль комбинированных оральных контрацептивов в лечении эндометриоза

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в лечении эндометриоза относятся к препаратам первой линии и являются средством выбора у пациенток репродуктивного возраста, не заинтересованных в беременности. Механизм их лечебного эффекта обусловлен тем, что в гипоталамусе блокируется выработка гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), в гипофизе нарушается циклическая

секреция фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ), далее в яичниках происходит торможение циклических процессов. Это приводит к ановуляции, снижению влияния эндогенных эстрогенов, децидуализации стромы и регрессу эндометриоидных гетеротопий [2, 64, 95].

К преимуществам приема КОК следует отнести хорошую переносимость, наличие дополнительных эффектов (уменьшение менструальной кровопотери и тяжести дисменореи), возможность длительного применения и наименьшая стоимость по сравнению с любыми препаратами для лечения эндометриоза [64].

Целесообразность приема КОК доказана результатами различных исследований. Данные мета-анализа показали эффективность КОК в купировании болевого синдрома, связанного с эндометриозом, сопоставимую с приемом АГнРГ [379, 400]. Кроме того, в одном из исследований было продемонстрировано существенное уменьшение симптомов боли у пациенток с эндометриозом, несмотря на циклический прием низкодозированного КОК в течение четырех циклов [2, 356].

Оптимальный режим приема КОК для контроля симптомов тазовой боли – продленный, или непрерывный. У женщин с тяжелой дисменореей переход с циклического на непрерывный режим в течение полугода приводил к уменьшению боли на 58%, а в течение двух лет – на 75% [2, 64, 400]. Этому есть объяснение – пропуск интервалов в приеме КОК обеспечивает более стабильную блокаду овуляции, возникновение аменореи и устраняет ретроградный заброс менструальных выделений, что может являться профилактикой рецидива заболевания [2, 209].

Вместе с тем, существует мнение, о негативном влиянии КОК при эндометриозе на прогрессирование и течение заболевания. Временное купирование болевого синдрома определяет позднюю постановку диагноза и отсрочку хирургического лечения, что может приводить к прогрессированию и рецидивам заболевания [64, 95, 380].

1.6.2.1.2 Роль прогестагенов в лечении эндометриоза

К гормональным средствам первой линии, эффективно применяемым для лечения и профилактики рецидива эндометриоза, относят также прогестагены. Возможен пероральный и парентеральный путь их введения. Механизм действия данной группы препаратов заключается в блокаде гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и уменьшении секреции эстрогенов яичниками. Кроме того, они могут вызывать децидуализацию и секреторную трансформацию клеток эндометрия, приводя к его атрофии. Наконец, активируя 17β -гидростероид-дегидрогеназу – фермент, меняющий соотношение эстрадиол-эстрон в пользу последнего, оказывают уменьшение эстрогенного влияния на локальном уровне [2, 376, 403].

Эффективность терапии эндометриоз-ассоциированной тазовой боли прогестагенами обусловлена их фармакологическими характеристиками и режимом дозирования [230, 291, 373]. При этом циклический прием данных препаратов в низких дозах, обеспечивает хорошую переносимость, но не гарантирует приемлемую эффективность. Поэтому прогестагены могут быть эффективными, только в случае непрерывного приема и в достаточно высоких дозах. Такой подход в лечении порождает ряд недостатков: увеличение сроков восстановления фертильности, прибавка массы тела, формирование отеков, напряжение молочных желез, негативные метаболические реакции и прорывные кровотечения [64, 95, 291].

Прогестагеном, зарегистрированным для лечения эндометриоза и не обладающим побочными эффектами этой группы гормональных средств, является диеногест. Он имеет высокую биодоступность при пероральном приеме и высокое сродство к прогестероновым рецепторам. Умеренно подавляет выработку гонадотропинов, что позволяет удерживать уровень эстрадиола в пределах так называемого «терапевтического окна» (не более 60 пг/мл). Оказывает антипролиферативное действие на изолированные клетки эндометрия человека. Ингибирует секрецию цитокинов, нормализуя иммунные нарушения, обладает не

только противовоспалительным, но и антиангиогенным влиянием. В настоящее время диеногест является препаратом первой линии в лечении легкой и умеренно тяжелой тазовой боли у пациенток с эндометриозом [2, 64, 227, 376].

1.6.2.1.3 Антигонадотропины в лечении эндометриоза

Лечебные свойства этой группы лекарственных средств связывают с подавлением выбросов ФСГ и ЛГ, блокадой рецепторов эстрадиола в яичниках и повышением уровня тестостерона в сыворотке крови. Возникающее при этом гипоэстрогенное и гиперандрогенное состояние способствует регрессу эндометриоидных очагов и купированию болевому синдрому [218, 290].

Тем не менее, в настоящее время антигонадотропины применяют достаточно редко, что связано с большим количеством нежелательных побочных эффектов (отрицательное воздействие на жировой и углеводный обмены, увеличение массы тела, гепатотоксичность, гирсутизм). Плохая переносимость при сходной эффективности по сравнению с другими препаратами для лечения эндометриоза делает нецелесообразным применение антигонадотропинов в лечении данной патологии [2, 64, 307, 447].

1.6.2.1.4 Роль агонистов гонадотропин-рилизинг гормона в лечении эндометриоза

АГнРГ в настоящее время достаточно широко и эффективно используются в лечении тяжелых форм эндометриоза. Механизм их действия связан с обратимой десенситизацией клеток гипофиза и уменьшением продукции гонадотропинов [95, 198]. В итоге развивается состояние «медикаментозной псевдоменопаузы» с последующими атрофическими изменениями в эндометрии и эктопических очагах. Несмотря на то, что полной ликвидации очагов не происходит, уменьшение болей и распространенности эндометриоидных поражений происходит в 75-92% случаев [122].

Роль провоспалительных цитокинов, хемокинов и других иммунокомпетентных клеток в генезе боли при эндометриозе осуществляется как непосредственно за счет воспалительной реакции, так и вследствие повышения болевой чувствительности. За счет создания в организме гипоэстрогенного состояния достигается обезболивающий эффект, поскольку чувствительность этих факторов к уровню эстрогенов считается доказанной.

Кроме снижения синтеза эстрогенов на фоне применения АГнРГ установлено уменьшение продукции факторов роста в эктопическом очаге, изменение активности и числа NK-клеток, повышение митогенной активности Т-лимфоцитов, активация апоптоза и снижение экспрессии ароматазы P450 [89]. Все это свидетельствует о противовоспалительном, антипролиферативном, антиангиогенном и проапоптотическом действии АГнРГ.

Среди побочных эффектов, связанных с гипоэстрогенией, отмечаются приливы жара, потливость, головная боль, повышение утомляемости, нарушение сна, эмоциональная лабильность, раздражительность, сухость слизистой влагалища и снижение либидо. Продолжительный прием АГнРГ приводит к снижению минеральной плотности костной ткани, формированию остеопении и остеопорозу. Поэтому курс лечения продолжительностью более 6 месяцев требуется проводить под прикрытием комбинированных эстроген-гестагенных препаратов, или малых доз эстрогенов, с назначением, так называемой, add-back-терапии [227, 291, 325].

1.6.2.2 Симптоматическая терапия эндометриоза

В лечении болей при эндометриозе широко используются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Результаты опубликованных данных, свидетельствующие о повышении сердечно-сосудистых рисков, ставят под сомнение целесообразность применения препаратов данной группы, особенно длительно и в больших дозах. НПВС оказывают анальгетический эффект при первичной дисменорее и широко используются в качестве первой линии в

лечении эндометриоз-ассоциированной боли [260, 372]. Возможно кратковременное назначение этих препаратов в комбинации с другими методами гормонального или хирургического лечения (уровень доказательности III-A) [89].

В отношении акупунктуры и китайской медицины рандомизированные исследования имеют противоречивые результаты. Однако в настоящее время эти методы доказали свою эффективность в качестве симптоматического лечения тазовой боли, диспареунии и улучшения качества жизни при ГЭ [244].

1.6.2.3 Будущее в лечении эндометриоза

Локальный биосинтез эстрогенов и экспрессия ароматазы в эндометриоидных очагах послужили основанием для применения ингибиторов ароматазы. Систематический обзор показал, что ингибиторы ароматазы, блокирующие превращение тестостерона в эстроген, обладают способностью эффективно уменьшать выраженность болевого синдрома, связанного с эндометриозом [387]. При этом нет достаточных данных для того, чтобы обосновать длительное назначение препаратов этой группы. Вопрос о ключевой роли ингибиторов ароматазы с точки зрения уменьшения боли, наличия побочных эффектов и удовлетворенности пациенток этим методом лечения до настоящего времени остается открытым, что может служить причиной ограничения их применения. Из-за серьезных побочных эффектов ингибиторы ароматазы следует назначать женщинам только тогда, когда все другие варианты медицинского или хирургического лечения исчерпаны [163, 164, 260].

Селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM) и модуляторы рецепторов прогестерона (SPRM) обладают лечебным потенциалом в отношении эндометриоза и находятся в стадии разработки [324, 375, 422].

К новым перспективным направлениям в лечении эндометриоза, находящимся в разработке, можно отнести применение ингибитора фактора роста нервов (так называемая анти-NGF терапия), ингибитора сульфатазы, статинов,

антипрогестагенов, антагонистов гонадотропин рилизинг-гормона, а также лечение стволовыми клетками [167, 175, 375, 457].

Эндометриоз все чаще рассматривается как хроническое воспалительное заболевание. Провоспалительные цитокины, оксидативный стресс, активация медиаторов воспаления могут влиять на формирование воспалительной реакции и аномальный ангиогенез, а потому являться перспективными потенциальными целями для лечения. Систематические обзоры показали, что в настоящее время имеется достаточно доказательств эффективного использования анти-TNF- α -препаратов и пентоксифиллина в лечении эндометриоза [198, 302, 357, 390].

Заключение

Таким образом, эндометриоз до настоящего времени продолжает оставаться крупнейшей медико-социальной и экономической проблемой. Это, прежде всего, связано с молодым возрастом больных, длительным рецидивирующим его течением, тяжестью клинических симптомов, нарушением репродуктивной функции, снижением качества жизни женщин и ограничением трудоспособности.

Многочисленные работы, посвященные различным аспектам патогенеза, демонстрируют пристальное внимание исследователей к этому заболеванию. Несмотря на увеличение числа научных публикаций, ряд вопросов этиологии, патогенеза, диагностики и лечения эндометриоза остается открытым.

Наиболее признанной в настоящее время является имплантационная теория возникновения эндометриоза. К числу основных патогенетических механизмов, ведущих к развитию заболевания, принято выделять: 1) нарушения ферментативных систем, отвечающих за метаболизм эстрогенов, предрасполагающие к эстрогензависимой пролиферации тканей; 2) иммунологические, приводящие к пролиферации элементов гетеротопий и развитию воспалительной реакции на брюшине малого таза; 3) ангиогенные, опосредующие повышенную адгезивную, инвазивную способность клеток эндометрия и усиленный ангиогенез.

Функциональный полиморфизм генов ферментов метаболизма эстрогенов, цитокинов и факторов ангиогенеза обуславливает индивидуальные наследственные колебания уровня продукции соответствующих белковых продуктов, которые влияют на развитие и исход различных заболеваний и иммунопатологических процессов, в том числе и эндометриоза. Определение SNP дает возможность прогнозировать вероятность возникновения заболевания и проводить эффективное лечение.

Вопрос о наличии генетически обусловленного предрасположения к особенному типу реагирования системы ферментов метаболизма эстрогенов, иммунокомпетентных клеток и факторов ангиогенеза при эндометриозе, остается малоизученным, а накопленные к настоящему времени данные крайне скудны и разрозненны. Полиморфизм генов, белковые продукты которых вовлечены в патогенез развития эндометриоза, может определять степень предрасположенности или резистентности к этому заболеванию.

Результаты изучения полиморфизма генов, вовлеченных в патогенез генитального эндометриоза, не систематизированы, противоречивы и нуждаются в существенной доработке.

Необходимы дальнейшие исследования ассоциации аллельного полиморфизма генов ферментов метаболизма эстрогенов, цитокинов и факторов ангиогенеза и их комбинаций с развитием эндометриоза. Это позволит формировать группы риска развития заболевания, его клинического течения и осуществлять профилактику и персонифицированное лечение генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста.

ГЛАВА 2. Материал и методы исследования

Работа выполнена в ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России на базе кафедр акушерства и гинекологии (зав. – д-р мед. наук, профессор Евтушенко И.Д.) и патофизиологии (зав. – д-р мед. наук, профессор, академик РАН Новицкий В.В.). Исследования проводились в лаборатории клинической и экспериментальной патофизиологии кафедры патофизиологии и Центральной научно-исследовательской лаборатории (зав. – д-р мед. наук, профессор Байков А.Н.).

2.1 Клиническая характеристика обследованных женщин

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 генитальный эндометриоз, 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.).

Учитывая межрасовые различия в распределении генотипов и аллелей исследованных в работе генов, в программу исследования были включены женщины только европеоидного происхождения, проживающие на территории Томской и Кемеровской областей.

Исследование проводилось по специально разработанной комплексной анкете, включающей сведения о возрасте, социальном положении, анамнезе жизни и заболевания, результатах проведенного диагностического поиска.

Все обследованные женщины были разделены на 2 группы: основную и группу контроля.

В основную группу были включены 417 пациенток, страдающих наружным генитальным эндометриозом.

Критериями включения женщин в исследование были:

- репродуктивный возраст (18-42 лет);
- диагноз «наружный генитальный эндометриоз», подтвержденный лапароскопически и гистологически;
- 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 АГнРГ (агонисты гонадотропин-рилизинг гормона); 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:

- возраст до 18 и после 42 лет;
- другая патология органов малого таза (воспалительные заболевания в фазе обострения, миома матки, гиперпластические процессы эндометрия, функциональные кисты и кистомы яичников, аденомиоз);
- фиброзно-кистозная болезнь молочных желез;
- аномалии развития половых органов;
- мужской фактор бесплодия;
- тяжелые экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации;
- онкологические заболевания;
- хромосомные болезни;
- отказ женщины от продолжения исследования.

У пациенток основной группы операционный материал после лапароскопии подвергался гистологическому исследованию.

У всех женщин изучали анамнез, проводили общее и гинекологическое (бимануальное) обследование, инструментальное исследование.

При гинекологическом исследовании обращали внимание на состояние наружных половых органов и влагалища, шейки матки и цервикального канала, матки и ее придатков (величина, консистенция, подвижность, болезненность), параметральной клетчатки и соседних органов.

При изучении анамнеза учитывали длительность заболевания, наследственный характер эндометриоза, предыдущие оперативные вмешательства на органах малого таза. Проводили анализ менструального цикла с учетом возраста менархе, длительности и объема кровопотери, болезненности.

Репродуктивная функция оценивалась по количеству беременностей, их течению, исходу, наличию осложнений, особенностям родов и послеродового периода.

Выясняли клинические проявления генитального эндометриоза и проводили оценку интенсивности болей согласно шкале С.М. MacLaverty, R.W. Shaw (1995) (табл. 9) [3, 43, 144].

2.2 Техника лапароскопии

При проведении настоящей работы лапароскопию выполняли с целью дифференциальной диагностики эндометриоза, уточнения локализации и степени распространения процесса, определения объема предстоящей операции, проведения лечебных мероприятий (разделение спаек, коагуляция и иссечение очагов эндометриоза, удаление эндометриоидных кист яичников с использованием электрохирургии).

Лапароскопию проводили по общепринятой методике. Использовалась эндоскопическая аппаратура фирмы «Karl Storz» (Германия):

- инсуфлятор;
- видеосистема (видеокамера, многоканальный монитор);
- лапароскоп операционный, угол обзора 0° , диаметром 10 мм, длиной 310 мм, снабженный оптической системой с большой разрешающей способностью и 8-кратным увеличением;
- осветитель 250 Вт с гибким световодом;
- троакары диаметром 10 и 5 мм, снабженные полуавтоматическими клапанами и каналом для подачи и удаления газа;
- аппарат для аспирации и ирригации;
- электрохирургический генератор.

Операцию выполняли под эндотрахеальным наркозом. Для наложения пневмоперитонеума использовали углекислый газ. Пациентке придавали положение Тренделенбурга (положение лежа на спине под углом 45° с приподнятым по отношению к голове тазом). После введения лапароскопа в брюшную полость производили общий осмотр органов брюшной полости. Затем приступали к тщательному осмотру органов малого таза.

Ход операции и результаты лапароскопии заносились в протокол, который включал осмотр матки, переднематочного пространства, позадматочного пространства, крестцово-маточных связок, маточных труб и яичников. Отмечали их цвет, положение, наличие или отсутствие спаек, характер жидкости в малом

тазу.

Оценивали стадию распространения эндометриоза по R-AFS (Revised Classification of American Fertility Society, 1985) (табл. 4) [144, 412]. При наличии эндометриом пользовались классификацией, предложенной Л.В. Адамян, 1998 г. (табл. 2) [3].

Во время операции выполняли хромогидротубацию, разделение спаек, коагуляцию и иссечение очагов эндометриоза, удаление эндометриoidных кист яичников с использованием электрохирургии. Особое внимание уделялось сохранению функции яичников. Объем операции был направлен на максимально возможное удаление эндометриoidных гетеротопий и восстановление нормальных анатомических взаимоотношений органов малого таза.

2.3 Техника гистероскопии

Гистероскопия выполнялась по стандартной методике с использованием аппаратуры фирмы «Karl Storz» (Германия):

- видеосистема (видеокамера, многоканальный монитор);
- гистероскоп диагностический, угол обзора 30°, диаметром 5 мм, длиной 300 мм, снабженный оптической системой с большой разрешающей способностью и 8-кратным увеличением;
- осветитель 250 Вт с гибким световодом;
- аппарат для аспирации и ирригации.

Операцию проводили совместно с лапароскопией также под эндотрахеальным наркозом. После зондирования полости матки проводили осмотр. В качестве среды растяжения использовали физиологический раствор. Оценивали форму и величину полости, рельеф стенок, состояние маточных устьев и эндометрия. Затем выполняли биопсию эндометрия, либо отдельное диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки.

2.4 Гистологическое исследование операционного материала

Образцы тканей для проведения морфологического исследования забирали во время лапароскопии до коагуляции очагов эндометриоза и доставляли в патологоанатомические отделения ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (зав. отделением – д-р мед. наук Вторушин С.В.) и в патологоанатомические отделения ОГАУЗ «Городская клиническая больница №3 им. Б.И. Альперовича» (зав. отделением Ерендеева Л.Э.).

Ткань фиксировали в 10% нейтральном формалине, после чего ее образцы обезжировали и заливали в парафин. Готовили срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином по Ван Гизону. Их морфологическое исследование проводили методом световой микроскопии при увеличении от $\times 40$ до $\times 250$.

2.5 Ультразвуковое исследование органов малого таза

Эхографическое исследование органов малого таза проводили линейным датчиком 3,5 МГц и трансвагинальным датчиком 5,0 МГц на аппарате SDM-50 фирмы «Shimadzu» (Япония). При сканировании определяли величину, форму, локализацию и структуру органов малого таза.

2.6 Лабораторные методы исследования

Всем пациенткам перед оперативным вмешательством и на 7-е сутки после его выполнения проводились рутинные клинико-лабораторные исследования, которые включали в себя: общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (общее содержание белков, С-реактивного белка, билирубина и его фракций, глюкозы, мочевины, креатинина, трансаминаз), анализ коагулограммы, бактериоскопическое исследование влагалищного отделяемого для идентификации микрофлоры.

2.7 Материал исследования

Забор венозной крови производился утром натощак из локтевой вены в количестве 5 мл в стерильные вакуумные пробирки системы Monovette. Забранную кровь стабилизировали солями этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА).

2.8 Методы исследования

2.8.1 Выделение ДНК

Выделение ДНК из цельной крови проводили по инструкции к набору «ДНК-сорб-В» («ИнтерЛабСервис», Россия).

Перед работой раствор для лизирования и раствор для отмывки 1 прогревали при 65 °С до растворения кристаллов. В отобранные пробирки вносили по 300 мкл лизирующего раствора и 100 мкл крови, содержимое перемешивали встряхиванием (на вортексе).

Сорбент ресуспендировали на вортексе и добавляли по 25 мкл отдельным наконечником в каждую пробирку. После перемешивания встряхиванием (на вортексе) пробы ставили в штатив на 2 мин, потом ещё раз перемешивали и оставляли на 5 мин. Сорбент в пробирках осаждали центрифугированием при 5000 об/мин в течение 30 с. Полученный супернатант удаляли в колбу-ловушку вакуумным отсасывателем с использованием отдельного наконечника для каждой пробы.

В пробы добавляли по 300 мкл раствора для отмывки 1 и перемешивали встряхиванием (на вортексе) до получения однородной суспензии сорбента, который далее осаждали центрифугированием при 5000 об/мин в течение 30 с. Супернатант удаляли вакуумным отсасывателем с использованием отдельного наконечника для каждой пробы. Далее в пробы вносили по 500 мкл раствора для отмывки 2, перемешивали до получения однородной суспензии сорбента,

центрифугировали при 10000 об/мин 30 с, супернатант отбирали вакуумным отсасывателем с использованием отдельного наконечника для каждой пробы (процедуру отмывания повторяли дважды).

Пробирки с открытыми крышками переносили в термостат при 65 °С на 5-10 мин для подсушивания сорбента, после чего в них добавляли по 50 мкл ТЕ-буфера для элюции ДНК, перемешивали их содержимое встряхиванием (на вортексе) и ставили в термостат при 65 °С на 5 мин, где они периодически встряхивались на вортексе. Затем пробирки центрифугировали на микроцентрифуге при 12000 об/мин в течение 1 мин. Полученный супернатант содержал очищенную ДНК.

2.8.2 Исследование полиморфизма генов ферментов метаболизма эстрогенов

Исследование полиморфных участков генов ферментов метаболизма эстрогенов проводили с использованием ПДРФ-анализа (анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов). Образцы ДНК пациенток с генитальным эндометриозом и женщин без эндометриоза были протипированы по полиморфизму четырех генов: *CYP1A1*, *CYP1A2*, *SULT1A1*, *SULT1E1*.

2.8.2.1 Анализ аллельного полиморфизма гена *CYP1A1*

Определение частоты встречаемости аллельных вариантов для образцов ДНК по гену *CYP1A1* (*A4889G*) проводили в два этапа.

На первом этапе производили амплификацию фрагмента гена *CYP1A1* с применением олигонуклеотидных праймеров к специфическому участку гена (forward 5'-TAG-GAG-TCT-TGT-CTC-ATG-CC-3' и reverse 5'-GCA-CTT-AAG-CAG-TCT-GTT-TGA-G-3'). 20 мкл смеси для амплификации содержали 100-200 нг ДНК, 2,5 нМ каждого праймера, 1 мМ смесь четырёх dNTP, 1 мМ MgCl₂, 1 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы («Лаборатория Медиген», Россия) и 10× буфер, поставляемый производителем с ферментом. Программа амплификации включала

следующие этапы: 5 мин денатурации при 95 °С и далее 35 циклов: при 95 °С – 40 с, при 55 °С – 15 с, при 72 °С – 40 с. Программу завершала 5-минутная элонгация при 72 °С.

На втором этапе ампликон инкубировали с добавлением рестриктазы *MspI* («СибЭнзим», Россия) при 37 °С в течение 5 ч.

Продукты рестрикции фракционировали в 3% агарозном геле с бромистым этидием в течение 30 мин при напряжении 130 В, визуализацию проводили в УФ-свете. Наличие *AA*-генотипа *CYP1A1* в гомозиготном состоянии определяли по наличию на электрофореграмме двух фрагментов ДНК, длиной 144 и 48 п.н. При наличии на электрофореграмме фрагментов гена *CYP1A1*, размером 125, 48 и 19 п.н., констатировали гомозиготное состояние по минорному аллелю (*G/G*).

2.8.2.2 Анализ аллельного полиморфизма гена *CYP1A2*

Определение частоты встречаемости аллельных вариантов для образцов ДНК по гену *CYP1A2* (*C-734A*) проводили в два этапа.

На первом этапе производили амплификацию фрагмента гена *CYP1A2* с применением олигонуклеотидных праймеров к специфическому участку гена (forward 5'- TGA-GGC-TCC-TTT-CCA-GCT-CTC-A-3' и reverse 5'-GAA-GCT-CTG-TGG-CCG-AGA-AGG-3'). 20 мкл смеси для амплификации содержали 100-200 нг ДНК, 2,5 нМ каждого праймера, 1 мМ смесь четырёх dNTP, 1мМ MgCl₂, 1 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы («Лаборатория Медиген», Россия) и 10× буфер, поставляемый производителем с ферментом. Программа амплификации включала следующие этапы: 5 мин денатурации при 95 °С и далее 35 циклов: при 95 °С – 40 с, при 55 °С – 15 с, при 72 °С – 40 с. Программу завершала 5-минутная элонгация при 72 °С.

На втором этапе ампликон инкубировали с добавлением рестриктазы *AraI* («СибЭнзим», Россия) при 37 °С в течение 5 ч.

Продукты рестрикции фракционировали в 3% агарозном геле с бромистым этидием в течение 30 мин при напряжении 130 В, визуализацию проводили в УФ-

свете. Наличие *CC*-генотипа *CYP1A2* в гомозиготном состоянии определяли по наличию на электрофореграмме двух фрагментов ДНК, длиной 138 и 45 п.н. При наличии на электрофореграмме фрагментов гена *CYP1A2*, размером 125, 48 и 19 п.н., констатировали гомозиготное состояние по минорному аллелю (*A/A*).

2.8.2.3 Анализ аллельного полиморфизма гена *SULT1A1*

Определение частоты встречаемости аллельных вариантов для образцов ДНК по гену *SULT1A1* (*G638→A*) проводили в два этапа.

На первом этапе производили амплификацию фрагмента гена *SULT1A1* с применением олигонуклеотидных праймеров к специфическому участку гена (forward 5'-TAG-GAG-TCT-TGT-CTC-ATG-CC-3' и reverse 5'-GCA-CTT-AAG-CAG-TCT-GTT-TGA-G-3'). 20 мкл смеси для амплификации содержали 100-200 нг ДНК, 2,5 нМ каждого праймера, 1 мМ смесь четырёх dNTP, 1 мМ MgCl₂, 1 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы («Лаборатория Медиген», Россия) и 10× буфер, поставляемый производителем с ферментом. Программа амплификации включала следующие этапы: 5 мин денатурации при 95 °С и далее 35 циклов: при 95 °С – 40 с, при 55 °С – 15 с, при 72 °С – 40 с. Программу завершала 5-минутная элонгация при 72 °С.

На втором этапе ампликон инкубировали с добавлением рестриктазы *HhaI* («СибЭнзим», Россия) при 37 °С в течение 5 ч.

Продукты рестрикции фракционировали в 3% агарозном геле с бромистым этидием в течение 30 мин при напряжении 130 В, визуализацию проводили в УФ-свете. Наличие *GG*-генотипа *SULT1A1* в гомозиготном состоянии определяли по наличию на электрофореграмме двух фрагментов ДНК, длиной 128 и 46 п.н. При наличии на электрофореграмме фрагментов гена *SULT1A1*, размером 133, 42 и 18 п.н., констатировали гомозиготное состояние по минорному аллелю (*A/A*).

2.8.2.4 Анализ аллельного полиморфизма гена *SULT1E1*

Определение частоты встречаемости аллельных вариантов для образцов ДНК по гену *SULT1E1* (*C174→T*) проводили в два этапа.

На первом этапе производили амплификацию фрагмента гена *SULT1E1* с применением олигонуклеотидных праймеров к специфическому участку гена (forward 5'-GGT-AAG-CTG-TAC-CTG-TCA-CTC-3' и reverse: 5'-GAC-CCA-GGA-ATC-TGA-GCC-3'). 20 мкл смеси для амплификации содержали 100-200 нг ДНК, 2,5 нМ каждого праймера, 1 мМ смесь четырёх dNTP, 1мМ MgCl₂, 1 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы («Лаборатория Медиген», Россия) и 10× буфер, поставляемый производителем с ферментом. Программа амплификации включала следующие этапы: 5 мин денатурации при 95 °С и далее 35 циклов: при 95 °С – 40 с, при 55 °С – 15 с, при 72 °С – 40 с. Программу завершала 5-минутная элонгация при 72 °С.

На втором этапе ампликон инкубировали с добавлением рестриктазы SfaNI («СибЭнзим», Россия) при 37 °С в течение 5 ч.

Продукты рестрикции фракционировали в 3% агарозном геле с бромистым этидием в течение 30 мин при напряжении 130 В, визуализацию проводили в УФ-свете. Наличие СС-генотипа *SULT1E1* в гомозиготном состоянии определяли по наличию на электрофореграмме двух фрагментов ДНК, длиной 122 и 48 п.н. При наличии на электрофореграмме фрагментов гена *SULT1E1*, размером 116, 44 и 17 п.н., констатировали гомозиготное состояние по минорному аллелю (*T/T*).

2.8.3 Исследование полиморфизма генов иммунорегуляторных цитокинов

Исследование полиморфных участков генов иммунорегуляторных цитокинов проводили с использованием аллель-специфической амплификации специфических участков генома. Образцы ДНК больных генитальным эндометриозом и женщин без эндометриоза были протипированы по полиморфизму девяти генов: *IL1B*, *IL2*, *IL4*, *IL6*, *IL10*, *IL12B*, *TNFA*, *IFNG*, *TGFB*.

Амплификацию проводили по инструкции к набору «АмплиСенс-200-1» («ИнтерЛабСервис», Россия) в пробирках типа «Эппендорф» путём ПЦР, используя структуру праймеров и параметры температурных циклов, описанных в литературе с применением амплификатора «Терцик МС2» («ДНК-технология», Россия). Исследовались полиморфные варианты генов иммунорегуляторных цитокинов C-511T гена *IL1B* (*rs16944*), T-330G гена *IL2* (*rs2069762*), C-590T гена *IL-4* (*rs2243250*), G-174C гена *IL6* (*rs1800795*), C-592A гена *IL10* (*rs1800872*), A-1188C гена *IL12B* (*rs3212227*), G-308A гена *TNFA* (*rs1800629*), A-874T гена *IFNG* (*rs2340561*), C-509T гена *TGFB* (*rs1800469*).

25 мкл реакционной смеси для амплификации содержали:

- «нижнюю» смесь из смеси праймеров («Синтол», Россия) и смеси дезоксинуклеотидтрифосфатов 2мМ (dNTP-mix) в равных частях и в отдельных пробирках на каждую пару праймеров;
- «верхнюю» смесь в конечной концентрации Mg²⁺ 2,5, 10 мкл ПЦР-буфера, 2,5 мкл 50мМ MgSO₄, 6,5 мкл H₂O и 1 ед. акт. Tag-полимеразы (из расчёта на одну пробирку).

В микропробирки для ПЦР раскапывали по 5 мкл «нижней» смеси и по 10 мкл «верхней» смеси. Сверху капали по 1 капле масла для ПЦР. Вносили сверху на масло по 10 мкл исследуемой ДНК.

Программа амплификации включала следующие этапы: денатурацию при 96°C в течение 1 мин, с последующие 10 циклов – каждый из денатурации при 96 °C (15 с), отжига при специфической для каждой пары праймеров температуре (50 с), элонгации цепи при 72 °C (40 с). Затем 20 циклов, состоящих из денатурации при 96 °C (10 с), отжига при 60°C (50 с) и элонгации при 72 °C (40 с). Программу завершала 1-минутная финальная элонгация при 72 °C (табл. 10).

Анализ продуктов амплификации проводили путем разделения фрагментов ДНК в 2% агарозном геле: 2 г агарозы смешивали с 2 мл 50хТАЕ буфера (242 г трисаминометана, 37,2 г ЭДТА, 57,1 мл ледяной уксусной кислоты, довести до 1 л H₂O, pH 8,0) и нагревали в микроволновой печи до полного расплавления

Таблица 10 – Характеристика исследованных полиморфных вариантов генов иммунорегуляторных цитокинов

Ген, полиморфный сайт	Структура праймеров	Длина продукта амплификации	Температура отжига праймеров (°C)	Ссылка
<i>IL1B C-511T</i>	IL1B common: 5'-ACAGGT GGC ATC TTG GGA GGA A- 3' IL1B C: 5'-CTA TTG GGA GAA CAT ACC TGT C- 3' IL1B T:5'- ACC TTG GGA CTA GAA CAT TGT T- 3'	122 п.о.	62	[56, 59, 84, 217, 306]
<i>IL2 T-330G</i>	IL2 common:5'-ACG CCT TCT GTA TGA AAC-3' IL2 T:5'-TCA CAT GTT CAG TGT AGT TTT AT-3' IL2 G:5'-TCA CAT GTT CAG TGT AGT TTT AG-3'	104 п.о.	55	
<i>IL4 C-590T</i>	IL4 common:5'-AGT ACAGGT GGC ATC TTG GGA A- 3' IL4 C:5'-CTA ACC TTG GGA GAA CAT TGT C- 3' IL4 T:5'-CTA ACC TTG GGA GAA CAT TGT T- 3'	131 п.о.	64	
<i>IL6 G-174C</i>	IL6 common:5'-ACG TAA TCT GTA AAC TGA -3' IL6 G:5'-TCA CAT GTT CAG TGT AGT TTT AG-3' IL6 C:5'-TCA CAT GTT CAG TGT AGT TTT AT-3'	120 п.о.	61,5	
<i>IL10 C-592A</i>	IL10 common:5'- TAA CTT AGG CAG TCA CCT TAG G- 3' IL10 C:5'-ACA TCC TGT GAC CCC GCC TGT C- 3' IL10 A:5'-ACA TCC TGT GAC CCC GCC TGT A- 3'	151 п.о.	65,5	
<i>IL12B A-1188C</i>	IL12B-common:5'-GAC ACA ACG GAA TAG ACC-3' IL12B-A:5'-AAT GAG CAT TTA GCA TCT-3' IL12B-C:5'- AAT GAG CAT TTA GCA TCG-3'	116 п.о.	55	
<i>TNFA G-308A</i>	TNFA common:5'-TCT CGGTTT CTT CTC CAT CG- 3' TNFA A:5'-ATA GGT TTT GAG GGG CAT GA- 3' TNFA G:5'-ATA GGT TTT GAG GGG CAT GG- 3'	184 п.о.	65	
<i>IFNG A-874T</i>	IFNG common:5'-CAT CTA CTG TGC CTT CCT GT-3' IFNG T:5'-TTC TTA CAA CAC AAA ATC AAA TCT-3' IFNG A:5'-TTCTTACAACACAAAATC AAA TCA-3'	116 п.о.	61,0	
<i>TGFB C-509T</i>	TGFB common:5'-CTA CGG CGT GGA CTG AG-3' TGFB C:5'-AAG GGG CAA CAG GAC TGG G-3' TGFB T:5'-AAG GGG CAA CAG GAC ACC TGG A-3'	349 п.о.	61,0	

агарозы. Раствор охлаждали до 50-60 °С и заливали в электрофоретическую камеру, в которой устанавливали гребенку для лунок. Гель для формирования оставляли на 20-30 мин, затем камеру заполняли 1×ТАЕ буфером (10 мл 50×ТАЕ буфера, 490 мл H₂O) так, чтобы он слегка покрывал гель; гребенку убрали.

После завершения ПЦР 5 мкл амплификата разделяли в агарозном геле, содержащем 0,5 мг/мл этидиум бромида, при напряжении 150 В в течение 3 мин для последующей визуализации в УФ-свете, подтверждающей наличие амплифицированного продукта.

В качестве маркера размера ДНК использовали плазмиду pUC19, расщепленную рестриктазой MspI («Сибэнзим», Россия).

2.8.4 Исследование полиморфизма генов факторов ангиогенеза

Исследование полиморфизма генов факторов ангиогенеза проводили с использованием ПДРФ-анализа (анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов). Образцы ДНК пациенток с генитальным эндометриозом и женщин без эндометриоза были протипированы по полиморфизму трех генов: *VEGF*, *KDR*, *Ang-2*.

2.8.4.1 Анализ аллельного полиморфизма гена *VEGF (G-405C)*

Типирование образцов по гену *VEGF (G-405C)* проводили в два этапа.

На первом этапе производили амплификацию фрагмента гена *VEGF* с применением олигонуклеотидных праймеров к специфическому участку гена (forward 5'-TAG-GAG-TCT-TGT-CTC-ATG-CC-3' и reverse 5'-GCA-CTT-AAG-CAG-TCT-GTT-TGA-G-3'). 20 мкл смеси для амплификации содержали 100-200 нг ДНК, 2,5 нМ каждого праймера, 1 мМ смесь четырёх dNTP, 1 мМ MgCl₂, 1 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы («Лаборатория Медиген», Россия) и 10× буфер, поставляемый производителем с ферментом. Программа амплификации включала следующие этапы: 5 мин денатурации при 95 °С и далее 35 циклов: при 95 °С – 40

с, при 55 °С – 15 с, при 72 °С – 40 с. Программу завершала 5-минутная элонгация при 72 °С.

На втором этапе проводили инкубацию проб с добавлением рестриктазы *MspI* («СибЭнзим», Россия) при 65 °С в течение 16 ч.

Продукты амплификации и рестрикции фракционировали в 3% агарозном геле с бромистым этидием в течение 30 мин при напряжении 130В и визуализировали в ультрафиолетовом свете. Генотипы *VEGF* идентифицировали по длине полученных в ходе рестрикции фрагментов: *GG* (166 п.н. + 107 п.н.), *GC* (273 п.н. + 166 п.н.+ 107 п.н.), *CC* (273 п.н.).

2.8.4.2 Анализ аллельного полиморфизма гена *VEGF (-1154G/A)*

Типирование образцов по гену *VEGF (-1154G/A)* проводили в два этапа.

На первом этапе производили амплификацию фрагмента гена *VEGF* с применением олигонуклеотидных праймеров к специфическому участку гена *VEGF* (forward 5'-GAA-CTG-CCA-CTT-CAG-CTG-TCT-3' и reverse: 5'-GAA-AGA-CCT-CCC-AGC-GGT-CA-3'). 20 мкл смеси для амплификации содержали 100-200 нг ДНК, 2,5 нМ каждого праймера, 1 мМ смесь четырех dNTP, 1 мМ $MgCl_2$, 0,5 ед. акт. Taq ДНК-полимеразы («Медиген», Россия) и 10× буфер, поставляемый производителем вместе с ферментом. Программа амплификации включала следующие этапы: 10 мин денатурации при 94 °С и далее 30 циклов: при 94 °С – 30 с, при 64 °С – 30 с, при 72 °С – 40 с. Программу завершала 3-минутная элонгация при 72 °С.

На втором этапе проводили инкубацию проб с добавлением рестриктазы *MspI* («СибЭнзим», Россия) при 65 °С в течение 16 ч.

Фрагмент ДНК, содержащий аллель *G* гена *VEGF*, расщеплялся с образованием двух фрагментов длиной 144 и 48 п.н., а фрагмент ДНК, содержащий аллель *A*, – с образованием трех фрагментов длиной 125, 48 и 19 п.н.

Продукты амплификации и рестрикции фракционировали в 3% агарозном геле с бромистым этидием в течение 30 мин при напряжении 130В и

визуализировали в ультрафиолетовом свете.

2.8.4.3 Анализ аллельного полиморфизма гена *KDR*

Типирование образцов по гену *KDR* (-604T/C) проводили в два этапа.

На первом этапе производили амплификацию фрагмента гена *KDR* с применением олигонуклеотидных праймеров к специфическому участку гена (forward 5'-TGG-GAA-CTG-TAC-CTG-TCA-CTC-3' и reverse: 5'-GGC-CCA-GGA-TCC-TGA-GCC-3'). 14 мкл смеси для амплификации содержали 100-200 нг ДНК, 2,5 нМ каждого праймера, 1 мМ смесь четырех dNTP, 1 мМ MgCl₂, 0,5 ед. акт. Таq ДНК-полимеразы («Медиген», Россия) и 10× буфер, поставляемый производителем вместе с ферментом. Программа амплификации включала следующие этапы: 10 мин денатурации при 94 °С и далее 30 циклов: при 94 °С – 30 с, при 64 °С – 30 с, при 72 °С – 40 с. Программу завершала 3-минутная элонгация при 72 °С.

На втором этапе проводили инкубацию проб с добавлением рестриктазы MteI («СибЭнзим», Россия) при 64 °С в течение 14 ч. Фрагмент ДНК, содержащий аллель *T* гена *KDR*, расщеплялся с образованием двух фрагментов длиной 128 и 42 п.н., а фрагмент ДНК, содержащий аллель *C* гена *KDR*, – с образованием трех фрагментов длиной 118, 46 и 17 п.н.

Продукты амплификации и рестрикции фракционировали в 3% агарозном геле с бромистым этидием в течение 30 мин при напряжении 130В и визуализировали в ультрафиолетовом свете.

2.8.4.4 Анализ аллельного полиморфизма гена *Ang-2*

Типирование образцов по гену *Ang-2* (735G/A) проводили в два этапа.

На первом этапе производили амплификацию фрагмента гена *Ang-2* с применением олигонуклеотидных праймеров к специфическому участку гена (forward 5'-GAA-AGA-CCT-CCC-AGC-GGT-CCA-3' и reverse: 5'-GAA-CTG-CCA-

СТТ-САГ-СТG-СТ-3’). 14 мкл смеси для амплификации содержали 100-200 нг ДНК, 2,5 нМ каждого праймера, 1 мМ смесь четырех dNTP, 1 мМ MgCl₂, 0,5 ед. акт. Taq ДНК-полимеразы («Медиген», Россия) и 10× буфер, поставляемый производителем вместе с ферментом. Программа амплификации включала следующие этапы: 10 мин денатурации при 94 °С и далее 30 циклов: при 94 °С – 30 с, при 64 °С – 30 с, при 72 °С – 40 с. Программу завершала 3-минутная элонгация при 72 °С.

На втором этапе проводили инкубацию проб с добавлением рестриктазы BlnI («СибЭнзим», Россия) при 64,5 °С в течение 15 ч. Фрагмент ДНК, содержащий аллель *G* гена *Ang-2*, расщеплялся с образованием двух фрагментов длиной 136 и 44 п.н., а фрагмент ДНК, содержащий аллель *A* гена *Ang-2*, – с образованием трех фрагментов длиной 124, 48 и 19 п.н.

Продукты амплификации и рестрикции фракционировали в 3% агарозном геле с бромистым этидием в течение 30 мин при напряжении 130В и визуализировали в ультрафиолетовом свете.

2.9 Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов исследования и моделирование выполнялись с помощью пакетов программ «Statistica 10.0 for Windows» и IBM statistics SPSS 22.0.

Данные были статистически обработаны с использованием обычных подходов, результаты представлены как выборочное среднее (*M*) и стандартная ошибка среднего (*m*); медиана (*Me*), характеризующая центральную тенденцию, и верхний и нижнего квартили, характеризующие разброс значений показателя у 50% респондентов (*Q1—Q3*), где *Q1* — 25% перцентиль, *Me* — 50% перцентиль, *Q3* — 75% перцентиль.

Критерий Шапиро-Вилка использовался для определения соответствия количественных признаков нормальному закону распределения.

Статистическая значимость равенства выборочных средних с ненормальным законом распределения была проверена с использованием U-теста Манна-Уитни для двух групп и критерия Крускала-Уолиса для трех групп. Различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$ и $p < 0,001$.

Для анализа качественных независимых данных использовали критерий χ^2 Пирсона, либо точный критерий Фишера [32, 33].

Распределение генотипов в изученных полиморфных локусах было проверено на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с использованием точного теста Фишера [20]. Рассчитывалась ожидаемая гетерозиготность полиморфизма изученных генов. Относительное отклонение ожидаемой гетерозиготности от наблюдаемого (D) рассчитывали по формуле: $D = (h_{obs} - h_{exp}) / h_{exp}$, где h_{obs} и h_{exp} – ожидаемая и наблюдаемая гетерозиготность соответственно.

Чтобы проанализировать ассоциацию маркеров изученных генов с эндометриозом, а также с качественными патогенетически важными признаками заболевания, частоты аллелей и генотипов в группах пациентов и здоровых людей сравнивались с использованием критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность. При численности генотипов менее 5 использовали точный тест Фишера. Кроме того, ассоциация различных генотипов (или их комбинаций) с заболеванием оценивалась по величине отношения шансов (*Odds Ratio* (OR)), характеризующей вероятность заболевания для индивида с определенным генотипом (или комбинацией генотипов) [388]:

$$OR = (A/B) / (C/D),$$

где А - число (процент) людей с данным генотипом (комбинацией генотипов) в группе пациентов; С - число (процент) людей с данным генотипом (комбинацией генотипов) в группе здоровых; В - число (процент) лиц, которые не имеют этого генотипа (комбинации генотипов) в группе больных; D - число (процент) индивидов, не имеющих данного генотипа (комбинации генотипов) в группе здоровых. При $OR=1$ судили об отсутствии связи между сравниваемыми

факторами (признаками), при $OR < 1$ - об отрицательной связи и, при $OR > 1$ - о положительной связи признаков [125].

Для характеристики диагностической значимости показателей ассоциации маркеров исследуемых генов определяли их чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов [58].

Чувствительность показателя отражает вероятность его положительного результата в присутствии патологии, или относительная частота отнесения истинно больного к классу больных; определялась как доля лиц с патологией, у которых отмечался положительный результат теста, по формуле: $D/(B+D)$, где «D» – истинно положительные случаи, когда истинная болезнь совпадает с положительным результатом теста, а «B» – ложноотрицательные случаи, когда у больных людей получен отрицательный результат теста.

Специфичность показателя отражает вероятность его отрицательного результата в отсутствие патологии, или относительная частота отнесения истинно здорового к классу здоровых; определялась по формуле: $A/(A+C)$, где «A» – истинно отрицательные случаи, когда истинное отсутствие заболевания совпадает с отрицательным результатом теста, а «C» – ложноположительные случаи, когда истинное отсутствие заболевания совпадает с положительным результатом теста.

Прогностическая ценность положительного результата показывает, насколько высока вероятность болезни у лиц с положительным результатом теста и вычисляется по формуле: $D/(C+D)$, а прогностическая ценность отрицательного результата – насколько низка вероятность болезни у пациентов с отрицательным результатом теста, для ее вычисления используется формула: $A / (A + B)$.

При построении математических моделей применялись бинарная логистическая регрессия и дискриминантный анализ.

ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований

3.1 Клиническая характеристика обследованных женщин

3.1.1 Социальный и акушерский/гинекологический анамнез обследованных женщин

В исследовании приняли участие 529 женщин репродуктивного возраста. Основную группу составили 417 пациенток с генитальным эндометриозом (ГЭ), верифицированным во время проведения лапароскопии. Пациентки основной группы были разделены на две подгруппы наблюдения. Деление проводилось ретроспективно, в зависимости от стадии распространения ГЭ, определенной при помощи классификации R-AFS (Revised Classification of American Fertility Society, 1985): первая подгруппа была сформирована из 236 пациенток с I-II стадией, вторая подгруппа включала 181 больную с III-IV стадией. В группу контроля вошли 112 клинически здоровых женщин.

Возраст обследованных женщин варьировал от 18 до 42 лет. В основной группе средний возраст (Me (Q₁;Q₃)) составил 30 (27;34) лет, в контрольной группе – 30,5 (28;33) лет (табл. 11).

Таблица 11 - **Возраст обследованных женщин**

Возраст	Женщины без эндометриоза (n=112)	Женщины с эндометриозом (n=417)	U; p
Me	30,50	30,00	22711,0; 0,655
Q ₁	28,00	27,00	
Q ₃	33,00	34,00	

Примечание. Здесь и в таблице 12 данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q₁ и Q₃), n – количество женщин в группе. U – критерий Манна-Уитни, p – уровень статистической значимости различий между группами.

При анализе возрастного состава женщин в исследуемых группах статистически значимых различий выявлено не было. Таким образом, по возрасту группы сравнения были сопоставимыми (табл. 11).

При анализе возрастного состава пациенток с I-II и III-IV стадиями ГЭ статистически значимых различий также не регистрировалось ($p > 0,05$, табл. 12).

Таблица 12 - Возраст женщин с эндометриозом в подгруппах

Возраст (лет)	Женщины с эндометриозом I-II стадии (n=236)	Женщины с эндометриозом III-IV стадии (n=181)	U; p
Me	30,00	30,00	20461,5; 0,462
Q ₁	27,00	27,00	
Q ₃	34,00	35,00	

Социальный статус исследуемых женщин с ГЭ и без него (табл. 13) статистически значимо не различался ($p > 0,05$).

Таблица 13 - Социальный статус обследованных женщин

Социальный статус		Женщины без эндометриоза (n=112)	Женщины с эндометриозом (n=417)	χ^2 ; p
Работающие	абс.	98	354	0,49; 0,784
	%	87,5	84,9	
Студентки	абс.	5	23	
	%	4,5	5,5	
Домохозяйки	абс.	9	40	
	%	8,0	9,6	

Примечание. Здесь и в таблицах 14, 15, 16, 17, 18, 20, 22: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. P – уровень статистической значимости различий между группами. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Не было обнаружено и статистически значимых различий пациенток с ГЭ в подгруппах наблюдения по социальному статусу ($p>0,05$) (табл. 14).

Таблица 14 - Социальный статус женщин с эндометриозом в подгруппах

Социальный статус		Женщины с эндометриозом I-II стадии (n=236)	Женщины с эндометриозом III-IV стадии (n=181)	χ^2 ; p
Работающие	абс.	198	156	0,63; 0,729
	%	83,9	86,2	
Студентки	абс.	13	10	
	%	5,5	5,5	
Домохозяйки	абс.	25	15	
	%	10,6	8,3	

По месту жительства группы женщин без эндометриоза и с ГЭ (вне зависимости от стадии заболевания – I-II или III-IV, согласно классификации R-AFS, 1985 г.) статистически значимых различий не имели. Большую их часть составили жительницы города Томска (табл. 15, 16).

Возраст (Me (Q₁;Q₃)) наступления менархе у обследованных женщин различался. В контрольной группе он составил 13 (13;14) лет, в группе с ГЭ – 12 лет (12;14) (U=11053; $p<0,001$).

Длительность менструального цикла (Me (Q₁;Q₃)) в основной группе равнялась 25 (25; 27) дням, в то время как в группе контроля составляла 29 (28;30) дней (U=3464; $p<0,001$). У пациенток, страдающих эндометриозом, менструации были более продолжительными (7 (6;8) дней; U=18263,5; $p<0,001$) и обильными (у 79 (19%) больных; $\chi^2=7,58$, $p=0,006$), чем у здоровых женщин – 4 (4;5) дня и у 9 (8%) соответственно.

Таблица 15 - Место жительства обследованных женщин

Место жительства		Женщины без эндометриоза (n=112)	Женщины с эндометриозом (n=417)	χ^2 ; p
Томск	абс.	94	313	6,52; 0,089
	%	83,9	75,0	
Томская область	абс.	7	52	
	%	6,3	12,5	
Северск	абс.	11	52	
	%	9,8	12,5	

Таблица 16 - Место жительства женщин с эндометриозом в подгруппах

Место жительства		Женщины с эндометриозом I-II стадии (n=236)	Женщины с эндометриозом III-IV стадии (n=181)	χ^2 ; p
Томск	абс.	177	136	3,95; 0,267
	%	75	75,1	
Томская область	абс.	33	19	
	%	14	10,5	
Северск	абс.	26	26	
	%	11	14,4	

При изучении репродуктивного анамнеза в исследуемых группах нами были установлены статистически значимые отличия по наличию искусственного прерывания беременности. В частности, на искусственные аборты в прошлом указывали 19 (17%) женщин без эндометриоза и 123 (29,5%) пациенток с ГЭ ($\chi^2=7,06$; $p=0,008$) (табл. 17). При этом по остальным показателям (роды, самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, внематочная беременность) статистических различий выявлено не было ($\chi^2=0,72-3,09$; $p=0,079-0,397$).

Таблица 17 - Репродуктивный анамнез у женщин

Репродуктивный анамнез		Женщины без эндометриоза (n=112)	Женщины с эндометриозом (n=417)	χ^2 ; p
Роды	абс.	33	101	1,28;
	%	29,5	24,2	0,257
Аборты	абс.	19	123	7,06;
	%	17	29,5	0,008
Самопроизвольный выкидыш	абс.	10	23	1,76;
	%	8,9	5,5	0,185
Неразвивающаяся беременность	абс.	6	15	0,72;
	%	5,4	3,6	0,397
Внематочная беременность	абс.	5	7	3,09;
	%	4,5	1,7	0,079

Изучение репродуктивного анамнеза у пациенток с эндометриозом в исследуемых подгруппах не выявило статистически значимых различий (табл. 18).

Таблица 18 - Репродуктивный анамнез у женщин с эндометриозом в подгруппах

Репродуктивный анамнез		Женщины с эндометриозом I-II стадии (n=236)	Женщины с эндометриозом III-IV стадии (n=181)	χ^2 ; p
1	2	3	4	5
Роды	абс.	49	52	3,5;
	%	20,8%	28,7%	0,060
Аборты	абс.	73	50	0,54;
	%	30,9%	27,6%	0,460

Продолжение таблицы 18

1	2	3	4	5
Самопроизвольный выкидыш	абс.	13	10	0;
	%	5,5%	5,5%	0,994
Неразвивающаяся беременность	абс.	10	5	0,6;
	%	4,2%	2,8%	0,423
Внематочная беременность	абс.	5	2	н/о;
	%	2,1%	1,1%	0,704

Частота перенесенных оперативных вмешательств на органах малого таза представлена в таблице 19.

Таблица 19 - Оперативные вмешательства на органах малого таза в анамнезе у обследованных женщин

Оперативные вмешательства в анамнезе		Женщины без эндометриоза (n=112)	Женщины с эндометриозом (n=417)	p
Есть	абс.	13	98	0,031
	%	11,6	23,5	
Нет	абс.	99	319	
	%	88,4	76,5	

Примечание. Здесь и в таблице 21: n – количество женщин в группе. P – уровень статистической значимости различий между группами. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

В анамнезе у пациенток с ГЭ оперативные вмешательства на органах малого таза встречались в два раза чаще, чем у пациенток контрольной группы ($p=0,031$). Однако статистически значимых различий по наличию в анамнезе указаний на оперативные вмешательства у женщин с ГЭ I-II и III-IV стадий обнаружено не было ($\chi^2=0,02$; $p=0,900$) (табл. 20). Количество оперативных вмешательств у них существенно не различалось (табл. 21).

Таблица 20 - Оперативные вмешательства в анамнезе у женщин с эндометриозом в подгруппах

Оперативные вмешательства в анамнезе		Женщины с эндометриозом I-II стадии (n=236)	Женщины с эндометриозом III-IV стадии (n=181)	χ^2 ; p
Частота	абс.	56	42	0,02;
	%	23,7	23,2	0,900

Таблица 21 - Частота оперативных вмешательств на органах малого таза в анамнезе у женщин с эндометриозом в подгруппах

Частота оперативных вмешательств		Женщины с эндометриозом I-II стадии (n=236)	Женщины с эндометриозом III-IV стадии (n=181)	p
Однократные	абс.	52	34	0,241
	%	22,0	18,8	
Множественные	абс.	4	8	
	%	1,7	4,4	

Таким образом, женщины в исследуемых группах не различались по возрасту, социальному статусу, месту жительства. В то же время, по сроку менархе, длительности менструального цикла, продолжительности менструации и объему кровопотери во время нее нами были получены статистически достоверные отличия по сравнению с группой контроля. В группе пациенток с эндометриозом искусственное прерывание беременности встречалось достоверно чаще, а частота перенесенных оперативных вмешательств на органах малого таза была в два раза выше.

Группы пациенток с различной стадией распространения ГЭ были сопоставимыми по репродуктивному анамнезу, а также по наличию в прошлом оперативных вмешательств и их количеству.

3.1.2 Семейный (генеалогический) анамнез обследованных женщин

Анализ наследования эндометриоза у родственниц первой и второй линий родства (табл. 22) показал, что семейный анамнез у пациенток с ГЭ значимо был отягощен наследованием заболевания по сравнению с группой контроля.

Таблица 22 - Наследование эндометриоза у обследованных женщин

Наследственный анамнез		Женщины без эндометриоза (n=112)	Женщины с эндометриозом (n=417)	χ^2 ; p
Отягощен	абс.	5	119	28,51; <0,010
	%	4,5	28,5	
Не отягощен	абс.	107	298	
	%	95,5	71,5	

В подгруппах наблюдения статистически значимые отличия по наследованию эндометриоза получены не были ($p > 0,05$) (табл. 23).

Таблица 23 - Наследование эндометриоза у обследованных женщин в подгруппах

Наследственный анамнез		Женщины с эндометриозом I-II стадии (n=236)	Женщины с эндометриозом III-IV стадии (n=181)	F; p
Отягощен	абс.	5	4	1,0; >0,05
	%	2,1	2,2	
Не отягощен	абс.	231	177	
	%	97,9	97,8	

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

3.1.3 Клинические симптомы генитального эндометриоза у женщин

Анализ предъявляемых жалоб показал, что пациентки, страдающие ГЭ, значимо чаще жаловались на тазовую боль, дисменорею и диспареунию (табл. 24).

Таблица 24 - Клинические симптомы эндометриоза у обследованных женщин

Клинические симптомы		Женщины без эндометриоза (n=112)	Женщины с эндометриозом (n=417)	χ^2 ; p
Боль	абс.	4	229	94,44;
	%	3,6	54,9	<0,001
Дисменорея	абс.	3	203	78,58;
	%	2,7	48,7	<0,001
Диспареуния	абс.	0	56	16,82;
	%	0	13,4	<0,001

Примечание. Здесь и в таблицах 25, 26, 27, 28: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. P – уровень статистической значимости различий между группами. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Также достоверно чаще, практически в два раза, клинические симптомы отмечались у пациенток с III-IV стадией ГЭ по сравнению с I-II стадией заболевания (табл. 25).

Женщины с III-IV стадией заболевания значимо чаще указывали в анамнезе наличие умеренной выраженной тазовой боли, в то время как для I-II стадии более характерной была слабая ее интенсивность. По остальным показателям выраженности симптомов заболевания пациентки с различной стадией распространения ГЭ статистически не различались (табл. 26).

Таблица 25 - **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)	χ^2 ; p
Боль	абс.	97	132	41,91;
	%	41,1	72,9	<0,001
Дисменорея	абс.	93	110	18,72;
	%	39,4	60,8	<0,001
Диспареуния	абс.	20	36	11,48;
	%	8,5	19,9	<0,001

Таблица 26 - **Выраженность клинических симптомов у женщин с эндометриозом в подгруппах**

Клинический симптом			Женщины с эндометриозом I-II стадии (n=236)	Женщины с эндометриозом III-IV стадии (n=181)	χ^2 ; p
1	2	3	4	5	6
Боль	Слабая	абс.	52	41	11,81; 0,003
		%	53,6	31,1	
	Умеренная	абс.	32	66	
		%	33	50	
	Сильная	абс.	13	25	
		%	13,4	18,9	
Дисменорея	Слабая	абс.	90	103	1,06; 0,349
		%	96,8	93,6	
	Умеренная	абс.	3	7	
		%	3,2	6,4	

1	2	3	4	5	6
Диспареуния	Слабая	абс.	20	31	3,05; 0,260
		%	100	86,1	
	Умеренная	абс.	0	3	
		%	0	8,3	
	Сильная	абс.	0	2	
		%	0	5,6	

Бесплодие диагностировали у 287 (68,8%) женщин с эндометриозом: первичное – у 170 (40,7%), вторичное – у 117 (28,1%). Средняя продолжительность бесплодия (Me (Q₁;Q₃)) составила 3 (2;5) года.

Как видно из таблицы 27, на отсутствие наступления беременности статистически более часто указывали пациентки с I-II стадией ГЭ – 82,6%, в то время как при III-IV стадии проблема бесплодия беспокоила каждую вторую пациентку.

Таблица 27 - Частота бесплодия у женщин с эндометриозом в подгруппах

Клинический симптом		Женщины с эндометриозом I-II стадии (n=236)	Женщины с эндометриозом III-IV стадии (n=181)	χ^2 ; p
Бесплодие	абс.	195	92	48,27;
	%	82,6	50,8	<0,001

Частота первичного и вторичного бесплодия не отличались в подгруппах пациенток с различной стадией распространения ГЭ ($\chi^2=0,42$; p=0,519).

Таблица 28 - Частота первичного и вторичного бесплодия у женщин с эндометриозом в подгруппах

Бесплодие		Женщины с эндометриозом I-II стадии и бесплодием (n=195)	Женщины с эндометриозом III-IV стадии и бесплодием (n=92)	χ^2 ; p
Первичное	абс.	113	57	0,42; 0,519
	%	57,9	62	
Вторичное	абс.	82	35	
	%	42,1	38	

Продолжительность течения ГЭ (Me(Q₁;Q₃)) с момента появления клинических симптомов составила в среднем 1,5 (1;3) года. При этом на постановку диагноза с момента появления первых жалоб у пациенток с I-II стадией заболевания потребовалось в два раза больше времени по сравнению с женщинами, страдающими эндометриозом III-IV стадии распространения (табл. 29).

Таблица 29 - Продолжительность течения эндометриоза у женщин в подгруппах

Продолжительность (лет)	Женщины с эндометриозом I-II стадии (n=236)	Женщины с эндометриозом III-IV стадии (n=181)	U; p
Me	2,00	1,00	13689,5; <0,001
Q ₁	1,00	0,7	
Q ₃	4,00	2,00	

Примечание: U – критерий Манна-Уитни. P – уровень статистической значимости различий между группами.

Особое внимание уделяли наличию рецидивов в анамнезе у женщин с ГЭ. Всего рецидивирующее течение эндометриоза отмечено у 55 больных. При этом отмечалось статистически значимое увеличение числа пациенток с рецидивирующим течением ГЭ III-IV стадии ($p < 0,05$) (табл. 30).

Таблица 30 - Частота рецидивирующего течения у женщин с эндометриозом в подгруппах

Рецидив		Женщины с эндометриозом I-II стадии (n=236)	Женщины с эндометриозом III-IV стадии (n=181)	χ^2 ; p
Наличие	абс.	17	38	17,02; <0,001
	%	7,2	21	
Отсутствие	абс.	219	143	
	%	92,8	79	

Примечание: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. P – уровень статистической значимости различий между группами. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Таким образом, пациентки с эндометриозом достоверно чаще предъявляли жалобы на боль, дисменорею и диспареунию. У больных с III-IV стадией ГЭ описанные выше симптомы встречались статистически значимо чаще, чем у женщин с I-II стадией. Также для пациенток с III-IV стадией заболевания характерным было наличие умеренной выраженной тазовой боли, в то время как для I-II стадии более типичной была слабая ее интенсивность. Продолжительность заболевания с момента появления первых симптомов до постановки диагноза у больных с III-IV стадией оказалась короче по сравнению с пациентками с I-II стадией эндометриоза. Жалобы на бесплодие чаще предъявляли женщины с I-II стадией распространения ГЭ. Наконец, рецидивирующее течение заболевания достоверно чаще встречалось у пациенток с III-IV стадией.

3.2 Изменения органов малого таза при генитальном эндометриозе, выявленные во время выполнения лечебно-диагностической лапароскопии

Во время проведения лапароскопии определялась стадия распространения ГЭ по шкале R-AFS (1985) (табл. 31).

Таблица 31 - Стадия распространения эндометриоза по шкале R-AFS (1985 г.)

Стадия распространения эндометриоза	Женщины с эндометриозом (n=417)	
	абс.	%
I	132	31,7
II	104	24,9
III	132	31,7
IV	49	11,7

Примечание: n – количество женщин в группе.

Перитонеальный эндометриоз диагностирован 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.

Во время выполнения лапароскопии спаечный процесс органов малого таза обнаруживался у 255 (61,2%) женщин с эндометриозом. Степень распространения спаечного процесса малого таза оценивали по классификации Hulka et al. (1978) [418] (табл. 32).

Таким образом, у женщин с ГЭ во время лапароскопии наиболее часто выявлялись I и III стадии его распространения. У подавляющего большинства больных были выявлены малые формы эндометриоза. Среди пациенток со спаечным процессом органов малого таза преобладали женщины с его II степенью.

Таблица 32 - Спаечный процесс органов малого таза у женщин с эндометриозом

Степень распространения спаечного процесса органов малого таза	Женщины с эндометриозом (n=255)	
	абс.	%
I	62	24,3
II	108	42,4
III	64	25,1
IV	21	8,2

Примечание: n – количество женщин в группе.

3.3 Комбинированное лечение женщин с генитальным эндометриозом

В соответствии с выявленной патологией проводилась хирургическая коррекция, направленная на восстановление репродуктивной функции и нормальных анатомических отношений органов малого таза (табл. 33).

Таблица 33 - Виды оперативных вмешательств на органах малого таза у женщин с эндометриозом

Оперативные вмешательства	Женщины с эндометриозом (n=417)	
	абс.	%
Термокаутеризация очагов эндометриоза	301	72,2
Эксцизия очагов эндометриоза	8	1,9
Цистэктомия	239	57,3
Адгезиолизис	252	60,4

Примечание: n – количество женщин в группе.

В послеоперационном периоде, в зависимости от получаемого вида лечения, ретроспективно все пациентки были разделены на три группы. В четвертую группу – группу сравнения, вошли те пациентки, которые по тем или иным причинам отказались от гормонального лечения. Данные представлены в таблице 34.

Таблица 34 - Гормономодулирующее лечение женщин с эндометриозом в послеоперационном периоде

Группа	Вид лечения	Женщины с эндометриозом (n=417)	
		абс.	%
1	Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона	157	37,6
2	Комбинированные оральные контрацептивы	137	32,9
3	Гестагены	48	11,5
4	Без гормонального лечения	75	18

Примечание: n – количество женщин в группе.

Анализируя распределение пациенток по виду терапии (табл. 35), мы пришли к выводу, что при III-IV стадии ГЭ наиболее часто назначались агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (АГнРГ), в то время как при I-II стадии чаще назначались комбинированные оральные контрацептивы (КОК) ($\chi^2=24,31$; $p<0,001$).

Таким образом, наиболее часто выполнялись такие операции, как термокаутеризация и эксцизия очагов эндометриоза, а также цистэктомия. При III-IV стадии ГЭ основным методом гормонального лечения было назначение АГнРГ, в то время как при I-II стадии чаще назначались КОК.

Таблица 35 - Распределение женщин с различной стадией распространения эндометриоза в зависимости от вида терапии

Вид лечения		Женщины с эндометриозом I-II стадии (n=236)	Женщины с эндометриозом III-IV стадии (n=181)	χ^2 ; p
АГнРГ	абс.	67	90	24,31; <0,001
	%	28,4	49,7	
КОК	абс.	88	49	
	%	37,3	27,1	
Гестагены	абс.	26	22	
	%	11	12,2	
Без гормонов	абс.	55	20	
	%	23,3	11	

Примечание: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона для произвольных таблиц. P – уровень статистической значимости различий между группами. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

3.4 Отдаленные результаты комбинированного лечения женщин с генитальным эндометриозом

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

3.4.1 Лечение болевого синдрома у женщин с эндометриозом

После проведения лечения на наличие тазовых болей указывали 154 (67,2%) пациенток (табл. 36).

Таблица 36 - Эффективность лечения синдрома тазовых болей у женщин с эндометриозом

Болевой синдром		Женщины с эндометриозом и тазовыми болями (n=229)	
Купирован	абс.	75	
	%	32,8	
Не купирован	абс.	154	
	%	67,2	

Примечание: n – количество женщин в группе.

Статистически значимых различий в подгруппах наблюдения нами отмечено не было (табл. 37).

Таблица 37 - Эффективность лечения синдрома тазовых болей у женщин с эндометриозом в зависимости от стадии его распространения

Болевой синдром		Тазовые боли (n=229)		χ^2 ; p
		Женщины с эндометриозом I-II стадии (n=97)	Женщины с эндометриозом III-IV стадии (n=132)	
Купирован	абс.	34	41	0,40; 0,520
	%	35,1	31,1	
Не купирован	абс.	63	91	
	%	64,9	68,9	

Примечание: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. P – уровень статистической значимости различий между группами. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

При оценке отдаленных результатов лечения на сохранение болевого синдрома достоверно чаще указывали пациентки с ГЭ, не получавшие гормонотерапию в послеоперационном периоде, чем получавшие ее женщины ($p=0,003$). Данные представлены в таблице 38.

Таблица 38 - Эффективность купирования синдрома тазовых болей у женщин с эндометриозом в подгруппах лечения

Болевой синдром		Тазовые боли (n=229)		p
		Гормонотерапия (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 и в таблицах 39, 40: 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 $p<0,05$.

Таблица 39 - Эффективность лечения синдрома тазовых болей у женщин с I-II стадией эндометриоза

Болевой синдром		Тазовые боли (n=97)		p
		Гормонотерапия (n=79)	Без гормонального лечения (n=18)	
Купирован	абс.	32	2	0,027
	%	40,5	11,1	
Не купирован	абс.	47	16	
	%	59,5	88,9	

У женщин с I-II стадией ГЭ были получены статистически значимые различия, подтверждающие эффективность лечения синдрома тазовых болей с

применением гормономодулирующего лечения в послеоперационном периоде (табл. 39).

Применение гормономодулирующего лечения в послеоперационном периоде у обследованных женщин с III-IV стадией ГЭ с целью купирования болевого синдрома также было более эффективным по сравнению с пациентками, не получавшими гормональной терапии ($p=0,046$) (табл. 40).

Таблица 40 - Эффективность лечения синдрома тазовых болей у женщин с III-IV стадией эндометриоза

Болевой синдром		Тазовые боли (n=132)		p
		Гормономодулирующая терапия (n=119)	Без гормонального лечения (n=13)	
Купирован	абс.	40	1	0,046
	%	33,6	7,6	
Не купирован	абс.	79	12	
	%	66,4	92,4	

Сравнивая эффективность терапии синдрома тазовых болей, нами были получены убедительные статистические данные, свидетельствующие в пользу применения гестагенов и АГнРГ при ГЭ (табл. 41).

Таблица 41 - 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)	
1	2	3	4	5	6

Продолжение таблицы 41

1	2	3	4	5	6
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 ¹	0,172 ²	0,001 ³	

Примечание. Здесь и в таблицах 42, 43: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью t критерия Фишера. P – уровень статистической значимости различий между группами: p^1 – с применением АГнРГ по сравнению с группой без гормонотерапии, p^2 – с применением КОК по сравнению с группой без гормонотерапии, p^3 – с применением гестагенов по сравнению с группой без гормонотерапии. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Среди больных с I-II стадией ГЭ нами были получены аналогичные результаты – наиболее эффективным было применение АГнРГ и гестагенов, в то время как назначение КОК статистически значимо не влияло на эффективность купирования болей у пациенток с эндометриозом (табл. 42).

Таблица 42 - Эффективность лечения синдрома тазовых болей у женщин с I-II стадией эндометриоза

Болевой синдром		Тазовые боли (n=97)			
		Гормонотерапия			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 ¹	0,176 ²	0,042 ³	

При лечении синдрома тазовых болей у пациенток с III-IV стадией распространения ГЭ наилучшие результаты были получены как после применения КОК, так и в группе пациенток, не получающих гормонотерапию в послеоперационном периоде (табл. 43).

Таблица 43 - **Эффективность лечения синдрома тазовых болей у женщин с III-IV стадией эндометриоза**

Болевой синдром		Тазовые боли (n=132)			
		Гормонотерапия			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, эффективность лечения болевого синдрома не зависела от стадии распространения эндометриоза. При оценке отдаленных результатов лечения на сохранение болевого синдрома значимо чаще указывали пациентки, не получавшие гормонотерапию в послеоперационном периоде. При сравнении эффективности терапии синдрома тазовых болей наилучшие результаты были получены после применения гестагенов и АГнРГ.

3.4.2 Лечение дисменореи у женщин с генитальным эндометриозом

Симптомы дисменореи после проведенного лечения сохранялись у 87 (42,9%) женщин (табл. 44).

Таблица 44 - **Эффективность лечения дисменореи у женщин с эндометриозом**

Симптомы		Женщины с эндометриозом и дисменореей (n=203)	
Купированы	абс.	116	
	%	57,1	
Не купированы	абс.	87	
	%	42,9	

Примечание: n – количество человек в группе.

Число пациенток, указывающих на симптомы дисменореи после окончания комбинированного лечения, в подгруппе с III-IV стадией ГЭ было статистически выше (табл. 45).

Таблица 45 - **Эффективность лечения дисменореи у женщин с эндометриозом в зависимости от стадии его распространения**

Симптомы		Дисменорея (n=203)		χ^2 ; p
		Женщины с эндометриозом I-II стадии (n=93)	Женщины с эндометриозом III-IV стадии (n=110)	
Купированы	абс.	53	46	4,64 0,031
	%	56,9	41,8	
Не купированы	абс.	40	64	
	%	43,1	58,2	

Примечание. Здесь и в таблице 46: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. P – уровень статистической значимости различий между группами. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Симптомы дисменореи статистически чаще встречались у пациенток, не получавших гормонального лечения в послеоперационном периоде ($\chi^2=14,85$; $p < 0,001$) (табл. 46).

Таблица 46 - **Эффективность купирования дисменореи у женщин с эндометриозом в подгруппах лечения**

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

У женщин с I-II стадией генитального эндометриоза эффективность гормоналомодулирующего лечения дисменореи была выше, чем терапии без применения гормонов (табл. 47).

Таблица 47 - **Эффективность лечения дисменореи у женщин с I-II стадией эндометриоза**

Симптомы		Дисменорея (n=93)		p
		Гормономодулирующая терапия (n=73)	Без гормонального лечения (n=20)	
Купированы	абс.	43	4	0,024
	%	58,9	20,0	
Не купированы	абс.	30	16	
	%	41,1	80,0	

Примечание. Здесь и в таблице 48: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью точного критерия Фишера. P – уровень статистической значимости различий между группами. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Эффективность купирования симптомов дисменореи у обследованных женщин с III-IV стадией ГЭ в послеоперационном периоде при применении гормономодулирующего лечения была выше, чем у пациенток без гормональной терапии ($p=0,038$) (табл. 48).

Таблица 48 - Эффективность лечения дисменореи у женщин с III-IV стадией эндометриоза

Симптомы		Дисменорея (n=110)		p
		Гормономодулирующая терапия (n=100)	Без гормонального лечения (n=10)	
Купированы	абс.	66	3	0,038
	%	66,0	30,0	
Не купированы	абс.	34	7	
	%	34,0	70,0	

При оценке отдаленных результатов лечения дисменореи статистически значимые различия были получены после применения любой гормономодулирующей терапии в послеоперационном периоде (табл. 49).

Таблица 49 - 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)	
1	2	3	4	5	6
Купированы	абс.	58	33	18	7
	%	61,7	60,0	66,6	23,3

Продолжение таблицы 49

1	2	3	4	5	6
Не купированы	абс.	36	22	6	23
	%	38,3	40,0	33,4	76,7
$\chi^2; p$		11,93; <0,001 ¹	9,06; 0,026 ²	8,54; <0,001 ³	

Примечание: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. P – уровень статистической значимости различий между группами: p^1 – с применением АГнРГ по сравнению с группой без гормонотерапии, p^2 – с применением КОК по сравнению с группой без гормонотерапии, p^3 – с применением гестагенов по сравнению с группой без гормонотерапии. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

У женщин с I-II стадией эндометриоза, не получавших гормонотерапии, симптомы дисменореи сохранялись чаще по сравнению с пациентками с гормональным лечением (табл. 50).

Таблица 50 - Эффективность лечения дисменореи у женщин с I-II стадией эндометриоза

Симптомы		Дисменорея (n=93)			
		Гормонотерапия			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 ¹	0,003 ²	0,021 ³	

Примечание. Здесь и в таблице 51: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия t критерий Фишера. P – уровень статистической значимости различий между группами: p^1 – с применением АГнРГ по сравнению с группой без гормонотерапии, p^2 – с применением КОК по сравнению с группой без гормонотерапии, p^3 – с применением гестагенов по сравнению с группой без гормонотерапии. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

При лечении дисменореи у пациенток с III-IV стадией распространения ГЭ статистически значимые различия были получены только после приема гестагенов и АГнРГ (табл. 51).

Таблица 51 - **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 ¹	0,274 ²	0,027 ³	

Таким образом, эффективность лечения дисменореи при III-IV стадии распространения эндометриоза ниже. Статистически чаще симптомы дисменореи встречались у пациенток, не получавших гормономодулирующую терапию в послеоперационном периоде. Значимые различия эффективности лечения дисменореи были получены после назначения любой гормональной терапии у пациенток с I-II стадией ГЭ. У женщин с III-IV стадией эндометриоза эффективным был прием только гестагенов и АГнРГ.

3.4.3 Особенности рецидивирующего течения генитального эндометриоза у женщин после лечения

На наличие рецидивов после окончания лечения спустя 12 месяцев указывали 16 (3,8%) пациенток (табл. 52).

Таблица 52 - Частота рецидивов после лечения у женщин с эндометриозом

Рецидив		Женщины с эндометриозом (n=417)
После лечения	абс.	16
	%	3,8

Примечание: n – количество человек в группе.

Достоверно чаще рецидивирующее течение в послеоперационном периоде сопровождалось III-IV стадиями эндометриоза (табл. 53).

Таблица 53 - Частота рецидивов после лечения у женщин с эндометриозом в зависимости от стадии его распространения

Рецидив		Женщины с эндометриозом I-II стадии (n=236)	Женщины с эндометриозом III-IV стадии (n=181)	χ^2 ; p
После лечения	абс.	3	13	9,701; 0,020
	%	1,3	7,2	

Примечание: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. P – уровень статистической значимости различий между группами. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Статистически значимых результатов, указывающих на изменение частоты рецидивов после окончания лечения в зависимости от его вида (без или с применением гормонов), получено не было ($p=0,899$).

Таким образом, рецидивирующее течение наиболее характерно для III-IV стадий ГЭ. Убедительных статистических данных, свидетельствующих в пользу применения того или иного вида гормонального лечения, приводящего к снижению рецидивов ГЭ, получено не было.

3.4.4 Реализация репродуктивной функции после лечения у женщин с генитальным эндометриозом

Среди планирующих беременность после лечения ее наступление отмечалось у 157 из 326 женщин. Частота наступления беременности у пациенток с ГЭ, не страдающих бесплодием, была значимо выше, чем у женщин с ГЭ, имеющих проблемы с зачатием в анамнезе (табл. 54).

Таблица 54 - Частота наступления беременности после лечения у женщин с эндометриозом

Беременность		При бесплодии (n=281)	Без бесплодия (n=45)	χ^2 ; p
Наступила	абс.	126	31	8,99; 0,003
	%	44,8	68,9	
Не наступила	абс.	155	14	
	%	55,2	31,1	

Примечание. Здесь и в таблицах 55, 56: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. P – уровень статистической значимости различий между группами. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

При анализе частоты наступления беременности у пациенток с ГЭ после окончания лечения было установлено, что статистически более часто она наступала у пациенток с I-II стадией заболевания (табл. 55).

У женщин с ГЭ при применении гормонального лечения после операции частота наступления беременности была статистически значимо выше по сравнению с пациентками, не получающими гормономодулирующую терапию (табл. 56).

Таблица 55 - Частота наступления беременности при ее планировании после лечения у женщин с эндометриозом в зависимости от стадии его распространения

Беременность		Женщины с эндометриозом I-II стадии (n=206)	Женщины с эндометриозом III-IV стадии (n=120)	χ^2 ; p
Наступила	абс.	116	41	14,89; <0,001
	%	56,3	34,2	
Не наступила	абс.	90	79	
	%	43,7	65,8	

Таблица 56 - Частота наступления беременности при ее планировании у женщин с эндометриозом при применении гормональной терапии и без нее

Беременность		Женщины с эндометриозом (n=326)		χ^2 ; p
		Гормономодулирующая терапия (n=263)	Без гормональной терапии (n=63)	
Наступила	абс.	144	13	23,70; <0,001
	%	54,8	20,6	
Не наступила	абс.	119	50	
	%	45,2	79,4	

Наиболее часто и статистически значимо беременность наступала после лечения АГнРГ (62,2%). Несколько более низкой по сравнению с АГнРГ в отношении реализации репродуктивной функции у женщин с ГЭ была эффективность приема КОК (51,5%). Лечение гестагенами практически не влияло на частоту наступления беременности у пациенток с эндометриозом (табл. 57).

Таблица 57 - Частота наступления беременности при ее планировании у женщин с эндометриозом в подгруппах лечения

Беременность		Женщины с эндометриозом (n=326)			
		Гормономодулирующая терапия			Без препаратов (n=63)
		АГнРГ (n=127)	КОК (n=99)	Гестагены (n=37)	
Наступила	абс.	79	51	14	13
	%	62,2	51,5	37,8	20,6
Не наступила	абс.	48	48	23	50
	%	37,8	48,5	62,2	79,4
$\chi^2; p$		29,14; 0,001 ¹	15,36; 0,001 ²	3,50; 0,061 ³	

Примечание: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. P – уровень статистической значимости различий между группами: p^1 – с применением АГнРГ по сравнению с группой без гормономодулирующей терапии, p^2 – с применением КОК по сравнению с группой без гормономодулирующей терапии, p^3 – с применением гестагенов по сравнению с группой без гормономодулирующей терапии. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Таким образом, частота наступления беременности у пациенток с ГЭ и бесплодием и женщин, не имеющих проблем с зачатием, статистически различна. После проведенного лечения чаще наступала беременность у пациенток с I-II стадией эндометриоза. Применение гормонального лечения повышало частоту наступления беременности по сравнению с пациентками без гормономодулирующей терапии. Наиболее часто беременность наступала после применения АГнРГ и КОК.

3.4.5 Эффективность лечения бесплодия у женщин с генитальным эндометриозом

При сравнении эффективности лечения бесплодия при эндометриозе мы получили статистически значимые различия у пациенток в группе с гормономодулирующей терапией – у них беременность наступала достоверно чаще, чем у пациенток без применения гормонов в послеоперационном периоде (табл. 58).

Таблица 58 - Частота наступления беременности у женщин с эндометриозом и бесплодием при применении гормональной терапии и без нее

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

Примечание. Здесь и в таблице 59: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. P – уровень статистической значимости различий между группами. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Статистически значимо 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. 59).

По частоте наступления беременности при эндометриоз-ассоциированном бесплодии 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%. При этом

статистически значимые различия по эффективности различных видов лечения были получены после применения любого вида гормонального лечения (табл. 60).

Таблица 59 - 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)	χ^2 ; p
Наступила	абс.	105	21	22,20; <0,001
	%	54,4	23,9	
Не наступила	абс.	88	67	
	%	45,6	76,1	

Таблица 60 - 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
χ^2 ; p		27,25; <0,001 ¹	5,39; 0,020 ²	6,76; 0,010 ³	

Примечание: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. P – уровень статистической значимости различий между группами: p^1 – с применением АГнРГ по сравнению с группой без гормономодулирующей терапии, p^2 – с применением КОК по сравнению с группой без гормономодулирующей терапии, p^3 – с применением гестагенов по сравнению с группой без гормономодулирующей терапии. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Применение программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) значительно 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% (табл. 62).

Таблица 61 - Эффективность экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в лечении бесплодия у женщин с эндометриозом

Беременность		ЭКО (n=51)	Без ЭКО (n=230)	χ^2 ; p
Наступила	абс.	34	92	12,00; <0,001
	%	66,7	40	
Не наступила	абс.	17	138	
	%	34,3	60	

Примечание: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. P – уровень статистической значимости между группами. Статистически значимые различия считали при $p<0,05$.

Таким образом, у пациенток с бесплодием и эндометриозом после применения гормонотерапии частота наступления беременности выше, по сравнению с больными, которые не получали гормональную терапию в послеоперационном периоде. Значимо чаще беременность наступала у пациенток с бесплодием и I-II стадией распространения ГЭ, чем в группе с III-IV его стадией. Наилучшие результаты при лечении бесплодия у пациенток с эндометриозом были достигнуты после применения АГнРГ и гестагенов. При этом частота наступления беременности у женщин с эндометриозом после окончания приема КОК также была значительно выше, чем у женщин, не получавших гормонального лечения.

Применение ЭКО достоверно повышает частоту наступления маточной беременности у пациенток с бесплодием и ГЭ.

3.5 Молекулярно-генетические факторы генитального эндометриоза

Полученные частоты исследуемых полиморфных вариантов генов проверялись на соответствие ожидаемым при равновесии Харди-Вайнберга.

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

У женщин с эндометриозом распределение генотипов ($\chi^2=35,79$; $p<0,001$; $\phi=3,2^*$; $p<0,001$) и аллелей ($\chi^2=37,52$; $p<0,001$) полиморфизма *A-4889G* гена *CYP1A1* существенно отличалось от группы контроля (табл. 62).

Таблица 62 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *A-4889G* гена *CYP1A1* (абс., %) у женщин с эндометриозом

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

Примечание. Здесь и в таблицах 63, 64, 65: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона и ϕ 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.

Среди пациенток с ГЭ отмечалось повышение частоты встречаемости аллеля *G* (24,7%), гомозиготного генотипа *GG* (8%), гетерозиготного генотипа *AG*

(33,5%) и снижение частоты гомозиготного генотипа *AA* (58,6%) по сравнению с группой контроля (соответственно 5,1, 0,9, 8,4 и 90,7%) (табл. 62). 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 (OR=6,05), в то время как генотип *AA* (OR=0,15) оказывал протективный эффект в отношении развития заболевания (табл. 62).

При проведении молекулярно-генетического обследования в ходе анализа распространенности полиморфизма *C-734A* гена *CYP1A2* у женщин с ГЭ выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение частоты встречаемости генотипа *CC* (71,3%), а также увеличение встречаемости генотипов *CA* (21,92%) и *AA* (6,8%) по сравнению с группой женщин без ГЭ (соответственно 89,7, 9,3 и 0,9%) (табл. 63). Сравнение частоты встречаемости аллеля *A* также показало статистически значимое ($p < 0,05$) ее повышение в основной группе (17,7%) по сравнению с группой контроля (5,6%). По результатам расчета OR выявлено, что носительство аллеля *A* (OR=3,63), генотипов *CA* (OR=2,72) и *AA* (OR=7,70) предрасполагает к ГЭ, а гомозиготного генотипа *CC* полиморфизма *C-734A* гена *CYP1A2* – напротив, обуславливает протективный эффект в отношении развития болезни (OR=0,28).

Таблица 63 - 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		χ^2 ; ϕ^* ; 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)

Согласно результатам проведенного исследования, гомозиготный по аллелю *G* генотип полиморфизма *G-638A* гена *SULT1A1* у пациенток с эндометриозом (82,1%) и женщин без данной патологии (89,7%) встречался практически с одинаковой частотой (табл. 64). Частоты распределения аллелей и генотипов полиморфного варианта *G-638A* гена *SULT1A1* у них не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$) (табл. 64).

Таблица 64 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *G-638A* гена *SULT1A1* (абс., %) у женщин с эндометриозом

Генотипы и аллели полиморфизма <i>G-638A</i> гена <i>SULT1A1</i>	Группы обследованных лиц		χ^2 ; ϕ^* ; p	OR (95% CI)
	Женщины без эндометриоза (n=107)	Женщины с эндометриозом (n=251)		
<i>GG</i>	96 (89,7)	206 (82,1)	3,36; 0,186	0,52 (0,26-1,06)
<i>GA</i>	9 (8,4)	38 (15,1)		1,94 (0,90-4,17)
<i>AA</i>	2 (1,9)	7 (2,8)	0,5*; $>0,05$	1,51 (0,31-7,37)
<i>A</i>	13 (6,1)	52 (10,4)	3,34; 0,070	1,79 (0,95-3,36)

Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма *C-174T* промоторного участка гена *SULT1E1* также не выявил статистически значимых различий между контрольной и основной группами обследованных женщин ($p > 0,05$) (табл. 65).

Таблица 65 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *C-174T* гена *SULT1E1* (абс., %) у женщин с эндометриозом

Генотипы и аллели полиморфизма <i>C-174T</i> гена <i>SULT1E1</i>	Группы обследованных лиц		χ^2 ; ϕ^* ; p	OR (95% CI)
	Женщины без эндометриоза (n=107)	Женщины с эндометриозом (n=251)		
1	2	3	4	5

1	2	3	4	5
<i>CC</i>	93 (86,9)	201 (80,1)	2,55; 0,293	0,61 (0,32-1,15)
<i>CT</i>	11 (10,3)	41 (16,3)		1,70 (0,84-3,46)
<i>TT</i>	3 (2,8)	9 (3,6)	0,4*; >0,05	1,29 (0,34-4,86)
<i>T</i>	17 (7,9)	59 (11,8)	2,29; 0,130	1,54 (0,88-2,72)

Гомозиготный генотип *CC* встречался у них в 80% случаев, реже выявлялись генотипы *CT* и *TT* (табл. 65).

Таким образом, к развитию ГЭ у женщин предрасполагает носительство аллеля *G* и генотипов *AG* и *GG* полиморфизма *A-4889G* гена *CYP1A1*, а также аллеля *A* и генотипов *CA* и *AA* полиморфизма *C-734A* гена *CYP1A2*.

Протективным эффектом в отношении развития заболевания обладают: генотип *AA* полиморфизма *A-4889G* гена *CYP1A1*; генотип *CC* полиморфизма *C-734A* гена *CYP1A2*.

3.5.1.1 Комбинации полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с генитальным эндометриозом

Для комплексной оценки влияния полиморфных вариантов *A-4889G* гена *CYP1A1*, *C-734A* гена *CYP1A2*, *G-638A* гена *SULT1A1* и *C-174T* гена *SULT1E1* на развитие ГЭ мы провели анализ распространенности их комбинаций. Результатом проведенного исследования явились выявленные сочетания генотипов, предрасполагающие к развитию заболевания:

CYP1A1AG/CYP1A2CC/SULT1A1GG/SULT1E1CC (у 40 (15,9%) женщин с ГЭ и у 8 (7,4%) женщин без эндометриоза) ($\chi^2=4,03$; $p=0,045$) (OR=2,37).

3.5.2 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 нами выявлено повышение частоты встречаемости аллеля *T* (у 21,7%) полиморфизма *C511T* гена *IL1B* ($\chi^2=5,68$; $p=0,020$) и аллеля *G* (у 32,5%) полиморфизма *T-330G* гена *IL2* ($\chi^2=5,53$; $p=0,019$) по сравнению с группой контроля (табл. 66, 67), носительство которых предрасполагало к развитию ГЭ (OR=1,70 и OR=1,58 соответственно).

Таблица 66 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *C-511T* гена *IL1B* (абс., %) у женщин с эндометриозом

Генотипы и аллели полиморфизма <i>C-511T</i> гена <i>L1B</i>	Группы обследованных лиц		χ^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)

Примечание. Здесь и в таблицах 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона и ϕ 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.

При оценке распределения генотипов полиморфизма *T-330G* гена *IL2* у женщин основной и контрольной групп статистически значимых различий не

было установлено (табл. 67), в то время как генотип *TT* полиморфизма *C511T* гена *IL1B* определялся только у женщин с ГЭ (в 10,8% случаев) (табл. 66).

Таблица 67 - 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		χ^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)

При исследовании полиморфизма *C-590T* гена *IL4* у женщин без эндометриоза выявлено преобладание генотипа *CC* (у 70,1%) над генотипом *CT* (у 29,9%), при этом гомозиготный генотип по аллелю *T* не обнаруживался вовсе (табл. 68).

Таблица 68 - 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		χ^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)

У женщин с ГЭ преобладающим был также генотип *CC* (у 51%), а генотип *TT* выявлялся в 11,6% случаев (табл. 68). При сравнительной оценке частот генотипов и аллелей полиморфного участка *C-590T* гена *IL4* у женщин с эндометриозом было установлено снижение частоты генотипа *CC* ($\chi^2=18,40$; $p<0,001$) и увеличение частоты аллеля *T* (30,3%) ($\chi^2=11,85$; $p=0,001$). Была показана положительная ассоциация ГЭ с аллелем *T* ($OR=2,47$) полиморфизма *C-590T* гена *IL4*. Генотип *CC* ($OR=0,44$), напротив, обладал протективным эффектом в отношении развития ГЭ (табл. 68).

В ходе анализа распространенности полиморфизма *G-174C* гена *IL6* у женщин с ГЭ регистрировалось статистически значимое ($\chi^2=13,67$; $p<0,001$) снижение частоты встречаемости генотипа *GG* (у 59,4%), а также увеличение встречаемости генотипа *CC* (у 13,2%) ($\phi=4,7$; $p<0,001$) по сравнению с группой женщин без ГЭ (соответственно у 72 и 0,9%) (табл. 69). Сравнение частоты встречаемости аллеля *C* также показало ее повышение в основной группе (у 26,9%, $p<0,001$) по сравнению с группой контроля (у 14,5%) (табл. 69). По результатам расчета OR выявлено, что носительство аллеля *C* ($OR=2,17$) и генотипа *CC* ($OR=16,05$) предрасполагает к развитию ГЭ, а гомозиготного генотипа *GG* полиморфизма *G-174C* гена *IL6* – обуславливает протективный эффект в отношении болезни ($OR=0,57$).

Таблица 69 - 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		χ^2 ; ϕ^* ; 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)

При исследовании частоты встречаемости полиморфного участка *C-592A* гена *IL10* обнаружено, что у женщин с ГЭ частота аллеля *A* данного полиморфизма (у 32,9% пациенток; $\chi^2=74,60$; $p<0,001$) и его генотипов *CA* и *AA* (соответственно у 35,5% и 15,1% пациенток; $\phi=7,7$ и $\phi=5,2$ ($p<0,001$)) была значимо выше по сравнению с таковыми в контрольной группе (табл. 70). Выявлялась положительная их ассоциация с ГЭ ($OR=16,97$ для аллеля *A*, $OR=14,15$ для генотипа *CA* и $OR=18,91$ для генотипа *AA*). Генотип *CC* полиморфизма *C-592A* гена *IL10* встречался значимо чаще ($\chi^2=68,02$; $p<0,001$) у женщин группы контроля (у 95,3%, табл. 70) и оказывал протективный эффект в отношении развития заболевания ($OR=0,05$).

Таблица 70 - 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		χ^2 ; ϕ^* ; 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)

Проведенный анализ распределения аллелей ($\chi^2=0,98$; $p=0,32$) и генотипов ($\chi^2=1,20$; $p=0,549$ и $\phi=0,07$; $p>0,05$) полиморфизма *A-1188C* промоторного участка гена *IL12B* не установил статистически значимых различий между группами (табл. 71). Так, у женщин без эндометриоза генотип *AA* встречался в 79,4%, *AC* – в 18,7%, а генотип *CC* – в 1,9% случаев. У женщин с эндометриозом носителями гомозиготного генотипа по аллелю *A* являлись 74,1%, гетерозиготного генотипа *AC* – 23,9% и гомозиготного по аллелю *C* – 2% пациенток (табл. 71). Носителями аллеля *C* полиморфного сайта *A-1188C* гена *IL12B* были 11,2% женщин в

контрольной группе и 13,9% в группе пациенток с эндометриозом (табл. 71).

Таблица 71 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *A-1188C* гена *IL12B* (абс., %) у женщин с эндометриозом

Генотипы и аллели полиморфизма <i>A-1188C</i> гена <i>IL12B</i>	Группы обследованных лиц		χ^2 ; ϕ^* ; p	OR (95% CI)
	Женщины без эндометриоза (n=107)	Женщины с эндометриозом (n=251)		
<i>AA</i>	85 (79,4)	186 (74,1)	1,20; 0,549	0,74 (0,43-1,28)
<i>AC</i>	20 (18,7)	60 (23,9)		1,37 (0,78-2,41)
<i>CC</i>	2 (1,9)	5 (2)	0,07*; >0,05	1,07 (0,20-5,59)
<i>C</i>	24 (11,2)	70 (13,9)	0,98; 0,320	1,28 (0,78-2,10)

При анализе распределения аллелей и генотипов полиморфизма *G-308A* гена *TNFA* нами выявлено значимое ($p < 0,05$) повышение частоты встречаемости аллеля *A* (23,5%), гомозиготного генотипа *AA* (10,9%) и снижение частоты встречаемости генотипа *GG* (63,6%) в основной группе по сравнению с группой контроля (соответственно у 11,7, 1,9 и 78,5%) (табл. 72).

Таблица 72 - 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		χ^2 ; ϕ^* ; 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. Носительство аллеля *A* полиморфного участка *G-308A* гена *TNFA* также предрасполагало к ГЭ (OR=2,32), в то время как генотип *GG* (OR=0,48) проявлял протективные свойства в отношении развития заболевания (табл. 72).

Анализ характера распределения генотипов и аллелей полиморфизма *A-874T* гена *IFNG* не выявил значимых различий ($p>0,05$). Было обнаружено, что среди всех обследованных женщин преобладающим оказался генотип *AA*, а редким – генотип *TT* полиморфизма *A-874T* гена *IFNG* (табл.73).

Таблица 73 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *A-874T* гена *IFNG* (абс., %) у женщин с эндометриозом

Генотипы и аллели полиморфизма <i>A-874T</i> гена <i>IFNG</i>	Группы обследованных лиц		χ^2 ; <i>p</i>	OR (95% CI)
	Женщины без эндометриоза (n=107)	Женщины с эндометриозом (n=251)		
<i>AA</i>	74 (69,2)	175 (69,7)	0,01; 0,994	1,03 (0,63-1,68)
<i>AT</i>	26 (24,3)	60 (23,9)		0,98 (0,58-1,66)
<i>TT</i>	7 (6,5)	16 (6,4)		0,97 (0,39-2,44)
<i>T</i>	40 (18,7)	92 (18,3)	0,01; 0,918	0,98 (0,65-1,47)

У женщин с эндометриозом распределение генотипов ($\chi^2=29,68$; $p<0,001$) и аллелей ($\chi^2=14,02$; $p<0,001$) полиморфизма *C-509T* гена *TGF β* существенно различалось по сравнению с группой контроля (табл. 74). Среди пациенток с ГЭ отмечалось снижение распространенности генотипа *CC* (у 47,8%) и увеличение частоты встречаемости генотипа *CT* (у 39,4%) и аллеля *T* (у 32,5%) (табл. 74). Их носительство оказалось взаимосвязанным с развитием заболевания (для аллеля *T* OR=2,09, для генотипа *CT* OR=5,16). Протективный эффект в отношении заболевания проявлял генотип *CC* (OR=0,29) полиморфизма *C-509T* гена *TGF β* (табл. 74).

Таблица 74 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *C-509T* гена *TGFB* (абс., %) у женщин с эндометриозом

Генотипы и аллели полиморфизма <i>C-509T</i> гена <i>TGFB</i>	Группы обследованных лиц		χ^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)

Таким образом, к развитию ГЭ предрасполагает носительство: аллеля *T* полиморфизма *C511T* гена *IL1B*; аллеля *G* полиморфизма *T-330G* гена *IL2*; аллеля *T* полиморфизма *C-590T* гена *IL4*; аллеля *C* и генотипа *CC* полиморфизма *G-174C* гена *IL6*; аллеля *A* и генотипов *CA* и *AA* полиморфизма *C-592A* гена *IL10*; аллеля *A* и генотипа *AA* полиморфизма *G-308A* гена *TNFA*; аллеля *T* и генотипа *CT* полиморфизма *C-509T* гена *TGFB*.

Протективным эффектом в отношении развития эндометриоза обладают: генотип *CC* полиморфизма *C-590T* гена *IL4*; генотип *GG* полиморфизма *G-174C* гена *IL6*; генотип *CC* полиморфизма *C-592A* гена *IL10*; генотип *GG* полиморфизма *G-308A* гена *TNFA*; генотип *CC* полиморфизма *C-509T* гена *TGFB*.

3.5.2.1 Комбинации полиморфных вариантов генов цитокинов у женщин с генитальным эндометриозом

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 *TGFB* на развитие ГЭ мы провели анализ распространенности их комбинаций. Результатом проведенного исследования явились выявленные сочетания генотипов, предрасполагающие к развитию заболевания:

IL1BCC/IL4CC/IL6GG/IL10CC/TGFBCT (у 20 (8%) женщин с ГЭ, у женщин без эндометриоза не обнаруживалась ($\chi^2=7,66$; $p=0,006$));

IL1BCC/IL4CT/IL6GG/IL10CA/TGFBCT (у 18 (7,2%) женщин с ГЭ ($\chi^2=6,72$; $p=0,010$));

IL2GG/IL4CC/IL10CC/TNFAGG (у 30 (12%) женщин с ГЭ и 3 (3,8%) женщин без эндометриоза ($\phi=3,2$; $p<0,001$)) (OR=4,75);

IL2TG/IL4CC/IL10CA/TNFAGG (у 15 (6%) женщин с ГЭ, у женщин без эндометриоза не обнаруживалась ($\chi^2=5,33$; $p=0,021$));

IL2TT/IL4CC/IL10CA/TNFAGG (у 21 (8,4%) женщины с ГЭ ($\chi^2=8,14$; $p=0,004$)).

3.5.3 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* (у 24,3% пациенток; $\chi^2=9,49$; $p=0,002$) и гетерозиготного генотипа *GC* (у 35,1% пациенток; $\chi^2=11,22$; $p=0,004$) была значимо выше по сравнению с таковыми в контрольной группе (табл. 75). Выявлялась положительная ассоциация ГЭ с аллелем *C* (OR=1,97) и генотипом *GC* (OR=2,35) данного полиморфизма. Генотип *GG* полиморфизма *G-405C* гена *VEGF* встречался значимо чаще у женщин группы контроля (76,6%) и оказывал протективный эффект в отношении развития заболевания (OR=0,42) (табл. 75).

При проведении молекулярно-генетического обследования в ходе анализа распространенности полиморфизма *G-1154A* гена *VEGF* у женщин с ГЭ было выявлено статистически значимое ($p<0,05$) снижение частоты встречаемости генотипа *GG* (53,4%), а также увеличение встречаемости генотипов *AA* (11,2%) и *GA* (35,5%) по сравнению с группой женщин без ГЭ (соответственно 87,9, 1,9 и 10,3%) (табл. 76). Сравнение частоты встречаемости аллеля *A* также показало статистически значимое ($p<0,05$) ее повышение в основной группе (28,9%) по

сравнению с группой контроля (7%). По результатам расчета OR выявлено, что носительство аллеля *A* (OR=5,39), генотипов *GA* (OR=4,79) и *AA* (OR=6,59) предрасполагает к ГЭ, а гомозиготного генотипа *GG* полиморфизма *G-1154A* гена *VEGF* – напротив, обуславливает протективный эффект в отношении развития болезни (OR=0,16) (табл. 76).

Таблица 75 - 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		χ^2 ; ϕ^* ; 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)

Примечание. Здесь и в таблицах 76, 77, 78: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона и ϕ 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.

Таблица 76 - 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		χ^2 ; ϕ^* ; p	OR (95% CI)
	Женщины без эндометриоза (n=107)	Женщины с эндометриозом (n=251)		
1	2	3	4	5

1	2	3	4	5
GG	94 (87,9)	134 (53,4)	38,74; <0,001	0,16 (0,08-0,30)
GA	11 (10,3)	89 (35,5)		4,79 (2,44-9,42)
AA	2 (1,9)	28 (11,2)	3,5*; <0,001	6,59 (1,54-28,19)
A	15 (7)	145 (28,9)	41,37; <0,001	5,39 (3,08-9,43)

Вместе с тем, нами выявлено, что у женщин с ГЭ и без ГЭ распределение генотипов *TT*, *TC* ($\chi^2=25,10$; $p<0,001$), *CC* ($\varphi=2,95$; $p<0,001$) и аллелей ($\chi^2=27,55$; $p<0,001$) полиморфизма *T-604C* гена *KDR* также существенно различалось (табл. 77).

Таблица 77 - 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		χ^2 ; φ^* ; p	OR (95% CI)
	Женщины без эндометриоза (n=107)	Женщины с эндометриозом (n=251)		
TT	89 (83,2)	140 (55,8)	25,10; <0,001	0,26 (0,15-0,45)
TC	14 (13,1)	79 (31,5)		3,05 (1,64-5,68)
CC	4 (3,7)	32 (12,8)	2,95*; <0,001	3,76 (1,30-10,92)
C	22 (10,3)	143 (28,5)	27,55; <0,001	3,48 (2,15-5,63)

Среди пациенток с ГЭ отмечалось снижение распространенности генотипа *TT* (55,8%) и увеличение частоты встречаемости генотипов *TC*, *CC* (31,5 и 12,8% соответственно) и аллеля *C* (28,5%) (табл. 77). Их носительство оказалось взаимосвязанным с развитием заболевания (для аллеля *C* OR=3,48, для генотипа *TC* OR=3,05, для генотипа *CC* OR=3,76) (табл. 77).

При анализе распределения аллелей и генотипов наиболее распространенного полиморфизма *G-735A* гена *Ang2*, вовлеченного в процессы

ангиогенеза, нами выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) повышение частоты встречаемости аллеля *A* (24,7%), гомозиготного генотипа *AA* (12%) и гетерозиготного генотипа *GA* (25,5%) в основной группе по сравнению с группой контроля (соответственно 5,1, 0,9 и 8,4%) (табл. 78). 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 (OR=6,05 и OR=3,73 соответственно), в то время как генотип *GG* (OR=0,17) проявлял протективные свойства в отношении развития заболевания (табл. 78).

Таблица 78 - 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		χ^2 ; ϕ^* ; 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)

Таким образом, к развитию ГЭ у женщин предрасполагает носительство аллеля *C* и генотипа *GC* полиморфизма *G-405C* гена *VEGF*; аллеля *A* и генотипов *GA* и *AA* полиморфизма *G-1154A* гена *VEGF*; аллеля *C* и генотипов *TC* и *CC* полиморфизма *T-604C* гена *KDR*; аллеля *A* и генотипов *GA* и *AA* полиморфизма *G-735A* гена *Ang2*.

Протективным эффектом в отношении развития заболевания обладают: генотип *GG* полиморфизма *G-405C* гена *VEGF*; генотип *GG* полиморфизма *G-1154A* гена *VEGF*; генотип *TT* полиморфизма *T-604C* гена *KDR*; генотип *GG* полиморфизма *G-735A* гена *Ang2*.

3.5.3.1 Комбинации полиморфных вариантов генов факторов ангиогенеза у женщин с эндометриозом

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%) ($\varphi=2,7$; $p<0,001$)) (OR=4,84);

VEGF405GG/KDRTC/Ang2AA (у женщин без эндометриоза 5 случаев (4,6%), а у больных ГЭ 36 случаев (14,3%) ($\varphi=2,95$; $p<0,001$)) (OR=3,45);

VEGF405GG/KDRTT/Ang2GA (у женщин без эндометриоза 5 случаев (4,6%), а у больных ГЭ 31 случай (12,4%) ($\varphi=2,44$; $p<0,001$)) (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%) ($\varphi=2,7$; $p<0,001$)) (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%) ($\varphi=2,4$; $p<0,001$)) (OR=3,13).

Резюме

Таким образом, нами определены значимые генотипы ферментов метаболизма эстрогенов, цитокинов и факторов ангиогенеза, как предрасполагающие к развитию ГЭ, так и способные оказывать протективный эффект в отношении его развития.

Основываясь на полученных данных, мы попытались оценить вклад «рисковых генотипов и их комбинаций» в формирование основных клинических симптомов заболевания, различных вариантов клинического течения и эффективность терапии ГЭ.

3.6 Молекулярно-генетические факторы клинических симптомов генитального эндометриоза

3.6.1 Молекулярно-генетические факторы синдрома тазовых болей при генитальном эндометриозе

3.6.1.1 Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с генитальным эндометриозом и тазовыми болями

При анализе данных, полученных в результате молекулярно-генетического тестирования, у пациенток без тазовых болей и с тазовыми болями было зарегистрировано значимое увеличение ($\chi^2=6,54$; $p=0,038$) частоты генотипа *CA* (30,1%) полиморфизма *C-734A* гена *CYP1A2* (табл. 79). При этом носительство генотипа *CA* предрасполагало к наличию тазовых болей у пациенток с эндометриозом ($OR=2,09$). У женщин с эндометриозом и тазовыми болями распределение аллелей ($\chi^2=0,54$; $p=0,460$) полиморфизма *C-734A* гена *CYP1A2* существенно не отличалось от такового в группе сравнения (табл. 79).

Таблица 79 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *C-734A* гена *CYP1A2* (абс., %) у женщин с эндометриозом и тазовыми болями

Генотипы и аллели полиморфизма <i>C-734A</i> гена <i>CYP1A2</i>	Группы обследованных лиц		χ^2 ; ϕ^* ; p	OR (95% CI)
	Женщины с эндометриозом без болей (n=158)	Женщины с эндометриозом и болями (n=93)		
1	2	3	4	5

1	2	3	4	5
<i>CC</i>	118 (74,7)	61 (65,6)	6,54; 0,038	0,65 (0,37-1,13)
<i>CA</i>	27 (17,1)	28 (30,1)		2,09 (1,14-3,83)
<i>AA</i>	13 (8,2)	4 (4,3)	1,2*; >0,05	0,50 (0,16-1,59)
<i>A</i>	53 (16,8)	36 (19,4)	0,54; 0,460	1,19 (0,75-1,90)

Примечание. Здесь и в таблицах 80, 81: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона и ϕ 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 тазовых болей у пациенток с эндометриозом при определенном генотипе по сравнению с группой пациенток с эндометриозом без данного симптома с 95% доверительным интервалом.

Проведенный анализ распределения генотипов и аллелей полиморфизма *A-4889G* гена *CYP1A1*, *G-638A* гена *SULT1A1*, *C-174T* гена *SULT1E1* не установил статистически значимых различий среди пациенток с ГЭ с тазовыми болями и без болевого синдрома ($p > 0,05$).

Таким образом, к развитию болевого синдрома при ГЭ предрасполагает носительство генотипа *CA* полиморфизма *C-734A* гена *CYP1A2*.

3.6.1.2 Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов цитокинов у женщин с генитальным эндометриозом и тазовыми болями

По результатам молекулярно-генетического исследования установлено, что у пациенток с ГЭ 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* (табл. 80) и снижение ($\chi^2=7,02$; $p=0,030$) частоты генотипа *AA* (у 7,5%) полиморфизма *C-592A* гена *IL10* (табл. 81).

Таблица 80 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *C-511T* гена *IL1B* (абс., %) у женщин с эндометриозом и тазовыми болями

Генотипы и аллели полиморфизма <i>C-511T</i> гена <i>IL1B</i>	Группы обследованных лиц		χ^2 ; p	OR (95% CI)
	Женщины с эндометриозом без болей (n=158)	Женщины с эндометриозом и болями (n=93)		
<i>CC</i>	109 (69)	60 (64,5)	6,77; 0,034	0,82 (0,48-1,41)
<i>CT</i>	38 (24)	17 (18,3)		0,71 (0,37-1,34)
<i>TT</i>	11 (7)	16 (17,2)		2,78 (1,23-6,28)
<i>T</i>	60 (19)	49 (26,3)	3,73; 0,050	1,53 (0,99-2,35)

При этом носительство генотипа *TT* полиморфизма *C511T* гена *IL1B* предрасполагало к наличию тазовых болей у пациенток с эндометриозом (OR=2,78) (табл. 80), а генотипа *AA* полиморфизма *C-592A* гена *IL10*, напротив, оказывало протективный эффект (OR=0,33) в отношении их развития (табл. 81).

Таблица 81 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *C-592A* гена *IL10* (абс., %) у женщин с эндометриозом и тазовыми болями

Генотипы и аллели полиморфизма <i>C-592A</i> гена <i>IL10</i>	Группы обследованных лиц		χ^2 ; p	OR (95% CI)
	Женщины с эндометриозом без болей (n=158)	Женщины с эндометриозом и болями (n=93)		
<i>CC</i>	76 (48,10)	48 (51,61)	7,02; 0,030	1,15 (0,69-1,92)
<i>CA</i>	51 (32,28)	38 (40,86)		1,45 (0,85-2,47)
<i>AA</i>	31 (19,62)	7 (7,53)		0,33 (0,14-0,79)
<i>A</i>	113 (35,76)	52 (27,96)	3,23; 0,070	0,70 (0,47-1,03)

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 *TGFB* у пациенток основной группы с тазовыми болями

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

Таким образом, к развитию болевого синдрома при ГЭ предрасполагает носительство генотипа *TT* полиморфизма *C511T* гена *IL1B*.

Протективным эффектом в отношении развития заболевания обладает генотип *AA* полиморфизма *C-592A* гена *IL10*.

3.6.1.3 Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов факторов ангиогенеза у женщин с генитальным эндометриозом и тазовыми болями

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 ГЭ с тазовыми болями и без болевого синдрома ($p > 0,05$).

Таким образом, молекулярно-генетическое исследование не выявило генотипов и аллельных вариантов генов факторов ангиогенеза, предрасполагающих к развитию тазовых болей при ГЭ.

3.6.2 Молекулярно-генетические факторы дисменореи при генитальном эндометриозе

3.6.2.1 Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с дисменореей при генитальном эндометриозе

Анализ распределения генотипов и аллельных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов у женщин без дисменореи и пациенток с данным симптомом заболевания показал отсутствие статистически значимых различий. На основании этого можно заключить, что полиморфизмы промоторных регионов генов *CYP1A1 (A-4889G)*, *CYP1A2 (C-734A)*, *SULT1A1 (G-638A)* и *SULT1E1 (C-*

174T) не ассоциированы с развитием дисменореи при эндометриозе у женщин.

3.6.2.2 Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов цитокинов у женщин с дисменореей при генитальном эндометриозе

Проведенный анализ распределения генотипов и аллелей полиморфизма *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* не установил статистически значимых различий среди пациенток с ГЭ с тазовыми болями и без болевого синдрома ($p > 0,05$).

Таким образом, молекулярно-генетическое исследование не выявило генотипов и аллельных вариантов генов цитокинов, предрасполагающих к развитию дисменореи при ГЭ.

3.6.2.3 Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов факторов ангиогенеза у женщин с дисменореей при генитальном эндометриозе

При сопоставлении 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* ($\phi=2,35$; $p < 0,001$) полиморфизма *G-1154A* гена *VEGF* (табл. 82). При этом носительство генотипа *GA* предрасполагало к наличию дисменореи у пациенток с эндометриозом ($OR=1,96$). Анализ распределения аллелей полиморфизма *G-1154A* гена *VEGF* не выявил статистически значимых различий между группами обследованных женщин ($\chi^2=0,08$; $p=0,780$) (табл. 82).

Кроме того, у пациенток с дисменореей и без данного симптома при ГЭ было выявлены статистически значимые различия характера распределения генотипов и аллелей полиморфизма *T-604C* гена *KDR* ($p < 0,05$) (табл. 83).

Таблица 82 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *G-1154A* гена *VEGF* (абс., %) у женщин с дисменореей при эндометриозе

Генотипы и аллели полиморфизма <i>G-1154A</i> гена <i>VEGF</i>	Группы обследованных лиц		χ^2 ; ϕ^* ; p	OR (95% CI)
	Женщины без дисменореи (n=183)	Женщины с дисменореей (n=68)		
GG	101 (55,2)	33 (48,5)	7,75; 0,021	0,77 (0,44-1,34)
GA	57 (31,2)	32 (47,1)		1,96 (1,11-3,47)
AA	25 (13,6)	3 (4,4)	2,35*; <0,001	0,29 (0,09-1,00)
A	107 (29,2)	36 (26,5)	0,08; 0,780	0,94 (0,61-1,45)

Примечание. Здесь и в таблице 83: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона и ϕ 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 дисменореи у пациенток с эндометриозом при определенном генотипе по сравнению с группой пациенток с эндометриозом без данного симптома с 95% доверительным интервалом.

Таблица 83 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *T-604C* гена *KDR* (абс., %) у женщин с дисменореей при эндометриозе

Генотипы и аллели полиморфизма <i>T-604C</i> гена <i>KDR</i>	Группы обследованных лиц		χ^2 ; ϕ^* ; p	OR (95% CI)
	Женщины без дисменореи (n=183)	Женщины с дисменореей (n=68)		
TT	97 (53)	43 (63,2)	8,13; 0,017	1,52 (0,86-2,70)
TC	56 (30,6)	23 (33,8)		1,16 (0,64-2,10)
CC	30 (16,4)	2 (3)	3,44*; <0,001	0,15 (0,04-0,67)
C	116 (31,7)	27 (19,9)	6,82; 0,009	0,53 (0,33-0,86)

Установлено, что у пациенток с ГЭ без дисменореи частота встречаемости генотипа *CC* существенно выше ($\phi=3,44$; $p < 0,001$), чем в группе больных с

дисменореей (16,4%). Факторами, обуславливающими протективный эффект в отношении развития дисменореи при ГЭ, оказались генотип *CC* (OR=0,15) и аллель *C* (OR=0,53) полиморфизма *T-604C* гена *KDR*.

Проведенный анализ распределения генотипов и аллелей полиморфизма *G-405C* гена *VEGF* и *G-735A* гена *Ang2* не установил статистически значимых различий среди пациенток с ГЭ и дисменореей и без данного симптома ($p>0,05$).

Таким образом, к развитию дисменореи при ГЭ предрасполагает носительство генотипа *GA* полиморфизма *G-1154A* гена *VEGF*.

Протективным эффектом в отношении развития дисменореи эндометриозе обладают генотип *CC* (OR=0,15) и аллель *C* (OR=0,53) полиморфизма *T-604C* гена *KDR*

3.6.3 Молекулярно-генетические факторы диспареунии при генитальном эндометриозе

Анализ распределения генотипов и аллельных вариантов генов циткинов, ферментов метаболизма эстрогенов и факторов ангиогенеза у женщин без диспареунии и пациенток с данным симптомом заболевания показал отсутствие статистически достоверных различий ($p>0,05$). На основании этого можно заключить, что полиморфизмы промоторных регионов генов *CYP1A1 (A-4889G)*, *CYP1A2 (C-734A)*, *SULT1A1 (G-638A)*, *SULT1E1 (C-174T)*, *IL1B (C-511T)*, *IL2 (T-330G)*, *IL4 (C-590T)*, *IL6 (G-174C)*, *IL10 (C-592A)*, *IL12B (A-1188C)*, *TNFA (G-308A)*, *IFNG (A-874T)*, *TGFB (C-509T)*, *VEGF (G-405C)*, *VEGF (G-1154A)*, *KDR (T-604C)* и *Ang2 (G-735A)* не ассоциированы с развитием диспареунии при эндометриозе у женщин.

3.7 Молекулярно-генетические факторы бесплодия при генитальном эндометриозе

Проведенный анализ распределения генотипов и аллелей полиморфизма *A-4889G* гена *CYP1A1*, *C-734A* гена *CYP1A2*, *G-638A* гена *SULT1A1*, *C-174T* гена *SULT1E1*, *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*, *G-405C* гена *VEGF*, *G-1154A* гена *VEGF*, *T-604C* гена *KDR*, *G-735A* гена *Ang2* не установил статистически значимых различий среди пациенток с ГЭ, страдающих бесплодием и не имеющих проблем с зачатием ($p>0,05$).

Таким образом, молекулярно-генетическое исследование не выявило генотипов и аллельных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов, цитокинов и факторов ангиогенеза, предрасполагающих к развитию бесплодия при ГЭ.

3.7.1 Комбинации полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с генитальным эндометриозом и бесплодием

Для комплексной оценки влияния полиморфных вариантов *A-4889G* гена *CYP1A1*, *C-734A* гена *CYP1A2*, *G-638A* гена *SULT1A1* и *C-174T* гена *SULT1E1* на развитие бесплодия при ГЭ мы провели анализ распространенности их комбинаций. Результатом проведенного исследования явились выявленные сочетания генотипов, предрасполагающие к развитию эндометриоз-ассоциированного бесплодия:

CYP1A1AA/CYP1A2AA/SULT1A1GG/SULT1E1CC (у больных ГЭ 12 случаев (6,9%), а у женщин с эндометриозом, не имевших проблем с зачатием, не обнаруживалась ($\chi^2=4,26$; $p=0,039$));

CYP1A1AA/CYP1A2CA/SULT1A1GG/SULT1E1CC (у женщин без бесплодия при эндометриозе 2 случая (2,6%), а у больных ГЭ и бесплодием 26 случаев (15%) ($\varphi=3,5$; $p<0,001$)) (OR=6,72).

3.7.2 Комбинации полиморфных вариантов генов цитокинов у женщин с генитальным эндометриозом и бесплодием

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 *TGFB* на развитие бесплодия при ГЭ мы провели анализ распространенности их комбинаций. Результатом проведенного исследования явились выявленные сочетания генотипов, предрасполагающие к развитию эндометриоз-ассоциированного бесплодия:

IL1BCC/IL4CC/IL6GG/IL10CC/TGFBCC (у женщин без бесплодия при эндометриозе 3 случая (3,9%), а у больных ГЭ и бесплодием 23 случая (13,3%) ($\varphi=2,6$; $p<0,001$)) (OR=3,83);

IL2TT/IL4CC/IL10CC/TNFAGG (у женщин без бесплодия при эндометриозе 3 случая (3,9%), а у больных ГЭ и бесплодием 26 случаев (15%) ($\varphi=2,9$; $p<0,001$)) (OR=4,42).

3.7.3 Комбинации полиморфных вариантов генов факторов ангиогенеза у женщин с генитальным эндометриозом и бесплодием

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 бесплодия при ГЭ мы провели анализ распространенности их комбинаций. Результатом проведенного исследования явились выявленные сочетания генотипов, предрасполагающие к развитию эндометриоз-ассоциированного бесплодия:

VEGF405GG/KDRTT/Ang2AA (у женщин без бесплодия при эндометриозе 5 случаев (6,4%), а у больных ГЭ и бесплодием 40 случаев (23,1%) ($\varphi=3,6$; $p<0,001$)) (OR=4,39);

VEGF1154AA/KDRCC/Ang2GG (у женщин без бесплодия при эндометриозе 2 случая (2,6%), а у больных ГЭ и бесплодием 21 случай (12,1%) ($\phi=2,8$; $p<0,001$)) (OR=5,25);

VEGF1154GA/KDRTC/Ang2AA (у женщин без бесплодия при эндометриозе 4 случая (5,1%), а у больных ГЭ и бесплодием 27 случаев (15,6%) ($\phi=2,6$; $p<0,001$)) (OR=3,42);

VEGF1154GG/KDRTT/Ang2AA (у женщин без бесплодия при эндометриозе 7 случаев (9%), а у больных ГЭ и бесплодием 42 случая (24,3%) ($\chi^2=7,07$; $p=0,008$)) (OR=3,25).

3.8 Молекулярно-генетические факторы эндометриоза в зависимости от стадии его распространения по данным R-AFS (Revised Classification of American Fertility Society, 1985)

3.8.1 Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с I-II и III-IV стадиями генитального эндометриоза

Анализ распределения генотипов и аллельных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с различной стадией распространения ГЭ показал отсутствие статистически достоверных различий. На основании этого можно заключить, что полиморфизмы промоторных регионов генов *CYP1A1* (A-4889G), *CYP1A2* (C-734A), *SULT1A1* (G-638A) и *SULT1E1* (C-174T) не ассоциированы с развитием стадии распространения эндометриоза у женщин.

3.8.1.1 Комбинации полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с I-II и III-IV стадиями генитального эндометриоза

Для комплексной оценки влияния полиморфных вариантов *A-4889G* гена *CYP1A1*, *C-734A* гена *CYP1A2*, *G-638A* гена *SULT1A1* и *C-174T* гена *SULT1E1* на формирование стадии распространения ГЭ мы провели анализ распространенности их комбинаций.

По результатам проведенного исследования 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%) ($\varphi=3,8$; $p<0,001$)) ($OR=5,84$).

3.8.2 Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов цитокинов у женщин с I-II и III-IV стадиями генитального эндометриоза

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* ($\chi^2=14,42$; $p=0,001$) (табл. 84).

Выявлено статистически значимое повышение частоты встречаемости генотипа *TT* (у 15,8%) и снижение частоты встречаемости генотипа *CT* (у 12,3%) у пациенток с III-IV стадией эндометриоза по сравнению с их частотой при I-II стадии распространения заболевания (6,6% и 29,9% соответственно) (табл. 84). Кроме того, выявлялась положительная ассоциация ГЭ III-IV стадии с генотипом *TT* ($OR=2,67$) данного полиморфизма, в то время как генотип *CT* ($OR=0,33$) промоторного региона *C511T* гена *IL1B* оказывал протективный эффект в отношении развития эндометриоза III-IV стадии.

Таблица 84 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *C-511T* гена *IL1B* (абс., %) у женщин с I-II и III-IV стадиями эндометриоза

Генотипы и аллели полиморфизма <i>C-511T</i> гена <i>L1B</i>	Группы обследованных лиц		χ^2 ; p	OR (95% CI)
	Женщины с эндометриозом I-II стадии (n=137)	Женщины с эндометриозом III-IV стадии (n=114)		
<i>CC</i>	87 (63,5)	82 (71,9)	14,42; 0,001	1,47 (0,83-2,61)
<i>CT</i>	41 (29,9)	14 (12,3)		0,33 (0,16-0,67)
<i>TT</i>	9 (6,6)	18 (15,8)		2,67 (1,08-6,74)
<i>T</i>	59 (21,5)	50 (21,9)	0,00; 0,999	1,02 (0,65-1,60)

Примечание. Здесь и в таблице 85: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. P – уровень статистической значимости различий между группами. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$. OR – критерий отношения шансов, отражающий относительный риск развития III-IV стадии распространения эндометриоза при определенном генотипе по сравнению с группой пациенток с I-II стадией заболевания с 95% доверительным интервалом.

При сопоставлении данных, полученных в результате генетического анализа, у пациенток с I-II и III-IV стадиями эндометриоза обнаруживались статистически значимые различия частот аллелей и генотипов полиморфизма *G-174C* гена *IL6* ($\chi^2=29,69$; $p < 0,001$ и $\chi^2=24,72$; $p < 0,001$ соответственно) (табл. 85).

Изучение частоты встречаемости генотипов полиморфизма *G-174C* гена *IL6* у женщин с I-II стадией эндометриоза показало преобладание генотипа *GG* (70,1%), в то время как генотип *GC* и гомозиготный генотип по аллелю *C* встречались в 25,5% и 4,4% случаев соответственно. Результаты генотипирования аллельных вариантов гена *IL6* у больных с эндометриозом III-IV стадии показали преобладание гомозиготного генотипа *GG* (45,6%) над гетерозиготным генотипом *GC* (30,7%) и гомозиготным генотипом *CC* (23,7%) генотипами (табл. 85).

Таблица 85 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *G-174C* гена *IL6* (абс., %) у женщин с I-II и III-IV стадиями эндометриоза

Генотипы и аллели полиморфизма <i>G-174C</i> гена <i>IL6</i>	Группы обследованных лиц		χ^2 ; p	OR (95% CI)
	Женщины с эндометриозом I-II стадии (n=137)	Женщины с эндометриозом III-IV стадии (n=114)		
<i>GG</i>	96 (70,1)	52 (45,6)	24,72; <0,001	0,35 (0,20-0,61)
<i>GC</i>	35 (25,5)	35 (30,7)		1,33 (0,73-2,41)
<i>CC</i>	6 (4,4)	27 (23,7)		6,72 (2,51-19,01)
<i>C</i>	47 (16,9)	89 (39)	29,69; <0,001	3,15 (2,04-4,86)

Носительство аллеля *C* (OR=3,15) и генотипа *CC* (OR=6,72) полиморфизма *G-174C* гена *IL6* предрасполагало к развитию эндометриоза III-IV стадии, а генотип *GG* (OR=0,35), напротив, оказывал протективный эффект по отношению к прогрессированию заболевания (табл. 85).

Проведенный анализ распределения генотипов и аллелей полиморфизма *T-330G* гена *IL2*, *C-590T* гена *IL4*, *C-592A* гена *IL10*, *A-1188C* гена *IL12B*, *G-308A* гена *TNFA*, *A-874T* гена *IFNG*, *C-509T* гена *TGFB* *G-405C* не установил статистически значимых различий среди пациенток с различной стадией распространения ГЭ ($p>0,05$).

Таким образом, к развитию эндометриоза III-IV стадии предрасполагает носительство генотипа *TT* полиморфизма *C511T* гена *IL1B*; аллеля *C* и генотипа *CC* полиморфизма *G-174C* гена *IL6*.

Протективным эффектом в отношении развития эндометриоза III-IV стадии обладают генотип *CT* полиморфизма *C511T* гена *IL1B* и генотип *GG* полиморфизма *G-174C* гена *IL6*.

3.8.2.1 Комбинации полиморфных вариантов генов цитокинов у женщин с I-II и III-IV стадиями генитального эндометриоза

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 *TGFB* на формирование стадии распространения ГЭ мы провели анализ распространенности их комбинаций. Результатом проведенного исследования явились выявленные сочетания генотипов, предрасполагающие к развитию той или иной стадии распространенности ГЭ:

IL1BCC/IL4CC/IL6GG/IL10CA/TGFBCC (при I-II стадии ГЭ 18 случаев (13,1%), а у больных с III-IV стадией 2 случая (1,7%) ($\varphi=3,7$; $p<0,001$)) (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%) ($\varphi=2,7$; $p<0,001$)) (OR=3,51).

3.8.3 Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов факторов ангиогенеза у женщин с I-II и III-IV стадиями генитального эндометриоза

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 различной стадией распространения ГЭ ($p>0,05$).

Таким образом, молекулярно-генетическое исследование не выявило генотипов и аллельных вариантов генов факторов ангиогенеза, предрасполагающих к развитию той или иной стадии распространения ГЭ.

3.8.3.1 Комбинации полиморфных вариантов генов факторов ангиогенеза у женщин с I-II и III-IV стадиями генитального эндометриоза

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

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).

3.9 Молекулярно-генетические факторы вариантов течения генитального эндометриоза

3.9.1 Молекулярно-генетические факторы поверхностного перитонеального эндометриоза

3.9.1.1 Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с поверхностным перитонеальным эндометриозом

Анализ распределения генотипов и аллельных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов у женщин без перитонеального эндометриоза и пациенток с перитонеальным эндометриозом показал отсутствие статистически достоверных отличий. На основании этого можно заключить, что полиморфизмы промоторных регионов генов *CYP1A1* (*A-4889G*), *CYP1A2* (*C-734A*), *SULT1A1* (*G-*

638A) и *SULT1E1 (C-174T)* не ассоциированы с развитием поверхностного перитонеального эндометриоза у женщин.

3.9.1.2 Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов цитокинов у женщин с поверхностным перитонеальным эндометриозом

При изучении частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма *G-174C* гена *IL6* у женщин без перитонеального эндометриоза было зарегистрировано преобладание генотипа *GG* (53,7%), в то время как генотип *GC* и гомозиготный генотип по аллелю *C* встречались в 19,5% и 26,8% случаев соответственно (табл. 86).

Таблица 86 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *G-174C* гена *IL6* (абс., %) у женщин с поверхностным перитонеальным эндометриозом

Генотипы и аллели полиморфизма <i>G-174C</i> гена <i>IL6</i>	Группы обследованных лиц		χ^2 ; p	OR (95% CI)
	Женщины без перитонеального эндометриоза (n=41)	Женщины с перитонеальным эндометриозом (n=210)		
<i>GG</i>	22 (53,7)	127 (60,5)	8,38; 0,015	1,57 (0,76-3,27)
<i>GC</i>	8 (19,5)	61 (29)		1,37 (0,58-3,30)
<i>CC</i>	11 (26,8)	22 (10,5)		0,31 (0,13-0,76)
<i>C</i>	30 (36,6)	105 (25)	4,68; 0,030	0,52 (0,30-0,88)

Примечание. Здесь: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. P – уровень статистической значимости различий между группами. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$. OR – критерий отношения шансов, отражающий относительный риск развития перитонеального эндометриоза при определенном генотипе по сравнению с группой пациенток без перитонеального эндометриоза с 95% доверительным интервалом.

Результаты генотипирования аллельных вариантов гена *IL6* у больных с перитонеальным эндометриозом показали преобладание гомозиготного генотипа *GG* (60,5%) над гетерозиготным генотипом *GC* (29%) и гомозиготным генотипом *CC* (10,5%) генотипами (табл. 86).

При сопоставлении данных, полученных в результате генетического анализа группы пациенток без перитонеального эндометриоза и группы пациенток, страдающих этим заболеванием, у женщин с перитонеальным эндометриозом было зарегистрировано значимое уменьшение частоты генотипа *CC* и аллеля *C* полиморфизма *G-174C* гена *IL6* ($\chi^2=8,38$; $p=0,015$ и $\chi^2=4,68$; $p=0,030$ соответственно) (табл. 86). Носительство аллеля *C* (OR=0,52) и генотипа *CC* (OR=0,31) полиморфизма *G-174C* гена *IL6* обладало протективным эффектом в отношении развития перитонеального эндометриоза (табл. 86).

Проведенный анализ распределения генотипов и аллелей полиморфизма *C511T* гена *IL1B*, *T-330G* гена *IL2*, *C-590T* гена *IL4*, *C-592A* гена *IL10*, *A-1188C* гена *IL12B*, *G-308A* гена *TNFA*, *A-874T* гена *IFNG*, *C-509T* гена *TGFB* не установил статистически значимых различий среди пациенток с перитонеальным эндометриозом и без данной формы заболевания ($p>0,05$).

Таким образом, протективным эффектом в отношении развития поверхностного перитонеального эндометриоза обладают: аллель *C* и генотип *CC* полиморфизма *G-174C* гена *IL6*.

3.9.1.3 Анализ распределения генотипов и аллельных вариантов генов факторов ангиогенеза у женщин с поверхностным перитонеальным эндометриозом

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 перитонеальным эндометриозом ($p>0,05$).

Таким образом, проведенное молекулярно-генетическое исследование не

выявило генотипов и аллельных вариантов генов факторов ангиогенеза, предрасполагающих либо обладающих протективным действием к развитию поверхностного перитонеального эндометриоза.

3.9.2 Молекулярно-генетические факторы эндометриом

3.9.2.1 Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с эндометриоидными кистами

При проведении молекулярно-генетического обследования в ходе анализа распространенности полиморфизма *C-734A* гена *CYP1A2* у женщин с НГЭ и эндометриомами выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) повышение частоты встречаемости генотипа *CC* (75,7%), а также снижение встречаемости генотипа *AA* (3,6%) по сравнению с группой женщин с НГЭ без эндометриом (соответственно 65,8 и 10,8%) (табл. 87).

Распределение аллелей ($\chi^2=5,70$; $p=0,017$) данного полиморфизма у них также различалось. Носительство генотипа *AA* ($OR=0,31$) и аллеля *A* ($OR=0,56$) полиморфизма *C-734A* гена *CYP1A2* обуславливало протективный эффект в отношении образования эндометриом (табл. 87).

Таблица 87 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *C-734A* гена *CYP1A2* (абс., %) у женщин с эндометриоидными кистами

Генотипы и аллели полиморфизма <i>C-734A</i> гена <i>CYP1A2</i>	Группы обследованных лиц		χ^2 ; ϕ^* ; p	OR (95% CI)
	Женщины без эндометриом (n=111)	Женщины с эндометриомами (n=140)		
1	2	3	4	5
<i>CC</i>	73 (65,8)	106 (75,7)	5,86; 0,053	1,62 (0,94-2,81)
<i>CA</i>	26 (23,4)	29 (20,7)		0,85 (0,47-1,56)

1	2	3	4	5
<i>AA</i>	12 (10,8)	5 (3,6)	2,3*; <0,001	0,31 (0,10-0,90)
<i>A</i>	50 (22,5)	39 (13,9)	5,70; 0,017	0,56 (0,35-0,88)

Примечание. Здесь: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона и ϕ 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 эндометриоидных кист при определенном генотипе по сравнению с группой пациенток без эндометриом с 95% доверительным интервалом.

Анализ распределения генотипов и аллельных вариантов генов *CYP1A1* (*A-4889G*), *SULT1A1* (*G-638A*) и *SULT1E1* (*C-174T*) у женщин с эндометриоидными кистами и без них показал отсутствие статистически значимых отличий ($p > 0,05$).

Таким образом, носительство генотипа *AA* и аллеля *A* полиморфизма *C-734A* гена *CYP1A2* обуславливает протективный эффект в отношении образования эндометриом.

3.9.2.2 Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов цитокинов у женщин с эндометриоидными кистами

При изучении частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма *C511T* гена *IL1B* было установлено, что среди женщин без эндометриом генотип *CC* встречался у 64%, *CT* – в 28,8%, *TT* – 7,2% случаев. У больных с эндометриоидными кистами гетерозиготный генотип встречался в 16,4% случаев. Наряду с этим 70% женщин этой группы оказались гомозиготами по аллелю *C*. Генотип *TT* обнаруживался у 13,6% обследованных пациенток (табл. 88).

Следует также отметить, что у женщин с эндометриомами распределение генотипов ($\chi^2=7,01$; $p=0,030$) значительно отличалось от такового у пациенток без эндометриом, в то время как распределение аллелей полиморфизма *C511T*

промоторного участка гена *IL1B* не имело статистически значимых различий между группами ($\chi^2=0,00$; $p=0,948$) (табл. 88).

Кроме того, генотип *CT* ($OR=0,49$) промоторного региона *C511T* гена *IL1B* оказывал протективный эффект в отношении образования эндометриоидных кист (табл. 88).

Таблица 88 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *C-511T* гена *IL1B* (абс., %) у женщин с эндометриоидными кистами

Генотипы и аллели полиморфизма <i>C-511T</i> гена <i>IL1B</i>	Группы обследованных лиц		χ^2 ; p	OR (95% CI)
	Женщины без эндометриом (n=111)	Женщины с эндометриомами (n=140)		
<i>CC</i>	71 (64)	98 (70)	7,01; 0,030	1,31 (0,77-2,23)
<i>CT</i>	32 (28,8)	23 (16,4)		0,49 (0,26-0,89)
<i>TT</i>	8 (7,2)	19 (13,6)		2,02 (0,85-4,81)
<i>T</i>	48 (21,6)	61 (21,8)	0,00; 0,948	1,01 (0,66-1,55)

Примечание. Здесь и в таблице 89: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. P – уровень статистической значимости различий между группами. Статистически значимыми различия считали при $p<0,05$. OR – критерий отношения шансов, отражающий относительный риск развития эндометриоидных кист при определенном генотипе по сравнению с группой пациенток без эндометриом с 95% доверительным интервалом.

При изучении частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма *G-174C* гена *IL6* у женщин без эндометриом было зарегистрировано преобладание генотипа *GG* (65,8%), в то время как генотип *GC* и гомозиготный генотип по аллелю *C* обнаруживались в 27,9% и 6,3% случаев соответственно. Результаты генотипирования аллельных вариантов гена *IL6* у больных с эндометриомами также показали преобладание гомозиготного генотипа *GG* (54,3%) над гетерозиготным *GC* (27,1%) и гомозиготным *CC* (18,6%) генотипами (табл. 89).

Таблица 89 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *G-174C* гена *IL6* (абс., %) у женщин с эндометриоидными кистами

Генотипы и аллели полиморфизма <i>G-174C</i> гена <i>IL6</i>	Группы обследованных лиц		χ^2 ; p	OR (95% CI)
	Женщины без эндометриом (n=111)	Женщины с эндометриомами (n=140)		
<i>GG</i>	73 (65,8)	76 (54,3)	8,47; 0,014	0,62 (0,37-1,03)
<i>GC</i>	31 (27,9)	38 (27,1)		0,96 (0,55-1,68)
<i>CC</i>	7 (6,3)	26 (18,6)		3,39 (1,41-8,14)
<i>C</i>	45 (17,1)	90 (34,6)	8,88; 0,003	1,86 (1,23-2,81)

При сопоставлении данных, полученных в результате генетического анализа группы больных без эндометриом и группы пациенток с эндометриоидными кистами, у последних было зарегистрировано значимое увеличение частоты носительства генотипа *CC* и аллеля *C* полиморфизма *G-174C* гена *IL6* ($\chi^2=8,47$; $p=0,014$ и $\chi^2=8,88$; $p=0,003$ соответственно) (табл. 89).

Носительство аллеля *C* (OR=1,86) и генотипа *CC* (OR=3,39) полиморфизма *G-174C* гена *IL6*, предрасполагало к развитию эндометриом (табл. 89).

Проведенный анализ распределения генотипов и аллелей полиморфизма *T-330G* гена *IL2*, *C-590T* гена *IL4*, *C-592A* гена *IL10*, *A-1188C* гена *IL12B*, *G-308A* гена *TNFA*, *A-874T* гена *IFNG*, *C-509T* гена *TGFB* не установил статистически значимых различий среди пациенток с ГЭ без эндометриом и с их наличием ($p>0,05$).

Таким образом, протективным эффектом в отношении развития эндометриом обладают генотип *CT* полиморфизма *C511T* гена *IL1B*, а предрасполагающим – генотип *CC* и аллель *C* полиморфизма *G-174C* гена *IL6*.

3.9.2.3 Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов факторов ангиогенеза у женщин с эндометриоидными кистами

Анализ распределения генотипов и аллельных вариантов генов факторов ангиогенеза у женщин без эндометриом и пациенток с эндометриоидными кистами показал отсутствие статистически значимых различий. На основании этого можно заключить, что полиморфизмы промоторных регионов генов *VEGF (G-405C)*, *VEGF (G-1154A)*, *KDR (T-604C)* и *Ang2 (G-735A)* не ассоциированы с развитием эндометриоидных кист у женщин.

3.9.3 Молекулярно-генетические факторы инфильтративного эндометриоза

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

Анализ распределения генотипов и аллельных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов у женщин без инфильтративного эндометриоза (ИЭ) и пациенток с ИЭ показал отсутствие статистически значимых отличий. На основании этого можно заключить, что полиморфизмы промоторных регионов генов *CYP1A1 (A-4889G)*, *CYP1A2 (C-734A)*, *SULT1A1 (G-638A)* и *SULT1E1 (C-174T)* не ассоциированы с развитием ИЭ у женщин.

3.9.3.2 Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов цитокинов у женщин с инфильтративным эндометриозом

Анализ связи полиморфных вариантов генов цитокинов у женщин основной группы с ИЭ и без ИЭ показал различия в распределении генотипов полиморфизма *C511T* гена *IL1B* ($\chi^2=7,46$; $p=0,024$). Выявлено статистически значимое повышение частоты встречаемости генотипа *TT* (у 25%) и снижение

частоты встречаемости генотипа *CC* (у 45,8%) у пациенток с ИЭ по сравнению с их частотой у пациенток без ИЭ (9,2% и 69,6% соответственно) (табл. 90).

Таблица 90 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *C-511T* гена *IL1B* (абс., %) у женщин с инфильтративным эндометриозом

Генотипы и аллели полиморфизма <i>C-511T</i> гена <i>IL1B</i>	Группы обследованных лиц		χ^2 ; p	OR (95% CI)
	Женщины без ИЭ (n=227)	Женщины с ИЭ (n=24)		
<i>CC</i>	158 (69,6)	11 (45,8)	7,46; 0,024	0,37 (0,15-0,93)
<i>CT</i>	48 (22,2)	7 (29,2)		1,54 (0,54-4,22)
<i>TT</i>	21 (9,2)	6 (25)		3,27 (1,03-10,03)
<i>T</i>	90 (19,8)	19 (39,6)	8,84; 0,003	2,65 (1,36-2,97)

Примечание. Здесь: ИЭ – инфильтративный эндометриоз, n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. P – уровень статистической значимости различий между группами. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$. OR – критерий отношения шансов, отражающий относительный риск развития ИЭ при определенном генотипе по сравнению с группой без ИЭ с 95% доверительным интервалом.

Также у больных с ИЭ распределение аллелей ($\chi^2=8,84$; $p=0,003$) полиморфизма *C511T* гена *IL1B* существенно отличалось от такового в группе без ИЭ.

Выявлялась положительная ассоциация ИЭ с аллелем *T* (OR=2,65) и генотипом *TT* (OR=3,27) данного полиморфизма, в то время как генотип *CC* (OR=0,37) промоторного региона *C511T* гена *IL1B* оказывал протективный эффект в отношении заболевания (табл. 90).

Проведенный анализ распределения генотипов и аллелей полиморфизма *T-330G* гена *IL2*, *C-590T* гена *IL4*, *C-592A* гена *IL10*, *A-1188C* гена *IL12B*, *G-308A* гена *TNFA*, *A-874T* гена *IFNG*, *C-509T* гена *TGFB* не установил статистически значимых различий среди пациенток основной группы с ИЭ и без него ($p > 0,05$).

Таким образом, к развитию ИЭ предрасполагает носительство: аллеля *T* и генотипа *TT* полиморфизма *C511T* гена *IL1B*.

Протективным эффектом в отношении развития ИЭ обладает: генотип *CC* полиморфизма *C511T* гена *IL1B*.

3.9.3.3 Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов факторов ангиогенеза у женщин с инфильтративным эндометриозом

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 ИЭ и без его наличия ($p > 0,05$).

Таким образом, проведенное молекулярно-генетическое исследование не выявило генотипов и аллельных вариантов генов факторов ангиогенеза, предрасполагающих либо обладающих протективным действием к развитию ИЭ.

3.9.4 Молекулярно-генетические факторы спаечного процесса при генитальном эндометриозе

3.9.4.1 Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с генитальным эндометриозом и спаечным процессом малого таза

Анализ распределения генотипов и аллельных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов у женщин без спаечного процесса при эндометриозе и со спаечным процессом и эндометриозом показал отсутствие статистически значимых отличий. На основании этого можно заключить, что полиморфизмы промоторных регионов генов *CYP1A1 (A-4889G)*, *CYP1A2 (C-734A)*, *SULT1A1 (G-638A)* и *SULT1E1 (C-174T)* не ассоциированы с развитием спаечного процесса при ГЭ у женщин.

3.9.4.2 Анализ распределения генотипов и аллельных вариантов генов цитокинов у женщин с генитальным эндометриозом и спаечным процессом малого таза

Распределение генотипов ($\chi^2=7,34$; $p=0,025$) и аллелей ($\chi^2=9,41$; $p=0,002$) полиморфизма *G-174C* гена *IL6* у женщин со спаечным процессом и без спаечного процесса при ГЭ существенно различалось: среди пациенток со спаечным процессом отмечалось снижение распространенности генотипа *GG* (у 53,2%) и увеличение частоты встречаемости генотипа *CC* (у 17,5%) и аллеля *C* (у 32,2%) (табл. 91).

Таблица 91 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *G-174C* гена *IL6* (абс., %) у женщин с эндометриозом и спаечным процессом малого таза

Генотипы и аллели полиморфизма <i>G-174C</i> гена <i>IL6</i>	Группы обследованных лиц		χ^2 ; p	OR (95% CI)
	Женщины с эндометриозом без спаечного процесса (n=108)	Женщины с эндометриозом и спаечным процессом (n=143)		
<i>GG</i>	73 (67,6)	76 (53,2)	7,34; 0,025	0,54 (0,32-0,91)
<i>GC</i>	27 (25)	42 (29,4)		1,25 (0,71-2,19)
<i>CC</i>	8 (7,4)	25 (17,5)		2,65 (1,14-6,13)
<i>C</i>	43 (19,9)	92 (32,2)	9,41; 0,002	1,91 (1,26-2,89)

Примечание. Здесь: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. P – уровень статистической значимости различий между группами. Статистически значимыми различия считали при $p<0,05$. OR – критерий отношения шансов, отражающий относительный риск развития спаечного процесса у пациенток с эндометриозом при определенном генотипе по сравнению с группой пациенток без спаечного процесса при эндометриозе с 95% доверительным интервалом.

Их носительство оказалось взаимосвязанным с формированием спаечного процесса при эндометриозе (для аллеля *C* OR=1,91, для генотипа *CC* OR=2,65).

Протективный эффект в отношении развития спаечного процесса проявлял генотип *GG* ($OR=0,54$) полиморфизма *G-174C* гена *IL6* (табл. 91).

Проведенный анализ распределения генотипов и аллелей полиморфизма *C511T* гена *IL1B*, *T-330G* гена *IL2*, *C-590T* гена *IL4*, *C-592A* гена *IL10*, *A-1188C* гена *IL12B*, *G-308A* гена *TNFA*, *A-874T* гена *IFNG*, *C-509T* гена *TGF β* не установил статистически значимых различий среди пациенток основной группы с ретроцервикальным эндометриозом и без него ($p>0,05$).

Таким образом, к развитию спаечного процесса органов малого таза при генитальном эндометриозе у женщин предрасполагает носительство аллеля *C* и генотипа *CC* полиморфизма *G-174C* гена *IL6*.

Протективным эффектом в отношении формирования спаечного процесса при эндометриозе обладает генотип *GG* полиморфизма *G-174C* гена *IL6*.

3.9.4.3 Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов факторов ангиогенеза у женщин с генитальным эндометриозом и спаечным процессом малого таза

При исследовании частоты встречаемости полиморфного участка *G-405C* гена *VEGF* показано, что 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; $\phi=3,0$; $p<0,001$) была достоверно выше, а гомозиготного генотипа *GG* (у 51,8% пациенток; $\chi^2=9,83$; $p=0,007$) ниже по сравнению с таковыми в группе пациенток без спаечного процесса (табл. 92).

Выявлялась положительная ассоциация спаечного процесса при ГЭ с аллелем *C* ($OR=1,95$) и генотипом *CC* ($OR=6,21$) данного полиморфизма. Генотип *GG* полиморфизма *G-405C* гена *VEGF* оказывал протективный эффект в отношении формирования спаечного процесса при ГЭ ($OR=0,54$) (табл. 92).

Таблица 92 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *G-405C* гена *VEGF* (абс., %) у женщин с эндометриозом и спаечным процессом малого таза

Генотипы и аллели полиморфизма <i>G-405C</i> гена <i>VEGF</i>	Группы обследованных лиц		χ^2 ; ϕ^* ; p	OR (95% CI)
	Женщины с эндометриозом без спаечного процесса (n=108)	Женщины с эндометриозом и спаечным процессом (n=143)		
<i>GG</i>	72 (66,7)	74 (51,8)	9,83; 0,007	0,54 (0,32-0,90)
<i>GC</i>	34 (31,5)	54 (37,7)		1,32 (0,78-2,24)
<i>CC</i>	2 (1,8)	15 (10,5)	3,0*; <0,001	6,21 (1,39-27,77)
<i>C</i>	38 (17,6)	84 (29,4)	9,28; 0,002	1,95 (1,26-3,00)

Примечание. Здесь: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона и ϕ 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 спаечного процесса у пациенток с эндометриозом при определенном генотипе по сравнению с группой пациенток без спаечного процесса при эндометриозе с 95% доверительным интервалом.

Проведенный анализ распределения генотипов и аллелей полиморфизма *G-1154A* гена *VEGF*, *T-604C* гена *KDR*, *G-735A* гена *Ang2* не установил статистически значимых различий среди пациенток со спаечным процессом при ГЭ и без его наличия ($p > 0,05$).

Таким образом, к развитию спаечного процесса при эндометриозе предрасполагает только носительство генотипа *CC* и аллеля *C* полиморфизма *G-405C* гена *VEGF*.

Протективным эффектом в отношении формирования спаечного процесса при эндометриозе обладает генотип *GG* полиморфизма *G-405C* гена *VEGF*.

3.10 Молекулярно-генетические факторы эффективного комбинированного лечения генитального эндометриоза

3.10.1 Молекулярно-генетические факторы эффективного комбинированного лечения синдрома тазовых болей при генитальном эндометриозе

Анализ распределения генотипов и аллельных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов, цитокинов и факторов ангиогенеза не выявил предрасполагающей либо протективной их роли по отношению к купированию синдрома тазовых болей при эндометриозе после лечения ($p > 0,05$).

На основании этого можно заключить, что полиморфизмы промоторных регионов генов *CYP1A1* (A-4889G), *CYP1A2* (C-734A), *SULT1A1* (G-638A), *SULT1E1* (C-174T), *IL1B* (C-511T), *IL2* (T-330G), *IL4* (C-590T), *IL6* (G-174C), *IL10* (C-592A), *IL12B* (A-1188C), *TNFA* (G-308A), *IFNG* (A-874T), *TGFB* (C-509T), *VEGF* (G-405C), *VEGF* (G-1154A), *KDR* (T-604C), *Ang2* (G-735A) не ассоциированы с эффективностью лечения синдрома тазовых болей при эндометриозе.

3.10.2 Молекулярно-генетические факторы эффективного комбинированного лечения дисменореи при генитальном эндометриозе

Проведенный анализ распределения генотипов и аллелей полиморфизма A-4889G гена *CYP1A1*, C-734A гена *CYP1A2*, G-638A гена *SULT1A1*, C-174T гена *SULT1E1*, 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* G-405C, G-405C гена *VEGF*, G-1154A гена *VEGF*, T-604C гена *KDR*, G-735A гена *Ang2* не установил статистически значимых различий между группами с эффективным и неэффективным лечением дисменореи у пациенток с эндометриозом ($p > 0,05$).

Таким образом, молекулярно-генетическое исследование не выявило генотипов и аллельных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов,

цитокинов и факторов ангиогенеза, предрасполагающей, либо протективной их роли по отношению к купированию дисменореи при эндометриозе после лечения.

3.10.3 Молекулярно-генетические факторы эффективного комбинированного лечения бесплодия при генитальном эндометриозе

3.10.3.1 Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с генитальным эндометриозом в связи с эффективностью лечения бесплодия

Анализ распределения генотипов и аллельных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с эффективным и неэффективным лечением бесплодия при эндометриозе показал отсутствие статистически значимых отличий. На основании этого можно заключить, что полиморфизмы промоторных регионов генов *CYP1A1* (A-4889G), *CYP1A2* (C-734A), *SULT1A1* (G-638A) и *SULT1E1* (C-174T) не ассоциированы с эффективностью лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия у женщин.

3.10.3.1.1 Комбинации полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с генитальным эндометриозом в связи с эффективностью лечения бесплодия

Для комплексной оценки влияния полиморфных вариантов A-4889G гена *CYP1A1*, C-734A гена *CYP1A2*, G-638A гена *SULT1A1* и C-174T гена *SULT1E1* на эффективность лечения бесплодия у пациенток с ГЭ мы провели анализ распространенности их комбинаций.

По результатам проведенного исследования к наступлению беременности после лечения у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием предрасполагает носительство сочетания генотипов *CYP1A1AG/CYP1A2CC/SULT1A1GA/SULT1E1CC* (частота наступления

беременности после лечения у пациенток с бесплодием и ГЭ составила 14 случаев (18,7%), при этом ни одного случая отсутствия наступления беременности у пациенток с этой комбинацией зафиксировано не было ($\chi^2=14,47$; $p<0,001$).

3.10.3.2 Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов цитокинов у женщин с генитальным эндометриозом в связи с эффективностью лечения бесплодия

Были установлены статистически значимые различия по частоте встречаемости генотипов и аллелей 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) (табл. 93).

Таблица 93 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *C-509T* гена *TGFB* (абс., %) у женщин с эндометриозом в зависимости от результатов лечения бесплодия

Генотипы и аллели полиморфизма <i>C-509T</i> гена <i>TGFB</i>	Характеристика обследованных лиц		χ^2 ; p	OR (95% CI)
	Беременность не наступила (n=100)	Беременность наступила (n=73)		
<i>CC</i>	56 (56)	27 (37)	6,49; 0,039	0,46 (0,25-0,86)
<i>CT</i>	31 (31)	35 (47,9)		2,05 (1,10-3,83)
<i>TT</i>	13 (13)	11 (15,1)		1,19 (0,50-2,82)
<i>T</i>	57 (27,8)	57 (39)	4,24; 0,040	1,61 (1,02-2,53)

Примечание. Здесь: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. P – уровень статистической значимости различий между группами. Статистически значимыми различия считали при $p<0,05$. OR – критерий отношения шансов, отражающий относительную вероятность наступления беременности у пациенток с эндометриозом после лечения при определенном генотипе по сравнению с группой с неэффективным лечением эндометриоз-ассоциированного бесплодия с 95% доверительным интервалом.

У больных ГЭ с наступившей беременностью после лечения отмечалось повышение частоты генотипа *CT* (у 47,9%) и аллеля *T* (у 39%) и снижение частоты генотипа *CC* (у 37%) по сравнению с пациентками без наступления беременности (31, 27,8 и 56% соответственно). Была зарегистрирована связь между наступлением беременности и носительством генотипа *CT* ($OR=2,05$) и аллеля *T* ($OR=1,61$) полиморфизма *C-509T* гена *TGF β* . При этом неудачи в лечении эндометриоз-ассоциированного бесплодия ассоциировались с носительством генотипа *CC* ($OR=0,46$) данного полиморфизма (табл. 93).

Проведенный анализ распределения генотипов и аллелей полиморфизма *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* не установил статистически значимых различий между группами с эффективным и неэффективным лечением бесплодия у пациенток с эндометриозом ($p>0,05$).

Таким образом, к наступлению беременности после лечения у пациенток с бесплодием и эндометриозом предрасполагает носительство аллеля *T* и генотипа *CT* полиморфизма *C-509T* гена *TGF β* .

Неудачи в лечении бесплодия при ГЭ ассоциированы носительством генотипа *CC* полиморфизма *C-509T* гена *TGF β* .

3.10.3.2.1 Комбинации полиморфных вариантов генов цитокинов у женщин с генитальным эндометриозом в связи с эффективностью лечения бесплодия

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 *TGF β* на эффективность лечения бесплодия у пациенток с ГЭ мы провели анализ распространенности их комбинаций. Результатом проведенного исследования явилось выявленное сочетание генотипов, предрасполагающее к наступлению беременности у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием после лечения:

IL1BCT/IL4CC/IL6GG/IL10CC/TGFBCC (частота наступления беременности после лечения у пациенток с бесплодием и ГЭ составила 14 случаев (18,7%), при этом ни одного случая отсутствия наступления беременности у пациенток с этой ассоциацией не было зафиксировано ($\chi^2=14,47$; $p<0,001$)).

3.10.3.3 Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов факторов ангиогенеза у женщин с генитальным эндометриозом в связи с эффективностью лечения 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 эффективным и неэффективным лечением бесплодия при эндометриозе ($p>0,05$).

Таким образом, проведенное молекулярно-генетическое исследование не выявило генотипов и аллельных вариантов генов факторов ангиогенеза, предрасполагающих к наступлению беременности у пациенток с бесплодием и эндометриозом после лечения.

3.10.3.3.1 Комбинации полиморфных вариантов генов факторов ангиогенеза у женщин с генитальным эндометриозом в связи с эффективностью лечения бесплодия

Для комплексной оценки влияния полиморфных вариантов *G-405C* гена *VEGF*, *G-1154A* гена *VEGF*, *T-604C* гена *KDR* и *G-735A* гена *Ang2* на эффективность лечения бесплодия у пациенток с ГЭ мы провели анализ распространенности их комбинаций. Результатом проведенного исследования явились выявленные сочетания генотипов, предрасполагающие к наступлению беременности у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием после лечения:

VEGF405GC/KDRTC/Ang2AA (частота наступления беременности после лечения у пациенток с бесплодием и ГЭ составила 17 случаев (22,7%), в 4 случаях (4,1%) у больных с эндометриоз-ассоциированным бесплодием наступление беременности не было зафиксировано ($\phi=3,8$; $p<0,001$)) (OR=6,89);

VEGF1154GG/KDRTC/Ang2AA (частота наступления беременности после лечения у пациенток с бесплодием и ГЭ составила 18 случаев (24%), в 4 случаях (4,1%) у больных с эндометриоз-ассоциированным бесплодием наступление беременности не было зафиксировано ($\phi=4,0$; $p<0,001$)) (OR=7,42).

ГЛАВА 4. Обсуждение результатов исследования

Несмотря на многочисленные исследования и существенное продвижение в понимании природы генитального эндометриоза (ГЭ), его патогенез остается не до конца изученным, а мнение по тактике лечения этого заболевания вызывает многочисленные дискуссии.

Эндометриоз является болезнью-загадкой XX века и продолжает оставаться одной из важных медико-социальных проблем, а большое разнообразие его клинических проявлений определяет необходимость создания общего и эффективного подхода к ведению пациенток с этим заболеванием [3, 34, 66, 257].

В настоящее время эндометриоз принято рассматривать, как эстрогензависимое воспалительное заболевание, связанное с доброкачественным эктопическим разрастанием подобной эндометрию ткани, зачастую сопровождающееся фиброзом [3, 14, 199, 222, 253, 296, 348, 384]. Комплекс изменений компенсаторного и патологического характера в пораженных органах и тканях, а также общие расстройства в различных системах организма, развивающиеся в ответ на образование эндометриоидных гетеротопий, следует обозначать как «эндометриоидная болезнь» [89, 346].

Известно, что во всем мире ГЭ страдают около 176 млн женщин репродуктивного возраста. Ежегодные затраты на лечение пациенток с эндометриозом в США составляют около 22 млрд долларов [73, 386]. В РФ за период с 1999 по 2009 гг. прирост заболеваемости ГЭ составил 72,9% [89]. С момента появления первых симптомов ГЭ и до постановки его диагноза средние сроки в Германии и Австрии составляют 10 лет, Великобритании и Испании – 8 лет, Норвегии – 7 лет, Италии – 7-10 лет, Ирландии и Бельгии – 4-5 лет [137, 202, 226, 260, 318].

При изучении анамнеза ГЭ необходимо обращать внимание на возраст пациенток, их социальный статус, состояние менструальной и репродуктивной функций, наследственную предрасположенность, перенесенные гинекологические операции, предшествующее лечение и его эффективность [13, 35, 117, 324].

В ходе настоящего исследования было обследовано 529 женщин репродуктивного возраста, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. При анализе возраста и социального статуса между здоровыми женщинами и пациентками с ГЭ статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$). В основном, это были молодые и социально активные, работающие женщины (табл. 11, 12, 13, 14). 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 [46, 89, 364]. Таким образом, ГЭ – болезнь молодых, «интеллектуальных, активных и деловых женщин» [34].

Большинство пациенток были из города Томска, а наименьшая группа представлена жительницами областного центра. При этом статистически значимые различия в исследуемых группах по месту жительства женщин отсутствовали (табл. 15,16).

Согласно данным литературы, в группу риска по развитию ГЭ входят пациентки с ранним менархе, коротким менструальным циклом, длительными и обильными менструациями [2, 239, 264, 411]. По всем этим показателям нами были получены статистически достоверные отличия у пациенток с ГЭ, по сравнению с группой контроля. Возраст наступления менархе у пациенток с ГЭ составил в среднем 12 (12; 14) лет. Длительность менструального цикла у них составила 25 (25; 27) дней, менструации были более продолжительными – 7 (6; 8) дней, и обильными – у 79 (19%) больных ($p < 0,05$).

При изучении репродуктивного анамнеза в исследуемых группах статистически значимые отличия отмечались по наличию искусственного прерывания беременности – в группе пациенток с ГЭ их было больше (29,5%) ($\chi^2 = 7,06$; $p = 0,008$) (табл. 17). Немаловажным следует считать и то, что в основной группе пациенток оперативные вмешательства на органах малого таза встречались практически в два раза чаще, чем у пациенток без эндометриоза. Вероятно, эти данные следует также расценивать как предрасполагающие факторы развития данного заболевания (табл. 19).

Что касается отсутствия родов, как фактора риска эндометриоза [294, 411], то у пациенток основной группы, их число было, действительно, меньше, чем у здоровых женщин, при этом статистические достоверные различия в исследуемых группах получены не были (табл. 17). Очевидно, это связано с тем, что беременность и лактация способны оказывать протективный эффект в развитии ГЭ, как факторы, уменьшающие число менструаций [142].

Эндометриоз – заболевание с наследственной предрасположенностью [3, 64, 427]. Результаты настоящей работы позволили сделать вывод о том, что семейный анамнез у пациенток с ГЭ был отягощен по сравнению с группой контроля (табл. 22).

В то же время, при изучении анамнеза пациенток с различной стадией распространения ГЭ не удалось выявить статистически значимых различий по всем вышеперечисленным показателям (табл. 18, 20, 21, 23). Вероятно, справедливым можно считать утверждение о том, что возраст женщин, особенности менструального цикла, их репродуктивный и наследственный анамнез, а также оперативные вмешательства не влияют на тяжесть течения ГЭ [116].

Известно, что эндометриоз – это заболевание с рецидивирующим течением, частота которого может достигать 50% [14, 264, 293]. Всего на повторное развитие заболевания указывали 55 (13,2%) пациенток. При этом число женщин с рецидивирующим течением распространенного эндометриоза (с III-IV стадией) было практически в три раза выше, чем в группе пациенток с I-II стадией заболевания (табл. 30).

Принято считать, что полиморфизм клинических проявлений ГЭ зависит от локализации процесса, длительности течения и стадии заболевания. Основные клинические проявления эндометриоза манифестируют в виде тазовых болей и бесплодия [43, 257, 260, 364, 433]. В 40-70% случаев ГЭ является причиной тазовой боли, и в 25-40% сопровождается бесплодием [116, 263, 302, 463]. Однако изолированно эти симптомы встречаются довольно редко. По данным литературы

в 34,4% случаев отмечается сочетание тазовой боли, дисменореи и диспареунии, несколько реже (25,5%) сочетание тазовой боли с дисменореей [231].

Согласно проведенному исследованию Global Study of Women's Health (GSWH), у 65% женщин эндометриоз сопровождается болями, у каждой трети из них – в сочетании с бесплодием. На наличие только бесплодия (без боли) указывали 14% женщин [89, 318].

По нашим данным, у пациенток с эндометриозом синдром тазовых болей встречался в 54,9% (229 больных), дисменорея в 48,7% (203 больных) и диспареуния в 13,4% (56 больных) случаев (табл. 24). Необходимо отметить, что боли и дисменорея встречались также и в группе пациенток без эндометриоза, однако частота их проявлений была существенно ниже ($p < 0,05$).

Также было установлено, что клинические проявления ГЭ зависели от стадии его распространения. У больных с III-IV стадией эндометриоза все описанные выше симптомы встречались статистически достоверно чаще, чем у женщин с I-II стадией (табл. 25). Тазовые боли у пациенток с распространенными формами заболевания являлись основной жалобой и выявлялись в 72,9% случаев (у 132 больных), несколько реже встречались дисменорея – 60,8% (у 110 больных) и диспареуния – 19,9% (у 36 больных). У больных с I-II стадией частота встречаемости болей и дисменореи были практически одинаковыми – 41,1% (у 97 больных) и 39,4% (у 93 больных). Диспареунию отмечали не более 20 (8,5% женщин с ГЭ). У пациенток с распространенными формами заболевания тазовые боли чаще носили умеренный характер в 50% случаев (табл. 26). При этом в группе пациенток с I-II стадией эндометриоза преобладающей являлась слабая интенсивность болей (53,6%).

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% [152].

По результатам настоящей работы, проблемы с зачатием испытывали 287 (68,8%) женщин с ГЭ. Первичное бесплодие встречалось чаще, чем вторичное – у 170 (40,7%) и 117 (28,1%) пациенток соответственно. Необходимо отметить, что

основной жалобой, которую предъявляли пациентки при I-II стадии распространения ГЭ, явилось именно бесплодие – в 82,6% случаев (195 больных) (табл. 27). При III-IV стадии ГЭ встречаемость бесплодия была существенно ниже и составляла 50,8% (у 92 больных). Частота первичного и вторичного бесплодия в этих группах была сходной (табл. 28).

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.

В современных условиях первым этапом лечения ГЭ должен быть хирургический метод, поскольку он позволяет удалить морфологический субстрат эндометриоза [116, 142, 260, 302, 308, 364, 463]. 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 [3, 89, 150, 293, 345].

Во время выполнения лапароскопии определялась стадия распространения ГЭ по шкале R-AFS (1985) [412]. 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 (табл. 31).

Перитонеальный эндометриоз обнаруживался у 355 (85,1%) женщин, эндометриоидные кисты – у 239 (57,3%) больных, у 64 (26,8%) из которых они были двусторонние. Глубокий инфильтративный эндометриоз выявлялся у 36 (8,6%) пациенток.

Необходимо заметить, что во время проведения лапароскопии у 255 (61,2%) женщин обнаруживался спаечный процесс органов малого таза различной

степени выраженности. Степень распространения спаечного процесса малого таза оценивалась по классификации J.F. Hulka et al. (1978) [311]. Так, I степень была выявлена у 62 (24,3%), II степень – у 108 (42,4%), III степень – у 64 (25,1%) и IV степень – у 21 (8,2%) пациенток (табл. 32).

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 (табл. 33).

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 [116, 303, 410]. 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 [2, 3, 275].

В зависимости от вида полученной терапии в послеоперационном периоде все пациентки с эндометриозом ретроспективно были разделены на 4 группы (табл. 34). 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.

Выбор метода лечения в послеоперационном периоде в исследуемых группах различался (табл. 35). Так, при I-II стадии распространения эндометриоза наиболее часто назначались КОК – у 88 (37,3%) больных, несколько реже АГнРГ – у 67 (28,4%); 55 (23,3%) пациенткам гормономодулирующая терапия не назначалась вовсе. Гестагены получали 26 (11%) женщин с ГЭ. При III-IV стадии

эндометриоза, напротив, чаще назначались АГнРГ – у 90 (49,7%) больных. Наименьшим в группе с распространенными формами эндометриоза было число пациенток без гормонального лечения – 20 (11%) женщин. КОК и гестагены получали 49 (27,1%) и 22 (12,2%) больных соответственно.

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

На исчезновение болей после окончания лечения указывали 75 (32,8%) пациенток (табл. 36), подавляющее большинство из них 72 (36,4%) – больные, которые получали гормономодулирующую терапию в послеоперационном периоде (табл. 38). При этом эффективность лечения болевого синдрома без использования гормональных средств не превышала 10%. Кроме того, результаты исследования доказывают, что гормономодулирующее лечение в послеоперационном периоде у пациенток с ГЭ приводило к купированию болевого синдрома при наличии любой стадии заболевания: при I-II стадии – у 32 (40,5%) больных, при III-IV – у 40 (33,6%) больных ($p < 0,05$) (табл. 39, 40). Это подтверждает обоснованность современного подхода к эффективному купированию тазовых болей при эндометриозе, который предусматривает назначение гормонального лечения после проведения лапароскопии [2, 143, 361, 417].

При оценке эффективности применения отдельных групп гормональных средств в лечении синдрома тазовых болей у пациенток с эндометриозом, нами были получены статистически значимые различия после применения гестагенов (48,2%) и АГнРГ (42,2%) по сравнению с группой пациенток, которые не получали гормонального лечения (табл. 41). Эффективность применения КОК в лечении синдрома тазовых болей была практически в два раза ниже и составила 23,6%, статистически достоверно не отличаясь от группы сравнения.

Несколько иные результаты были получены при сравнении эффективности групп гормональных средств в лечении синдрома тазовых болей у пациенток с

различной стадией заболевания. 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. 42), то при III-IV стадии эффективность гестагенов была выше и составляла 50%, в то время как при применении АГнРГ этот показатель равнялся 40% (табл. 43). Эффективность купирования болей КОК была невысокой и составляла при I-II стадии 32,4% (табл. 42), а при III-IV стадии – 15,7% (табл. 43), статистически не различаясь в обоих случаях от группы женщин с ГЭ без гормонального лечения. 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 (табл. 44). Его эффективность была несколько выше в группе больных с I-II стадией ГЭ и составляла 56,9%, в группе пациенток с III-IV стадией она равнялась 41,8% (табл. 45). Нами были получены убедительные данные, подтверждающие целесообразность назначения комбинированного лечения у пациенток с симптомами дисменореи при эндометриозе – его эффективность составила 63% (табл. 46). После хирургического лечения без применения гормональных препаратов эффективность была равной 23,3%. На это указывают также и отдаленные результаты, полученные при сравнительном изучении эффективности применения гормональной терапии в лечении дисменореи у пациенток с различной стадией распространения эндометриоза. Так, при I-II стадии после гормонального лечения исчезновение симптомов дисменореи отмечали 58,9% пациенток, в то время как без него этот показатель был практически в три раза ниже – 20% (табл. 47). При распространенных формах эндометриоза эффективность гормономодулирующей терапии дисменореи достоверно превышала аналогичные показатели по

сравнению с группой без применения гормонов в два раза и составляла 66% и 30% соответственно (табл. 48).

При лечении дисменореи, в отличие от синдрома тазовых болей, после применения любого вида гормонального лечения (АГнРГ, КОК и гестагены) нами были получены статистически значимые результаты, свидетельствующие в пользу их назначения в послеоперационном периоде по сравнению с группой женщин, его не получавших. При этом их эффективность была сходной и равнялась 66% у гестагенов, 61,7% у АГнРГ и 60% у КОК (табл. 49).

Интересные 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. 50, 51). Эффективность КОК в купировании симптомов дисменореи у пациенток с I-II стадией была сопоставимой с приемом гестагенов (у 65,5%), а прием АГнРГ был эффективен лишь в 50% случаев (табл. 50). При распространенных формах ГЭ в лечении дисменореи АГнРГ были эффективными в 67,7%. Эффективность же применения КОК у этой группы больных была наименьшей и, составляя 53,8%, статистически не отличалась от группы сравнения ($p>0,05$) (табл. 51). Таким образом, в лечении дисменореи при I-II стадии эндометриоза целесообразно назначение гестагенов и КОК, а при III-IV стадии – гестагенов.

Спустя год после окончания лечения на наличие рецидивов указали 16 (3,8%) пациенток с эндометриозом (табл. 52). Подавляющее большинство этих женщин – 13 (7,2%) имели III-IV стадию заболевания и только четверть их них – 3 (1,3%) I-II стадию эндометриоза ($p<0,05$) (табл. 53). Полученные данные не позволили нам сделать вывод об эффективности какого-либо вида гормономодулирующей терапии в профилактике рецидивов ГЭ.

Как уже было указано выше, ведущим является хирургический метод лечения эндометриоза [308]. При этом любая тактика удаления эндометриоидного очага – будь то его эксцизия или термокаутеризация, одинаково эффективны в купировании тазовой боли [3, 89, 293]. Доказано, что примерно у 50% больных

боль возвращается в течение пяти лет, а 20-40% пациенток вообще не отмечают облегчения тазовой боли после операции [116, 293]. Известно, что овуляция сопровождается выбросом в брюшную полость биологически активных веществ, катализирующих пролиферативные и воспалительные процессы. В этой связи гормональная терапия болей при эндометриозе должна оказывать супрессивный эффект, подавляя овуляцию и синтез эстрогенов, снижая частоту рецидивов ГЭ [64, 143, 400].

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 [10, 64, 95, 291]. Кроме того, АГнРГ способны непосредственно влиять на передачу болевого сигнала за счет супрессии синтеза и секреции TNF- α и IL-6, оказывая модулирующее действие на экспрессию их генов. Известно, что эти провоспалительные цитокины участвуют в патогенезе боли, реализуя свои эффекты путем действия на специфические рецепторы болевой чувствительности – ноцицепторы [64, 464]. Наряду с этим, доказано ингибиторное влияние АГнРГ на факторы свертывания крови (РАI, активированный тромбином ингибитор фибринолиза ТАFI, фактор V и фактор VIII) – они вызывают снижение их активности и оказывают противовоспалительное действие. Учитывая эстрогенную зависимость всех этих факторов, создание в организме пациентки гипоэстрогенного состояния при помощи АГнРГ формирует необходимые условия для ликвидации проявлений болевого синдрома [64, 197, 291].

Применение КОК в лечении болей при эндометриозе ограничено отсутствием соответствующих показаний для лечения ими этого заболевания и однозначных данных об их эффективности [463]. 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 также считается доказанным [302]. В частности, установлено, что прием КОК в циклическом режиме (более четырех циклов) облегчает симптомы умеренной дисменореи или циклической тазовой боли в 45-52% случаев [2]. У женщин с тяжелой дисменореей переход с циклического на непрерывный режим приема КОК в течение полугода приводил к уменьшению боли в 58%, а в течение двух лет – в 75% случаев [2, 64]. Долговременное лечение КОК легкой и умеренной тазовой боли показало их эффективность в купировании болевого синдрома, связанного с эндометриозом, сопоставимую с таковой у АГнРГ [2, 64, 95].

Гестагены также относят к препаратам первой линии в лечении эндометриоза и профилактике его рецидивов. Они являются эффективным инструментом в терапии тазовой боли при развитии аменореи на фоне их приема [370]. Необходимо отметить, что для лечения больных с эндометриозом применяют различные гестагены. Эффективность гестагенов при этом заболевании зависит от их фармакологических характеристик, дозировки и режима приема. Необходимо отметить, что низкие дозы гестагенов при хорошей переносимости не обеспечивают достаточную их эффективность [64, 260]. 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 [95].

Механизмы лечебного эффекта диеногеста реализуются на нескольких уровнях. Обладая выраженным антиэстрогенным эффектом, этот гестаген способен приводить к регрессу тазовой боли при эндометриозе [228]. Кроме того, доказано выраженное антипролиферативное его действие на эндометриоидные импланты. Противовоспалительное действие диеногеста включает в себя нормализацию иммунных реакций на локальном уровне – повышение активности естественных киллеров и снижение активности макрофагов, что способствует снижению объема эндометриоидных гетеротопий [264]. Наконец, важную роль в

эффективном лечении эндометриоза играют его антиангиогенные свойства [66]. Таким образом, лечебные эффекты диеногеста реализуются при его непосредственном влиянии практически на все звенья патогенеза эндометриоза [154].

В целом, полученные нами результаты согласуются с литературными данными – к наиболее эффективным препаратам для лечения более при эндометриозе следует отнести АГнРГ и гестагены.

При анализе репродуктивной функции мы пришли к выводу, что беременность наступала реже у больных эндометриозом в сочетании с бесплодием – в 44,8% случаев (табл. 54). Этот показатель (наступление беременности) у женщин с эндометриозом без бесплодия был значительно выше – у 68,9% больных ($p=0,003$).

Наиболее часто беременели пациентки с I-II стадией ГЭ – 116 (56,3%) больных. В группе с III-IV стадией ГЭ беременность наступила у 41 (34,2%) женщин (табл. 55). Применение гормономодулирующего лечения после лапароскопии значимо повышало частоту наступления беременности при ее планировании у большинства (у 144 (54,8%)) женщин с ГЭ (табл. 56). Без гормонального лечения этот показатель не превышал 20,6% (у 13 больных) (табл. 56). Оценивая эффективность применения различных групп гормональных препаратов (табл. 57), можно заключить, что на повышение частоты наступления беременности у пациенток с эндометриозом влияет применение АГнРГ – у 62,2% больных, и КОК – у 51,5% больных. Показатель эффективности применения гестагенов был существенно ниже и, составляя 37,8%, статистически не отличался от группы пациенток без гормонального лечения (20,6%).

Аналогичные данные нами были получены при оценке результатов лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Эффективность лечения бесплодия при эндометриозе I-II стадии была существенно выше – у 105 (54,4%) больных, чем в группе с распространенными формами заболевания – у 21 (23,9%) пациенток (табл. 59). В группе женщин, получавших гормональную терапию, беременность наступала достоверно чаще – у 114 больных (51,4%) (табл. 58).

Частота реализации репродуктивной функции у больных без гормономодулирующего лечения составила 20,3% (у 12 пациенток) (табл. 58).

В отличие от общей группы женщин с эндометриозом, планирующих беременность, применение любого вида гормонального лечения у пациенток с бесплодием было эффективным (табл. 60). Так, наилучшие результаты были достигнуты после применения АГнРГ – в 62,6% случаев. Частота наступления беременности после применения гестагенов и КОК составила 45,7% и 38,8% соответственно.

Таким образом, пациенткам с эндометриозом, заинтересованным в наступлении беременности после окончания лечения, целесообразно назначение АГнРГ и КОК. При эндометриоз-ассоциированном бесплодии оправдано назначение АГнРГ [197].

Согласно данным настоящего исследования, применение программы ЭКО достоверно чаще способствовало реализации репродуктивных планов у пациенток с бесплодием и эндометриозом по сравнению с выжидательной тактикой ($\chi^2=12,00$; $p<0,001$). Частота наступления маточной беременности у них составила 66,7%; без ЭКО этот показатель был ниже и равнялся 40% (табл. 61).

ЭКО в настоящее время является наиболее эффективным методом лечения бесплодия при эндометриозе [344]. Причем, по мнению М.А. Barbosa (2014), больные имеют одинаковые шансы «на успех», независимо от стадии заболевания [317].

Одним из способов, позволяющих преодолеть проблему бесплодия, является применение искусственной инсеминации спермой мужа (ИИСМ) в сочетании со стимуляцией овуляции (СО). По данным литературы, применение данного метода лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия может быть успешным только в случае минимально распространенного эндометриоза и без нарушенной анатомии органов малого таза [260, 407, 344, 438]. Другая группа авторов, напротив, пришла к выводу, что данный метод не улучшает показатели наступления беременности на любой стадии эндометриоза. По-видимому, применение ИИСМ и СО после хирургической коррекции, особенно при средней

и тяжелой стадии ГЭ, актуально только в случае отсутствия возможности для выполнения ЭКО [224, 439].

Таким образом, полученные результаты у пациенток с бесплодием и эндометриозом позволяют нам сделать вывод о целесообразности выбора более активной тактики, включая применение программы ЭКО в лечении данной патологии.

В настоящее время ГЭ принято рассматривать как эстроген-зависимое воспалительное заболевание, основной причиной развития которого являются гормональные и иммунологические нарушения, в том числе, обусловленные генетической предрасположенностью. В связи с этим в патогенезе ГЭ важная роль отводится нарушениям иммунного гомеостаза и ферментативных систем, отвечающих за метаболизм эстрогенов, а также дисбалансу факторов ангиогенеза. С другой стороны, важной составляющей являются гены-кандидаты этих систем, одна часть которых изменена наследственно, функция же других может быть нарушена вследствие ослабления, или усиления их экспрессии в результате дизрегуляции эпигенетических процессов. Эти изменения могут формировать определенный ответ иммунной системы на образование эндометриоидных гетеротопий, их инвазию и распространение, предрасполагать к эстроген-зависимой пролиферации тканей и, наконец, способствовать росту сосудистой сети и эктопированного эндометрия [12, 35, 62, 81, 87, 102, 170, 432].

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в изучении проблемы ГЭ, ранняя диагностика, профилактика и эффективное лечение этого заболевания в настоящее время все еще отсутствуют.

Важную роль отводят половым стероидам и сосудисто-эндотелиальному фактору. Особого внимания заслуживают результаты иммунологических исследований, доказывающих роль цитокиновой системы, макрофагов и их рецепторов в патогенезе ГЭ. Генная сеть ГЭ в настоящее время изучена достаточно подробно. В нашей стране и за рубежом проведены многочисленные исследования по изучению ассоциации аллельного полиморфизма генов с развитием эндометриоза. В доступной литературе нам не удалось найти

публикаций, посвященных комплексному анализу полиморфизма генов метаболизма эстрогенов, цитокинов и факторов ангиогенеза при эндометриозе и их вкладу в этиологию и патогенез заболевания, особенности клинического течения и эффективность лечения.

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязей аллельного полиморфизма генов ферментов метаболизма эстрогенов (*CYP1A1*, *CYP1A2*, *SULT1A1*, *SULT1E1*), цитокинов (*IL1B*, *IL2*, *IL4*, *IL6*, *IL10*, *IL12B*, *TNFA*, *IFNG*, *TGFB*) и факторов ангиогенеза (*VEGF*, *KDR* и *Ang2*) с развитием наружного ГЭ, особенностями клинического течения заболевания и эффективностью его лечения с применением АГнРГ, КОК и гестагенов.

Особое место в развитии гормонзависимых заболеваний женской половой сферы, к числу которых относится и эндометриоз, занимают эстрогены, играющие важную роль в стимуляции клеточной пролиферации. Существует мнение о том, что в развитии эндометриоза основная роль принадлежит относительной или абсолютной гиперэстрогении, особенно на фоне измененной рецепторной активности эндометрия. Колебания уровня гормонов создают в организме женщины определенные условия для возникновения и развития данной патологии [53, 108]. Данный эффект может быть обусловлен нарушениями метаболизма эстрогенов. Образующиеся при этом метаболиты могут обладать даже большей по сравнению с эстрогенами пролиферативной активностью.

Метаболизм эстрогенов осуществляется в два этапа. Небольшая часть эстрадиола сразу подвергается реакции 16-гидроксилирования с образованием эстриола, который после конъюгации с глюкуроновой кислотой выводится из организма. Основная же часть эндогенных эстрогенов под действием ферментов группы цитохрома P450 (*CYP1A1*, *CYP1A2* и *CYP1B1*) утилизируется с помощью реакций гидроксилирования эстрона – продукта превращения эстрадиола. Они подвергаются трансформации с образованием 2-, 16- и 4-гидроксиэстронов (2-, 16- и 4-ОНЕ1). Это наиболее важные метаболиты с точки зрения их рост-стимулирующей активности. При этом осуществляемые ими функции в организме являются противоположными. 2-ОНЕ1 обладает слабым эстрогенным действием

(48% активности эстрадиола), стимулирует апоптоз и подавляет пролиферацию чувствительных к нему клеток. Он образуется в результате действия CYP1A2 на эстрадиол и эстрон. В меньшей степени CYP1A2 участвует в 4-гидроксилировании эстрогенов. Если на эстрогены действует CYP1B1, то образуются 4-OHE1. Несмотря на низкую активность 4-OHE1 (79% активности эстрадиола), он является сильнейшим активатором транскрипции эстроген-зависимых генов, выполняет функцию митогена. CYP1A1 активируется при 2-, 4-, 15 α -, 6 α -, 7 α - и 16 α -гидроксилировании. Важно отметить, что образующийся 16-OHE1, в отличие от 2-OHE1, более активен (его активность в 8 раз выше, чем у эстрадиола). Высокая скорость образования этого метаболита в организме женщины вызывает состояние гиперэстрогемии, несмотря на нормальную концентрацию эстрадиола в крови. Снижение соотношения 2-OHE1 к 16-OHE1 является свидетельством высокого риска развития пролиферативных процессов [74, 81, 85, 131].

При проведении анализа распределения аллелей и генотипов полиморфизма *A-4889G* гена *CYP1A1* нами выявлено статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение частоты встречаемости аллеля *G* (24,7%), гомозиготного генотипа *GG* (8%), гетерозиготного генотипа *AG* (33,5%) и снижение частоты гомозиготного генотипа *AA* (58,6%) в основной группе по сравнению с группой контроля (соответственно 5,1, 0,9, 8,4 и 90,7%) (табл. 62). 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 ($OR=6,05$), в то время как генотип *AA* ($OR=0,15$) оказывал протективный эффект в отношении развития заболевания.

Известно, что CYP1A1 окисляет эстрогены преимущественно с образованием 4-ОН-метаболитов [6, 368]. 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 α -гидроксиэстрогенов, которые обладают свойствами эстрогенов, высокой биодоступностью и являются сильнейшими агонистами эстрогеновых рецепторов (ER) [82].

При проведении молекулярно-генетического обследования в ходе анализа распространенности полиморфизма *C-734A* гена *CYP1A2* у женщин с ГЭ выявлено статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение частоты встречаемости генотипа *CC* (71,3%), а также увеличение встречаемости генотипов *CA* (21,92%) и *AA* (6,85%) по сравнению с группой женщин без ГЭ (соответственно 89,7, 9,3 и 0,9%) (табл. 63). Сравнение частоты встречаемости аллеля *A* также показало статистически достоверное ($p < 0,05$) ее повышение в основной группе (17,79%) по сравнению с группой контроля (5,6%). По результатам расчета OR выявлено, что носительство аллеля *A* (OR=3,63), генотипов *CA* (OR=2,72) и *AA* (OR=7,70) предрасполагает к ГЭ, а гомозиготного генотипа *CC* полиморфизма *C-734A* гена *CYP1A2* – напротив, обуславливает протективный эффект в отношении развития болезни (OR=0,28) (табл. 63). К развитию тазовых болей при ГЭ предрасполагает носительство генотипа *CA* полиморфизма *C-734A* гена *CYP1A2* (табл. 79), а наличие генотипа *AA* и аллеля *A* указанного полиморфизма обуславливает протективный эффект в отношении образования эндометриом (табл. 87).

В литературе приводятся указания на то, что однонуклеотидная замена цитозина на аденин в позиции -734 гена *CYP1A2* вызывает снижение активности данного фермента. Это может приводить к замедлению скорости окисления эстрогенов до неактивных метаболитов и вызывать состояние гиперэстрогемии. Увеличение концентрации эстрогенов в организме, в свою очередь, является фактором риска гормонозависимых заболеваний [6, 81, 91].

На возможную роль полиморфизма генов ферментов метаболизма эстрогенов в развитии эндометриоза указывают ряд авторов. Однако исследования, которые они провели среди женщин в Австрии, Индии, Японии и Тайване, не обнаружили ассоциаций между известными полиморфизмами гена *CYP1A1* и эндометриозом [213, 215, 292, 440, 444]. В то же время было

выявлено, что полиморфизм *A-4889G* гена *CYP1A1* связан с развитием эндометриоза у китайских женщин [178, 280].

Во вторую фазу биотрансформации эстрогенов происходит конъюгация их метаболитов с последующим выведением из организма. При этом гидроксиметаболиты женских половых гормонов могут превращаться в семиквиноны – соединения с генотоксическим действием, или (посредством реакции метилирования) в метоксиэстрогены – безвредные для организма соединения. Метоксиэстрогены связываются с сульфатами в печени и с желчью выводятся из организма. Эти реакции осуществляются ферментом II фазы биотрансформации – сульфотрансферазой (SULT). SULT – это фермент, который катализирует сульфонирование эстрогенов до неактивных сульфометаболитов, подлежащих детоксикации. Таким образом, логично предположить, что нарушение этих процессов может существенно влиять на метаболизм эстрогенов и увеличивать риск заболевания эндометриозом. При этом полиморфные варианты генов, кодирующие ферменты метаболизма эстрогенов, могут быть ассоциированы с риском развития эндометриоза [6, 85].

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 [6, 81, 91], 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 (табл. 64, 65).

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 [232, 234, 268]. Тем не менее, признается, что профиль экспрессии генов факторов метаболизма эстрогенов в эктопическом эндометрии может быть использован в качестве биомаркеров эндометриоза [283, 413]. Так, например, Н.

Dassen и соавт. (2007) был обнаружен более высокий уровень мРНК сульфотрансфераз в эктопическом эндометрии при глубоких инфильтративных формах эндометриоза [262].

Таким образом, развитие эндометриозной болезни может быть связано с молекулярно-генетическими особенностями, обуславливающими гормональные нарушения. Так, показано, что при эндометриозе наблюдается повышение частоты генотипов *AG* и *AA* полиморфизма *A-4889G* гена *CYP1A1* и генотипов *CA* и *AA* полиморфизма *C-734A* 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 [6, 82, 74, 81, 85, 91, 134]. Итогом подобных изменений является развитие в организме женщины состояния абсолютной и относительной гиперэстрогении, что создает условия для развития эндометриозных имплантов и поддержания их активного состояния [9, 423]. Небезынтересно отметить также то, что избыток эстрогенов увеличивает локальный синтез провоспалительных цитокинов и факторов роста [89, 158, 434]. Выявленные изменения могут лежать в основе развития синдрома тазовых болей (генотип *CA* полиморфизма *C-734A* гена *CYP1A2*) при ГЭ.

Каскад событий, которые включает в себя воспалительный процесс, имеет существенное значение в развитии эндометриоза. Нормальный иммунный ответ на появление эктопированного эндометрия основан на балансе между концентрацией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в перитонеальной жидкости [386]. Изменения их соотношения создает благоприятные условия для «ускользания» эндометриозных очагов от факторов иммунного надзора, имплантации и последующего роста жизнеспособных фрагментов эндометрия [111].

Общеизвестно также, что клеточный иммунитет, включая Т-клеточно-опосредованную цитотоксичность, активируется или подавляется цитокинами, продуцируемыми Т-хелперами 1-го (Th1) и 2-го (Th2) типов соответственно. В нормальных условиях существует механизм контроля баланса между Th1 и Th2.

Например, Th1 секретируют IL-12, который активирует цитотоксическую активность Т-лимфоцитов и NK-клеток посредством индукции экспрессии гена интерферона (INF) γ . IL-12 и INF- γ – ключевые цитокины Th1-иммунного ответа, подавляющие процессы дифференцировки и пролиферации Th2 – регуляторных клеток гуморального иммунитета. В свою очередь IL-4 и IL-10, синтезируемые Th2, снижают активность Th1 и опосредованных ими реакций иммунного контроля, связанных с привлечением к реализации защитной и регуляторной функций иммунной системы других типов лейкоцитов. При этом приводятся данные о том, что иммунный ответ при эндометриозе поляризован именно по Th2-пути, что обусловлено гиперпродукцией цитокинов IL-4, IL-6, IL-10, IL-18 [204, 445].

Важное место в патогенезе эндометриоза отводится именно механизмам дисрегуляции клеточного иммунитета в связи с возможностью разработки на их основе новых, патогенетически обоснованных методов лечения [157].

Нами выявлены полиморфизмы аллелей и генотипов 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, ассоциированные с эндометриозом.

В частности, установлено, что у женщин с эндометриозом достоверно чаще встречается аллель *T* полиморфизма *C511T* гена *IL1B* по сравнению с таковым у женщин без этого заболевания ($p < 0,05$), в то время как генотип *TT* полиморфизма *C511T* гена *IL1B* определялся только у женщин с ГЭ (в 10,8% случаев). Проведенный нами анализ показал, что аллель *T* полиморфизма *C511T* гена *IL1B* является фактором риска развития ГЭ (табл. 66).

В литературе описана связь функционально значимого локуса *C511T* гена *IL1B* с повышением у носителей генотипа *TT* продукции интерлейкина (IL) 1β – провоспалительного цитокина, обладающего свойством ростового фактора [170]. По результатам настоящего исследования, у пациенток с эндометриозом выявлено повышение частоты встречаемости аллеля *T* полиморфизма *C511T* гена *IL1B* при эндометриозе (табл. 66), а также предрасполагающая роль генотипа *TT* к

развитию III-IV стадии распространения ГЭ (табл. 84), глубокого инфильтративного эндометриоза (табл. 90) и тазовых болей (табл. 80), сопровождающих течение болезни. По всей видимости, это связано с тем, что «высокопродуцирующий» полиморфизм *C511T* гена *IL1B* опосредует активацию IL-1 β -зависимых реакций альтерации, связанных с ней расстройств микроциркуляции, а также клеточной пролиферации и тканевой регенерации, составляющих основу патогенеза воспаления [211].

IL-1 – провоспалительный цитокин, преобладающей формой которого является IL-1 β [51]. Согласно литературным данным, его содержание как в сыворотке крови, так и в перитонеальной жидкости у больных генитальным эндометриозом выше, чем у здоровых женщин [37, 46, 221]. Способность этого цитокина к активации эндотелия и индукции ангиогенного фенотипа эндометриальных клеток может обуславливать его участие в процессах имплантации эктопированных участков эндометрия на брюшине и стимуляции ангиогенеза при наружном генитальном эндометриозе. Помимо этого, его содержание в перитонеальной жидкости коррелирует со стадией распространения заболевания [13, 19, 79, 127, 152, 199, 321].

Нами выявлено повышение частоты встречаемости аллеля *G* (у 32,5%) полиморфизма *T-330G* гена *IL2* по сравнению с группой контроля (табл. 67), носительство которого предрасполагало к развитию ГЭ (OR=1,58). Полиморфизм гена *IL2* определяется точечными мутациями в положении -330 относительно стартовой точки транскрипции. Замена тимина на гуанин в положении *T-330G* промоторного региона ассоциирована со снижением продукции IL-2 – ключевого фактора митогенеза Т-лимфоцитов, являющихся главными регуляторными и эффекторными клетками адаптивного иммунитета [49, 56, 86, 98]. IL-2 продуцируется преимущественно Th0- и Th1-лимфоцитами [49, 100, 304]. Основной его биологический эффект заключается в регуляции пролиферации клеток-мишеней, с которыми он взаимодействует – не только Т-лимфоцитов, но также В- и НК-клеток, моноцитов/макрофагов [316]. Оказывая аутокринное действие на Th1-клетки и паракринное – на субпопуляцию Th2-лимфоцитов, IL-2

вызывает смещение баланса Th1/Th2 в направлении активации клеточного звена иммунитета [316]. Известно, что аллельный полиморфизм *T-330G* гена *IL2* ассоциирован со снижением количественных и качественных показателей клеточного иммунного ответа, характеризующих состояние иммунодепрессии, что способствует пролиферации эндометриоидных гетеротопий [43, 384].

Иммуногенетическое исследование полиморфизма *C-590T* гена *IL4* показало, что у женщин с эндометриозом достоверно чаще встречается генотип *TT* при снижении частоты встречаемости гомозиготного генотипа *CC* (табл. 68). Обнаружена положительная ассоциация ГЭ с генотипом *TT* данного полиморфизма. Генотип *CC*, напротив, обладал протективным эффектом в отношении развития ГЭ (табл. 68).

Полиморфизм *C-590T* гена *IL4*, как известно, ассоциирован с увеличением продукции ИЛ-4 [56, 102, 106]. Однако публикации о влиянии этого полиморфизма на развитие эндометриоза в отечественной и зарубежной литературе носят противоречивый характер. По данным М.И. Ярмолинской (2009), наличие аллеля *C* гена *IL4* повышает риск развития эндометриоза в три раза, при этом частота его носительства достоверно выше у больных с тяжелыми формами наружного ГЭ [151]. Вместе с тем, Y.Y. Hsieh и соавт. (2002) в своей работе не выявили значимой связи между эндометриозом и полиморфизмом *C-590T* гена *IL4* у китайских женщин [394].

ИЛ-4 (гликопротеин с молекулярной массой 19-22 кДа) вырабатывается тучными клетками и Th2-лимфоцитами, однако ограниченная способность к его выработке обнаружена у базофилов, В-лимфоцитов и стромальных клеток костного мозга [44, 126]. ИЛ-4 определяет развитие гуморального иммунитета [332]. Наиболее сильный эффект ИЛ-4 оказывает на регуляцию образования других цитокинов при иммунном ответе – ограничивает синтез макрофагами и моноцитами провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12 β , TNF- α), образование простагландина E₂, метаболитов кислорода и азота [138, 327].

ИЛ-6 – многофункциональный цитокин, участвующий в созревании В-лимфоцитов в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины [138].

При эндометриозе в перитонеальной жидкости его содержание повышается, что приводит к активации ангиогенеза. IL-6, стимулируя продукцию TNF- α , усиливает адгезию эндометриоидных гетеротопий на мезотелий и обеспечивает имплантацию элементов эндометрия, попавших в брюшную полость [120].

Анализируя результаты молекулярно-генетического исследования, мы пришли к выводу об ассоциации полиморфизма *G-174C* гена *IL6* с ГЭ (табл. 69). В частности, проведенный нами анализ показал, что у пациенток с эндометриозом имеет место достоверное повышение частоты аллеля *C* и генотипа *CC*, предрасполагающих не только к развитию заболевания (табл. 69), но и формированию III-IV стадии распространения ГЭ (табл. 85), спаечного процесса органов малого таза (табл. 91) и возникновению эндометриом (табл. 89). У пациенток с поверхностным перитонеальным эндометриозом частоты указанных выше аллеля и генотипа, напротив, были ниже, чем у остальных пациенток с ГЭ (табл. 86). В доступной для изучения литературе есть данные о связи данного полиморфизма со снижением уровня продукции соответствующего цитокина в сыворотке крови [1]. В ходе воспалительной реакции последовательно секретируются TNF- α , IL-1 и IL-6. Снижение концентрации IL-6, обусловленное наличием генотипа *CC* полиморфизма *G-174C* гена *IL6*, у пациенток с эндометриозом может приводить к ограничению способности последнего подавлять секрецию TNF- α и IL-1, способствуя тем самым, дизрегуляции воспалительного процесса [49, 138].

Известно, что полиморфизм *G-174C* гена *IL6* опосредует снижение продукции IL-6, нарушение активации В-лимфоцитов, антителопродукции и реакций антител-зависимой клеточной цитотоксичности [49, 56]. Однако в зарубежной литературе данные об ассоциации полиморфизма *G-174C* гена *IL6* с эндометриозом также носят противоречивый характер. Описана ассоциация между данным полиморфизмом и риском развития эндометриоза у женщин азиатской расы, формированием эндометриом [171, 466]. М. Bhanoogi и соавт. (2005) в своей работе, напротив, указывают на отсутствие значимой связи полиморфизма *G-174C* гена *IL6* с эндометриозом у индийских женщин [453].

IL-10 – один из основных цитокинов Th2-поляризации иммунного ответа, угнетающий клеточно-опосредованный иммунитет и продукцию макрофагами провоспалительных медиаторов (цитокинов, эйкозаноидов, активных метаболитов кислорода и азота) при их кооперации с Т-лимфоцитами [44, 49]. В нашей работе отмечено увеличение частоты встречаемости аллеля *A* полиморфизма *C-592A* гена *IL10* и его генотипов *CA* и *AA*, а также снижение частоты генотипа *CC* (табл. 70). Также отмечено, что наличие генотипа *AA* полиморфизма *C-592A* гена *IL10* оказывало протективный эффект в отношении развития болевого синдрома при эндометриозе (табл. 81). По данным литературы, повышение концентрации IL-10 в крови у больных ГЭ может быть опосредовано носительством именно этих генотипов указанного полиморфизма [71]. Вместе с тем, результаты отечественных и зарубежных исследований по оценке влияния полиморфизма *C-592A* гена *IL10* на развитие эндометриоза носят противоречивый характер. В зарубежной литературе имеются указания на ассоциацию полиморфизма *C-592A* гена *IL10* с развитием ГЭ [159, 181, 409]. В своей работе X. Zhang и соавт. (2007) показали, что среди женщин с эндометриозом достоверно чаще встречаются носители гетерозиготного *CA* и гомозиготного *AA* генотипов полиморфного сайта *C-592A* гена *IL10* по сравнению со здоровыми женщинами. Авторами была обнаружена связь аллельного полиморфизма указанного гена с повышением содержания IL-10 в перитонеальной жидкости при ГЭ [330]. Сведения о влиянии этого полиморфизма на стадию распространения эндометриоза неоднозначны. P. He и соавт. (2009) установили не только положительную ассоциацию полиморфизма *C-592A* гена *IL10* с возникновением заболевания среди женщин китайской популяции, но и выявили, что у женщин с III-IV степенью распространения ГЭ значимо чаще встречаются носители редкого аллеля *A* и гетерозиготного генотипа *CA* этого полиморфизма по сравнению с женщинами с I-II степенью распространения ГЭ и женщинами без эндометриоза [409]. В мета-анализе, проведенном W. Fan и соавт. в 2013 году, было показано значительное увеличение риска развития эндометриоза у носителей полиморфизма *C-592A* гена

IL10 среди женщин азиатской популяции без какой-либо связи с тяжестью заболевания [179].

IL-10 является медиатором периферической иммунологической толерантности и *Th1*-супрессорным цитокином [49, 406]. Он ингибирует продукцию макрофагами и Т-хелперами цитокинов, активирующих *NK*-клетки и *Th1*, в частности *IL-12*, *IFN- γ* и *TNF- α* [174, 359] и, напротив, стимулирует секрецию иммуноглобулинов В-лимфоцитами [329]. Повышение продукции *IL-10* при эндометриозе оказывает супрессорное действие на макрофаги и тем самым вызывает угнетение реакций врожденного и адаптивного иммунитета, механизмов деструкции «чужого» и «модифицированного своего» [3, 445].

TNF- α продуцируется моноцитами, макрофагами и другими клетками. Локальное высвобождение этого медиатора приводит к активной миграции клеток, продукции провоспалительных цитокинов и сдвигу иммунного ответа в направлении *Th1*-ассоциированных реакций [49]. Повышение в крови концентрации *TNF- α* у женщин с ГЭ может лежать в основе избыточной пролиферации фрагментов эктопированного эндометрия и формирования спаечного процесса, способствующего развитию бесплодия и хронических тазовых болей [49]. Нами выявлено повышение частоты встречаемости аллеля *A* и гомозиготного генотипа *AA* у пациенток с эндометриозом (табл. 72). Необходимо отметить, что у женщин-носителей этого генотипа отмечена высокая концентрация этого цитокина. Вместе с тем, исследование, проведенное австрийскими учеными, не установило связи между эндометриозом и распределением генотипов и аллелей полиморфизма *G-308A* гена *TNFA* у европейских женщин [467]. Аналогичные данные были представлены в работе J. Li и соавт. (2014) по молекулярно-генетическому обследованию азиатских женщин [466]. Годом позже R. Abutorabi и соавт. (2015) опубликовали данные не только об отсутствии ассоциации полиморфизма *G-308A* гена *TNFA* с развитием ГЭ, но и стадией его распространения [266]. В отечественной литературе, напротив, имеются указания на ассоциацию данного полиморфизма с эндометриозом [71, 151], возрастом манифестации заболевания и особенностями

его клинических проявлений, в частности с эндометриоз-ассоциированным бесплодием [55].

При исследовании частоты аллелей и генотипов полиморфного сайта *C-509T* гена *TGFB* нами было выявлено, что у женщин с ГЭ существуют значимые различия в их распределении (табл. 74). Обращало на себя внимание увеличение частоты генотипа *CT* и аллеля *T* относительно аналогичного параметра у женщин контрольной группы. Частота гомозиготного генотипа по аллелю *C* при эндометриозе, напротив, была существенно ниже. Представленные данные указывают на положительную ассоциацию генотипа *CT* полиморфизма *C-509T* гена *TGFB* с ГЭ. Протективный эффект в отношении развития заболевания связан с генотипом *CC* ($OR=0,29$). Вместе с тем, согласно результатам проведенного нами исследования, к эффективному лечению бесплодия при эндометриозе предрасполагает носительство генотипа *CT* и аллеля *T*, а неудачи в лечении эндометриоз-ассоциированного бесплодия отмечаются у пациенток с носительством генотипа *CC* полиморфизма *C-509T* гена *TGFB* (табл. 93).

TGF- β – продукт регуляторных 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. Полиморфизм однонуклеотидного локуса *rs1800469* гена *TGFB* связан с повышением концентрации соответствующего цитокина в сыворотке крови, благодаря утрате негативного влияния со стороны факторов транскрипции [26]. Факторами активации TGF- β являются протеолитические ферменты, молекулы адгезии (интегрины), изменения pH крови и внеклеточной жидкости, активные формы кислорода и азота. Повышенный уровень TGF- β опосредует образование белков экстрацеллюлярного матрикса и снижение продукции ферментов деградации внеклеточного матрикса (коллагеназы и др.), что может провоцировать фиброзирование и ремоделирование сосудов. При опухолевой патологии он стимулирует процессы промоции, адгезии, инвазии и

метастазирования трансформированных клеток [26]. В литературе представлены довольно противоречивые сведения о роли указанного полиморфизма в развитии ГЭ. По данным нашего исследования, у пациенток с ГЭ отмечалось увеличение частоты встречаемости генотипа *CT* и аллеля *T* полиморфизма *C-509T* гена *TGFB*. В своей работе Y.Y. Hsieh и соавт. (2005) также подтвердили положительную ассоциацию генотипа *TT* и редкого аллеля *T* полиморфизма *-509C/T* с эндометриозом у китайских женщин [303]. Тем не менее, более поздняя публикация F. Zhang и соавт. (2012) свидетельствует об отсутствии связи между полиморфизмом *-509C/T* гена *TGFB* и эндометриозом, что диктует необходимость дополнительных исследований в этом направлении [476].

Проведенный анализ распределения генотипов и аллелей полиморфизма *A-1188C* гена *IL12B* и *A-874T* гена *IFNG* не установил статистически значимых различий между пациентками с ГЭ и женщинами контрольной группы ($p > 0,05$) (табл. 71,73).

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.

Развитию эндометриоза способствуют повышение адгезивной способности клеток эндометрия и структурно-функциональные особенности его кровоснабжения. Именно поэтому процессы ангиогенеза при эндометриозе являются чрезвычайно важными и характеризуются ростом новых кровеносных сосудов из уже существующих [414].

Вклад факторов ангиогенеза в развитии пролиферативных заболеваний женской половой сферы является уже доказанным. Регуляция физиологического и патологического ангиогенеза – динамический процесс, представляющий собой совокупность позитивных (стимулирующих) и негативных (подавляющих) сигналов, генерируемых множеством факторов микроокружения. Наиболее важным из изученных факторов ангиогенеза является фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF, или *vascular endothelial growth factor*) А. Данный фактор отличается способностью стимулировать не только митогенную активность, но и подавлять апоптоз клеток эндотелия, а также (что изначально было определено как основной механизм его действия) вызывать повышение сосудистой проницаемости. Кроме того, VEGF опосредует мобилизацию и эмиграцию клеток-предшественниц эндотелиоцитов из костного мозга в очаги неоангиогенеза, активирует моноциты (клетки, регулирующие ангиогенез) и транспорт энергетических субстратов в эндотелиоциты [90, 152, 243].

Повышение локальной продукции эстрогенов коррелирует с увеличением экспрессии VEGF-A в эпителии железистых клеток и строме эндометрия, и с усилением процессов неоваскуляризации вокруг эндометриоидных очагов. Кроме того, содержание VEGF-A повышается в перитонеальной жидкости у пациенток, страдающих эндометриозом. Также описана положительная корреляция между уровнем VEGF-A в перитонеальной жидкости и стадией распространения эндометриоза. Этот фактор способствует формированию новых кровеносных сосудов, облегчая тем самым процесс имплантации эктопического эндометрия [73, 429, 473].

VEGF способен проявлять свою биологическую активность при связывании с экстраклеточным фрагментом комплементарного рецептора – VEGFR-2, или KDR (*kinase insert domain receptor*). Образование комплекса «лиганд-рецептор» (VEGF/VEGF-R2) опосредует димеризацию и аутофосфорилирование каталитического домена рецептора, запуск каскада внутриклеточных сигнальных молекул, активирующих транскрипцию генов, кодирующих процессы синтеза и секреции дополнительных ангиогенных факторов по механизму положительной

обратной связи. К их числу относятся киназы Akt (опосредует защиту эндотелиоцитов от апоптоза) и Cdk (стимулирует вступление эндотелиоцитов в стадию G₁ клеточного цикла и их митогенез), сурвивин (ингибитор апоптоза), интегрины (молекулы адгезии) и др. [24, 62, 90].

Ангиопоэтины (Angs) – факторы, вовлекаемые в ангиогенез на этапе формирования новых сосудов на основе уже существующих. Подтверждено существование четырех их типов. При этом ангиопоэтин-1 (Ang-1) представляет собой позитивный фактор ангиогенеза, стабилизирующий опорные клетки базальной мембраны – перициты, или клетки Руже (отросчатые клетки соединительной ткани в стенке капилляров). Ангиопоэтин-2 (Ang-2), являясь естественным антагонистом Ang-1, ослабляет фиксацию перицитов, но активирует ангиогенез в присутствии VEGF [4, 8].

Некоторые авторы полагают, что в патогенезе эндометриоза ключевую роль играет дисбаланс продукции факторов клеточной пролиферации и ангиогенеза [24, 62, 90]. Очевидно, что гены, контролирующие процессы ангиогенеза, оказывают значительное влияние на развитие ГЭ, его течение и возможные исходы заболевания [35, 384].

В настоящей работе проанализированы ассоциации полиморфизмов *VEGF*, *KDR* и *Ang2* с развитием эндометриоза. Ангиогенез через сигналы *VEGF-KDR* является важным звеном патогенеза заболевания, поскольку эндометриоидные импланты характеризуются плотной васкуляризацией и требуют достаточного кровоснабжения, необходимого для их «выживания» [414, 469].

Полиморфизм промоторного региона *VEGF* в позиции +405G/C (*rs2010963*), по данным литературы, сопряжен с повышением синтеза VEGF стимулированными мононуклеарными лейкоцитами крови [459, 470, 305].

В ходе проведенного исследования нами выявлено, что у женщин с эндометриозом распределение аллелей и генотипов исследуемых полиморфных сайтов генов факторов ангиогенеза существенно отличается от группы контроля (табл. 75). Так, установлено, что у женщин с эндометриозом достоверно чаще встречался генотип GC и аллель C полиморфизма G-405C гена *VEGF* по

сравнению с таковым у женщин без этого заболевания ($p < 0,05$). Было отмечено снижение частоты генотипа *GG* у пациенток с эндометриозом. Проведенный нами анализ показал, что генотип *GC* и аллель *C* полиморфизма *G-405C* гена *VEGF* является фактором риска развития ГЭ. Также проведенный нами анализ показал, что наличие аллеля *C* и генотипа *CC* полиморфизма *G-405C* гена *VEGF* предрасполагает к формированию спаечного процесса органов малого таза у пациенток с эндометриозом (табл. 92). Генотип *GG*, напротив, способен оказывать протективный эффект как в развитии ГЭ, так и в образовании спаек при этом заболевании (табл. 75, 92).

Сведения о связи полиморфизма *G-405C* гена *VEGF* с риском развития ГЭ в зарубежной литературе носят противоречивый характер. Так, ряд авторов не обнаружили достоверных фактов, свидетельствующих о наличии триггерных генотипов, ассоциированных с этим заболеванием [446, 465, 472]. В то же время другие исследователи указывают на связь ГЭ с полиморфизмом *G-405C* гена *VEGF* [431, 459, 471, 185].

Одним из широко тестируемых полиморфизмов гена *VEGF* является полиморфизм в промоторной области *-1154 G/A (rs1570360)*, связанный с высоким уровнем транскрипционной активности и синтеза белка [374].

Проведенный нами анализ выявил статистически значимые различия по характеру распределения генотипов и аллелей полиморфизма *G-1154A* гена *VEGF* (табл. 76). Генотипы *GA* и *AA* достоверно чаще, а генотип *GG*, наоборот, реже обнаруживались у пациенток с эндометриозом, чем у женщин группы контроля. Также была зарегистрирована ассоциация заболевания с генотипами *GA* и *AA* и предрасполагающая роль генотипа *GA* полиморфизма *G-1154A* гена *VEGF* к развитию дисменореи при ГЭ (табл. 82). Генотип *GG* оказывал протективный эффект в отношении ГЭ (табл. 76).

В отечественной литературе сведения о связи полиморфизма *G-1154A* гена *VEGF* с развитием ГЭ представлены крайне фрагментарно. В работах зарубежных ученых данные о распределении аллельных вариантов полиморфизма *G-1154A* гена *VEGF* при ГЭ у женщин репродуктивного возраста представлены широко и

настолько же противоречиво. В частности, М. Lamp и соавт. (2010) указывают, что данный полиморфизм не связан с развитием ГЭ у женщин Эстонии [287]. Другая группа авторов (Li Y.Z. и соавт., 2013), напротив, высказала предположение о протективном эффекте полиморфизма *rs1570360 (G>A)* в патогенезе эндометриоза [472]. Наконец, имеются сведения об ассоциации полиморфизма *G-1154A* гена *VEGF* с развитием ГЭ у коренных жительниц Китая [182].

Экспрессия *VEGF* и *KDR*, а также их активность могут быть модифицированы при полиморфизме в кодирующих и некодирующих регионах генов. SNP, который затрагивает промоторные области 5'-UTR и 3'-UTR, влияет на потенциальные регуляторные элементы, чувствительные к гипоксии и способствует высокой изменчивости активности *VEGF* в тканях [181, 397].

Проведенный нами анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма *T-604C* гена *KDR* (рецептора к *VEGF*, или VEGFR-2) позволил установить, что у женщин с эндометриозом имело место снижение частоты генотипа *TT*, а носители гетерозиготного генотипа *TC* и гомозиготного генотипа *CC* промоторного участка *T-604C* гена *KDR*, встречались, наоборот, чаще (табл. 77). Показана положительная ассоциация генотипов *TC* (OR=3,05) и *CC* (OR=3,76) с заболеванием, а также протективная роль генотипа *TT* (OR=0,26) в отношении развития ГЭ. Кроме того, установлено, что у пациенток с ГЭ без дисменореи частота встречаемости генотипа *CC* существенно выше, чем в группе больных с дисменореей. Факторами, обуславливающими протективный эффект в отношении развития дисменореи при ГЭ, оказались генотип *CC* и аллель *C* полиморфизма *T-604C* гена *KDR* (табл. 83).

Полиморфизм *T-604C (rs2071559)* в промоторной области связан со снижением транскрипционной активности гена *KDR* [397]. Описана повышенная экспрессия *VEGF* и *VEGFR-2* у пациенток с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами [469]. VEGFR-2, кодируемый *KDR*, как указывалось выше, имеет существенное значение в стимулировании миграции и пролиферации (как естественной, так и патологической) эндотелиальных клеток [396]. Однако в

доступной литературе конкретных указаний на связь данного полиморфизма с развитием ГЭ (как фактора риска болезни) нами не найдено.

Полиморфизм *G-735A* является наиболее распространенным для гена *Ang2*, при котором нарушаются экспрессия белка и процессы ангиогенеза [4].

Проведенный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма *G-735A* промоторного участка гена *Ang2* позволил установить, что гомозиготный генотип *GG* встречается наиболее часто у пациенток с эндометриозом (62,55%), реже выявлялись генотипы *GG* и *AA* (табл. 78). Носительство генотипов *AA* (OR=14,39) и *GA* (OR=3,73) полиморфизма *G-735A* гена *Ang2* предрасполагало к развитию эндометриоза. Генотип *GG* (OR=0,17) полиморфного сайта *G-735* гена *Ang2* обуславливал протективный эффект в отношении развития ГЭ.

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 [442].

Во многих исследованиях показано повышение содержания *Ang-2* в сыворотке крови и его экспрессии в эктопических очагах при ГЭ [173, 269, 429]. Несмотря на это, данные о возможной ассоциации полиморфизмов гена *Ang2* с эндометриозом в современной литературе представлены довольно фрагментарно.

Выявленные нами 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 [429, 473]. Выявленные изменения могут лежать в

основе развития как самого ГЭ, так и дисменореи при этом заболевании (генотип *GA* полиморфизма *G-1154A* гена *VEGF*).

Таким образом, резюмируя все изложенное выше, следует отметить, что развитие эндометриозной болезни может быть связано с молекулярно-генетическими особенностями, обуславливающими гормональные нарушения с одной стороны и иммунологические – с другой (рис. 1).

В основе гормональных нарушений при эндометриозе может лежать нарушение метаболизма эстрогенов. Выявленное нами повышение частоты генотипов *AG* и *AA* полиморфизма *A-4889G* гена *CYP1A1* ассоциировано с увеличением продукции 4-ОНЕ1 и 16-ОНЕ1, а генотипов *CA* и *AA* полиморфизма *C-734A* гена *CYP1A2*, напротив, с уменьшением продукции 2-ОНЕ1, что приводит к снижению соотношения 2-ОНЕ1 к 16-ОНЕ1. Итогом подобных изменений является формирование в организме женщины состояния абсолютной и относительной гиперэстрогении, а также повышение риска развития пролиферативных заболеваний, в том числе ГЭ.

Эффект эстрогенов при эндометриозе дополняют иммунологические нарушения, которые могут быть связаны с неблагоприятным сочетанием аллельных вариантов генов иммунного контроля. Полученные результаты подтверждаются литературными данными о том, что описываемая структурная организация промоторной области гена влияет на продукцию кодируемого продукта [26, 56, 102, 106, 170]. В частности, при ГЭ нами выявлены высокопродуцирующие генотипы *TT* полиморфизма *C511T* гена *IL1B*; *AA* полиморфизма *G-308A* гена *TNFA*; *TT* полиморфизма *C-590T* гена *IL4*; *CA* полиморфизма *C-592A* гена *IL10* и *AA* полиморфизма *C-592A* гена *IL10*; *CT* полиморфизма *C-509T* гена *TGFβ* и низкопродуцирующий генотип *CC* полиморфизма *G-174C* гена *IL6*.

Изменение концентрации исследуемых цитокинов способствует смещению баланса иммунного ответа и реализации его по Th2-пути с супрессией T-клеточных реакций и, как следствие, пролиферацией и инвазией эндометриозных имплантов. Однако, для развития заболевания этого недостаточно.

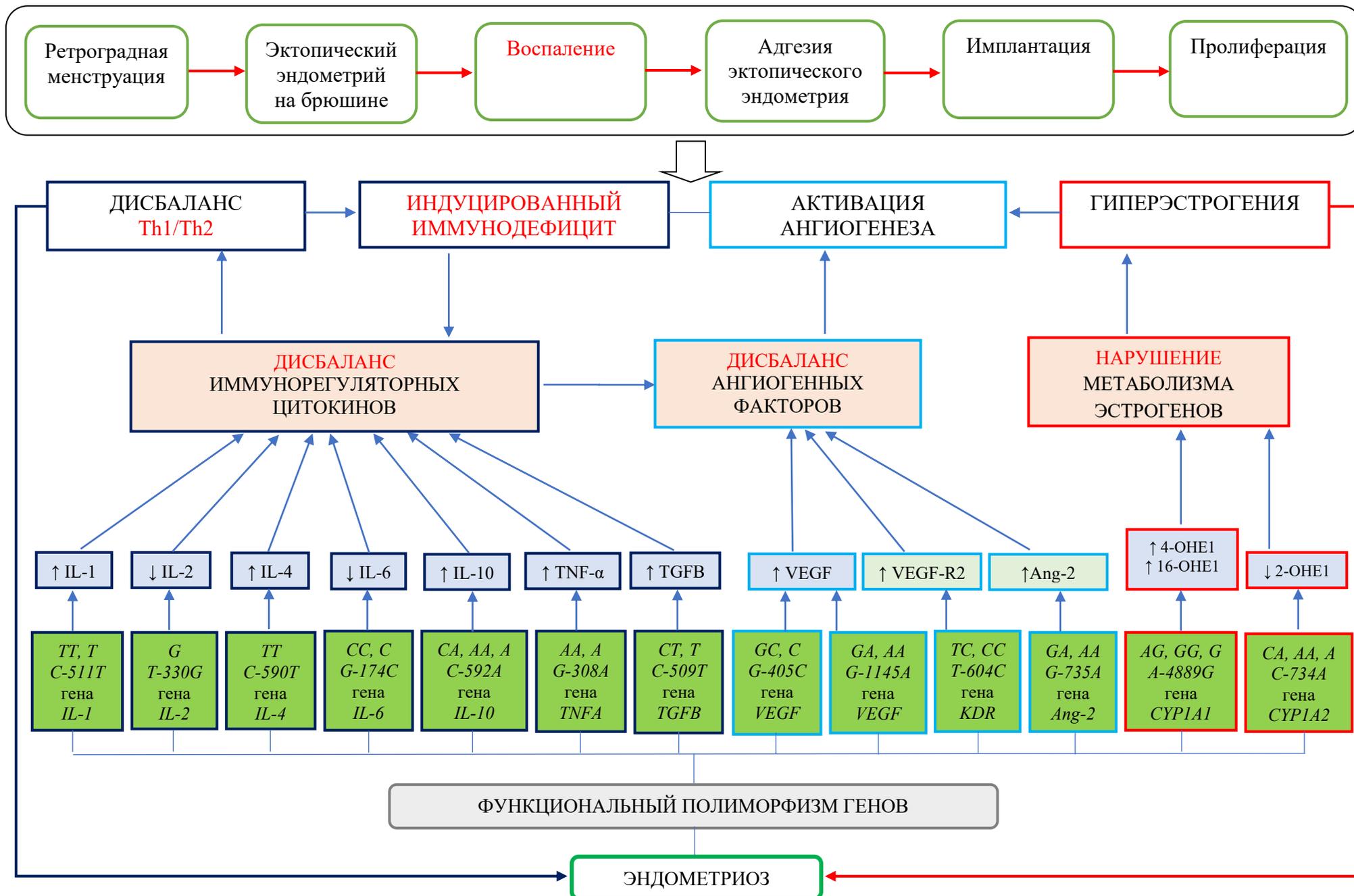


Рисунок 1 – Патогенез эндометриоза (по литературным данным и результатам собственных исследований). Голубым цветом обозначены литературные данные, зеленым цветом – результаты собственных исследований, розовым – предполагаемые механизмы развития эндометриоза

Благоприятные условия для выживания эктопических очагов создает организация их кровоснабжения, которая становится возможной при увеличении продукции факторов ангиогенеза. По данным литературы, состояние гиперэстрогении ведет к увеличению экспрессии VEGF-A [73, 429, 473]. Нами были выявлены полиморфные варианты генов факторов ангиогенеза, ассоциированные с ГЭ (*GC* полиморфизма *G-405C* гена *VEGF*, *GA* полиморфизма *G-1154A* и *AA* полиморфизма *G-1154A*), что обосновывает их участие в накоплении соответствующих белковых продуктов при ГЭ. Вместе с тем, статистически достоверное повышение частот генотипов *TC* и *CC* полиморфизма *T-604C* гена *KDR*, а также *AA* и *GA* полиморфизма *G-735A* гена *Ang2* у больных эндометриозом, вероятно, влияет на изменение синтеза белка, приводящее к дисбалансу соответствующих факторов ангиогенеза. Это способствует формированию новых кровеносных сосудов и имплантации эктопического эндометрия [73, 429, 473].

4.1 Комплексная программа прогнозирования риска развития генитального эндометриоза

Для оптимизации диагностики и лечения ГЭ нами 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:

1. Модель риска развития ГЭ у женщин с применением данных анализа генотипов полиморфизма генов цитокинов, ферментов метаболизма эстрогенов и факторов ангиогенеза.

2. Модель прогноза R-AFS стадии распространения ГЭ у женщин с применением данных анализа генотипов полиморфизма генов цитокинов.
3. Модель прогноза эффективности гормонального лечения болевого синдрома у женщин с ГЭ с применением данных анализа генотипов полиморфизма генов цитокинов.
4. Модель прогноза эффективности гормонального лечения дисменореи у женщин с ГЭ с применением данных анализа генотипов полиморфизма генов факторов ангиогенеза.
5. Модель прогноза эффективности гормонального лечения бесплодия у женщин с ГЭ с применением данных анализа генотипов полиморфизма генов цитокинов и ферментов метаболизма эстрогенов.

При создании всех прогностических моделей применялся метод мультиномиальной бинарной логистической регрессии. Его целью является построение модели прогноза вероятности события в зависимости от значений имеющихся факторов.

Моделирование проводилось с помощью уравнения полиномиальной бинарной логистической регрессии [300].

Уравнение модели:

$$f_k = \sum_i^{1,2} (A_{i,k} \times X_i) + A_{0,k}, \text{ где}$$

f_k – функция уравнения логистической регрессии,

$A_{i,k}$ – весовые коэффициенты уравнения логистической регрессии,

$A_{0,k}$ – свободное слагаемое (константа),

X_i – номинальные показатели генотипов полиморфизма генов цитокинов, ферментов метаболизма эстрогенов, факторов ангиогенеза.

$$P_k = \frac{e^{f_k}}{1 + e^{f_k}}, \text{ где}$$

P_k – вероятность отнесения пациентки к определенному диагностическому классу,

e – основание натурального логарифма.

На первом этапе определяли весовые коэффициенты для согласованных предикторов, вошедших в модель и константу, затем проводили расчет вероятностей отнесения пациентки к тому или иному классу (табл. 94, 95, 96, 97) [300].

Информативность параметров оценивалась при помощи отношения правдоподобия и минимизации ошибок прогнозирования [300].

Качество моделей прогнозирования оценивалось при помощи определения операционных характеристик диагностического теста, ROC-анализа кривых и расчета площади под ними [212].

Таблица 94 - Предикторы, вошедшие в модель риска развития генитального эндометриоза

Аллельный полиморфизм локуса	Генотип	Контроль + эндометриоз (n=359)	Маргинальный процент
1	2	3	4
<i>C511T</i> гена <i>IL1B</i>	<i>CC</i>	246	68,5%
<i>C511T</i> гена <i>IL1B</i>	<i>CT</i>	86	24,0%
<i>C511T</i> гена <i>IL1B</i>	<i>TT</i>	27	7,5%
<i>C-590T</i> гена <i>IL4</i>	<i>CC</i>	204	56,8%
<i>C-590T</i> гена <i>IL4</i>	<i>CT</i>	126	35,1%
<i>C-590T</i> гена <i>IL4</i>	<i>TT</i>	29	8,1%
<i>G-174C</i> гена <i>IL6</i>	<i>GC</i>	99	27,6%
<i>G-174C</i> гена <i>IL6</i>	<i>GG</i>	226	63,0%
<i>G-174C</i> гена <i>IL6</i>	<i>CC</i>	34	9,5%
<i>C-592A</i> гена <i>IL10</i>	<i>AA</i>	38	10,6%
<i>C-592A</i> гена <i>IL10</i>	<i>CA</i>	89	24,8%
<i>C-592A</i> гена <i>IL10</i>	<i>CC</i>	232	64,6%
<i>C509T</i> гена <i>TGFβ</i>	<i>CC</i>	220	61,3%
<i>C509T</i> гена <i>TGFβ</i>	<i>CT</i>	99	27,6%
<i>C509T</i> гена <i>TGFβ</i>	<i>TT</i>	40	11,1%
<i>A4889G</i> гена <i>CYP1A1</i>	<i>AA</i>	245	68,2%
<i>A4889G</i> гена <i>CYP1A1</i>	<i>AG</i>	93	25,9%
<i>A4889G</i> гена <i>CYP1A1</i>	<i>GG</i>	21	5,8%

Продолжение таблицы 94

1	2	3	4
<i>C734A</i> гена <i>CYP1A2</i>	<i>AA</i>	18	5,0%
<i>C734A</i> гена <i>CYP1A2</i>	<i>CA</i>	65	18,1%
<i>C734A</i> гена <i>CYP1A2</i>	<i>CC</i>	276	76,9%
<i>T604C</i> гена <i>KDR</i>	<i>CC</i>	36	10,0%
<i>T604C</i> гена <i>KDR</i>	<i>TC</i>	93	25,9%
<i>T604C</i> гена <i>KDR</i>	<i>TT</i>	230	64,1%
<i>G735A</i> гена <i>Ang2</i>	<i>AA</i>	255	71,0%
<i>G735A</i> гена <i>Ang2</i>	<i>GA</i>	73	20,3%
<i>G735A</i> гена <i>Ang2</i>	<i>GG</i>	31	8,6%

Таблица 95 - Предикторы, вошедшие в модель прогноза эффективности гормонального лечения синдрома тазовых болей у пациенток с генитальным эндометриозом

Аллельный полиморфизм локуса	Генотип	Пациентки с тазовыми болями и эндометриозом (n=80)	Маргинальный процент
<i>C511T</i> гена <i>IL1B</i>	<i>CC</i>	52	65,0%
<i>C511T</i> гена <i>IL1B</i>	<i>CT</i>	15	18,8%
<i>C511T</i> гена <i>IL1B</i>	<i>TT</i>	13	16,3%
<i>C-590T</i> гена <i>IL4</i>	<i>CC</i>	37	46,3%
<i>C-590T</i> гена <i>IL4</i>	<i>CT</i>	30	37,5%
<i>C-590T</i> гена <i>IL4</i>	<i>TT</i>	13	16,3%
<i>C509T</i> гена <i>TGFB</i>	<i>CC</i>	38	47,5%
<i>C509T</i> гена <i>TGFB</i>	<i>CT</i>	31	38,8%
<i>C509T</i> гена <i>TGFB</i>	<i>TT</i>	11	13,8%

Таблица 96 - Предикторы, вошедшие в модель прогноза эффективности гормонального лечения дисменореи у пациенток с генитальным эндометриозом

Аллельный полиморфизм локуса	Генотип	Пациентки с тазовыми болями и эндометриозом (n=56)	Маргинальный процент
<i>G405C</i> гена <i>VEGF</i>	<i>GG</i>	36	64,3%
<i>G405C</i> гена <i>VEGF</i>	<i>GC</i>	16	28,6%
<i>G405C</i> гена <i>VEGF</i>	<i>CC</i>	4	7,1%
<i>G1154A</i> гена <i>VEGF</i>	<i>GG</i>	27	48,2%
<i>G1154A</i> гена <i>VEGF</i>	<i>GA</i>	28	50,0%
<i>G1154A</i> гена <i>VEGF</i>	<i>AA</i>	1	1,8%

Таблица 97 - Предикторы, вошедшие в модель прогноза эффективности гормонального лечения бесплодия у пациенток с генитальным эндометриозом

Аллельный полиморфизм локуса	Генотип	Пациентки с бесплодием и эндометриозом (n=125)	Маргинальный процент
<i>G-174C</i> гена <i>IL6</i>	<i>GC</i>	35	28,0%
<i>G-174C</i> гена <i>IL6</i>	<i>GG</i>	74	59,2%
<i>G-174C</i> гена <i>IL6</i>	<i>CC</i>	16	12,8%
<i>C509T</i> гена <i>TGFβ</i>	<i>CC</i>	61	48,8%
<i>C509T</i> гена <i>TGFβ</i>	<i>CT</i>	46	36,8%
<i>C509T</i> гена <i>TGFβ</i>	<i>TT</i>	18	14,4%
<i>C734A</i> гена <i>CYP11A2</i>	<i>AA</i>	12	9,6%
<i>C734A</i> гена <i>CYP11A2</i>	<i>CA</i>	35	28,0%
<i>C734A</i> гена <i>CYP11A2</i>	<i>CC</i>	78	62,4%

Результаты анализа позволили отобрать из всех номинальных признаков несколько предикторов, вносящих существенный вклад в построение модели (табл. 98, 99, 100, 101, 102).

Таблица 98 - Коэффициенты логистической регрессии для номинальных признаков, прошедших позитивный отбор и включенных в дальнейшее исследование для создания модели риска развития генитального эндометриоза

Показатель	b_i
Константа	-45,807
Аллельный полиморфизм локуса <i>C511T</i> гена <i>IL1B</i> , генотип <i>CC</i>	19,035
Аллельный полиморфизм локуса <i>C511T</i> гена <i>IL1B</i> , генотип <i>CT</i>	18,887
Аллельный полиморфизм локуса <i>C-590T</i> гена <i>IL4</i> , генотип <i>CC</i>	19,915
Аллельный полиморфизм локуса <i>C-590T</i> гена <i>IL4</i> , генотип <i>CT</i>	20,115
Аллельный полиморфизм локуса <i>G-174C</i> гена <i>IL6</i> , генотип <i>GC</i>	3,283
Аллельный полиморфизм локуса <i>G-174C</i> гена <i>IL6</i> , генотип <i>GG</i>	3,439
Аллельный полиморфизм локуса <i>C-592A</i> гена <i>IL10</i> , генотип <i>AA</i>	-20,148
Аллельный полиморфизм локуса <i>C-592A</i> гена <i>IL10</i> , генотип <i>CA</i>	-19,309
Аллельный полиморфизм локуса <i>C509T</i> гена <i>TGFβ</i> , генотип <i>CC</i>	1,413
Аллельный полиморфизм локуса <i>C509T</i> гена <i>TGFβ</i> , генотип <i>CT</i>	-18,656
Аллельный полиморфизм локуса <i>A4889G</i> гена <i>CYP1A1</i> , генотип <i>AA</i>	1,568
Аллельный полиморфизм локуса <i>A4889G</i> гена <i>CYP1A1</i> , генотип <i>AG</i>	-0,379
Аллельный полиморфизм локуса <i>C734A</i> гена <i>CYP1A2</i> , генотип <i>AA</i>	-1,128
Аллельный полиморфизм локуса <i>C734A</i> гена <i>CYP1A2</i> , генотип <i>CA</i>	-1,737
Аллельный полиморфизм локуса <i>T604C</i> гена <i>KDR</i> , генотип <i>CC</i>	-2,426
Аллельный полиморфизм локуса <i>T604C</i> гена <i>KDR</i> , генотип <i>TC</i>	-1,586
Аллельный полиморфизм локуса <i>G735A</i> гена <i>Ang2</i> , генотип <i>AA</i>	2,864
Аллельный полиморфизм локуса <i>G735A</i> гена <i>Ang2</i> , генотип <i>GA</i>	1,722

Таблица 99 - Коэффициенты логистической регрессии для номинальных признаков, прошедших позитивный отбор и включенных в дальнейшее исследование для создания модели прогноза стадии распространения генитального эндометриоза (R-AFS, 1985)

Показатель	b_i
Свободный член	-2,031
Аллельный полиморфизм локуса <i>C511T</i> гена <i>IL1B</i> , генотип <i>CC</i>	0,487
Аллельный полиморфизм локуса <i>C511T</i> гена <i>IL1B</i> , генотип <i>CT</i>	1,452
Аллельный полиморфизм локуса <i>G-174C</i> гена <i>IL6</i> , генотип <i>GC</i>	1,381
Аллельный полиморфизм локуса <i>G-174C</i> гена <i>IL6</i> , генотип <i>GG</i>	1,997

Таблица 100 - Коэффициенты логистической регрессии для номинальных признаков, прошедших позитивный отбор и включенных в модель прогноза эффективности гормонального лечения синдрома тазовых болей у пациенток с генитальным эндометриозом

Показатель	b_i
Свободный член	-2,883
Аллельный полиморфизм локуса <i>C511T</i> гена <i>IL1B</i> , генотип <i>CC</i>	0,443
Аллельный полиморфизм локуса <i>C511T</i> гена <i>IL1B</i> , генотип <i>CT</i>	1,436
Аллельный полиморфизм локуса <i>C-590T</i> гена <i>IL4</i> , генотип <i>CC</i>	0,818
Аллельный полиморфизм локуса <i>C-590T</i> гена <i>IL4</i> , генотип <i>CT</i>	1,422
Аллельный полиморфизм локуса <i>C509T</i> гена <i>TGFβ</i> , генотип <i>CC</i>	1,203
Аллельный полиморфизм локуса <i>C509T</i> гена <i>TGFβ</i> , генотип <i>CT</i>	0,738

Таблица 101 - Коэффициенты логистической регрессии для номинальных признаков, прошедших позитивный отбор и включенных в модель прогноза эффективности гормонального лечения дисменореи у пациенток с генитальным эндометриозом

Показатель	b_i
1	2
Свободный член	-1,730

1	2
Аллельный полиморфизм локуса <i>G405C</i> гена <i>VEGF</i> , генотип <i>CC</i>	0,469
Аллельный полиморфизм локуса <i>G405C</i> гена <i>VEGF</i> , генотип <i>GC</i>	1,180
Аллельный полиморфизм локуса <i>G1154A</i> гена <i>VEGF</i> , генотип <i>AA</i>	20,429
Аллельный полиморфизм локуса <i>G1154A</i> гена <i>VEGF</i> , генотип <i>GA</i>	0,586

Таблица 102 - Коэффициенты логистической регрессии для номинальных признаков, прошедших позитивный отбор и включенных в модель прогноза эффективности гормонального лечения бесплодия у пациенток с генитальным эндометриозом

Показатель	b_i
Свободный член	-1,181
Аллельный полиморфизм локуса <i>G-174C</i> гена <i>IL6</i> , генотип <i>GC</i>	1,400
Аллельный полиморфизм локуса <i>G-174C</i> гена <i>IL6</i> , генотип <i>GG</i>	1,711
Аллельный полиморфизм локуса <i>C509T</i> гена <i>TGFβ</i> , генотип <i>CC</i>	-0,673
Аллельный полиморфизм локуса <i>C509T</i> гена <i>TGFβ</i> , генотип <i>CT</i>	0,949
Аллельный полиморфизм локуса <i>C734A</i> гена <i>CYP1A2</i> , генотип <i>AA</i>	0,689
Аллельный полиморфизм локуса <i>C734A</i> гена <i>CYP1A2</i> , генотип <i>CA</i>	-1,081

Нами была оценена информативность параметров при помощи отношения правдоподобия и минимизации ошибок прогнозирования. Проведена статистическая обработка полученных результатов (табл. 103, 104, 105). Статистика χ^2 представляет собой в -2 логарифмическом правдоподобии разность между окончательной моделью и упрощенной моделью. Упрощенная модель формируется, благодаря изъятию эффекта из окончательной модели. Нулевая гипотеза состоит в том, что все параметры этого эффекта равны 0. Эта упрощенная модель эквивалентна окончательной модели, поскольку изымание эффекта не увеличивает число степеней свободы.

Таблица 103 - Критерии отношения правдоподобия предикторов, вошедших в модель прогноза риска развития генитального эндометриоза

Эффект	Критерии подгонки модели	Критерии отношения правдоподобия		
	-2 логарифмическое правдоподобие упрощенной модели	χ^2	Степень свободы	p
Свободный член	105,772a	0,000	0	
<i>IL1B C511T</i>	117,803	12,031	2	0,002
<i>IL4 C-590T</i>	127,897	22,125	2	<0,001
<i>IL6 G-174C</i>	117,242	11,470	2	0,003
<i>IL10 C-592A</i>	164,472	58,700	2	<0,001
<i>TGFB C509T</i>	161,417	55,645	2	<0,001
<i>CYP1A1 A4889G</i>	117,762	11,989	2	0,002
<i>CYP1A2 C734A</i>	115,399	9,627	2	0,008
<i>KDR T604C</i>	122,015	16,242	2	<0,001
<i>Ang2 G735A</i>	114,768	8,996	2	0,011

Таблица 104 - Критерии отношения правдоподобия предикторов, вошедших в модель прогноза стадии распространения генитального эндометриоза (по RAFS, 1985)

Эффект	Критерии подгонки упрощенной модели			Критерии отношения правдоподобия		
	Критерий Акаике (AIC)	Критерий Байеса (BIC)	-2 логарифмическое правдоподобие	χ^2	Степень свободы	p
Константа	40,140	57,768	30,14			
<i>IL1B C511T</i>	46,310	56,886	40,310	10,170	2	0,006
<i>IL6 G-174C</i>	57,532	68,108	51,532	21,392	2	<0,001

Таблица 105 - Критерии отношения правдоподобия предикторов, вошедших в модель прогноза эффективности гормонального лечения бесплодия у пациенток с генитальным эндометриозом

Эффект	Критерии подгонки упрощенной модели			Критерии отношения правдоподобия		
	Критерий Акаике (AIC)	Критерий Байеса (BIC)	-2 логарифмическое правдоподобие	χ^2	Степень свободы	p
Свободный член	63,219	83,018	49,219а	0,000	0	
<i>IL6 G-174C</i>	66,090	80,232	56,090	6,871	2	0,032
<i>TGFBC509T</i>	72,990	87,132	62,990	13,771	2	0,001
<i>CYP1A2C734A</i>	66,597	80,739	56,597	7,378	2	0,025

4.1.1 Классификационные характеристики параметров математической модели, определенные по результатам логистической регрессии

Все результаты классификации признаков (параметров) после применения методов логистической регрессии были представлены в виде четырехпольных таблиц сопряженности (*confusionmatrix*) (табл. 106). Такие таблицы позволили соотнести результаты классификации при помощи признака (показателя) с фактической (объективной) принадлежностью примеров к классам (табл. 107, 108, 109, 110, 111).

Таблица 106 - Четырехпольная таблица сопряженности

Модель	Фактически	
	Положительно	Отрицательно
Положительно	TP	FP
Отрицательно	FN	TN

В таблице под термином «TP» (*True Positives*) представлены истинно положительные случаи; TN (*True Negatives*) – истинно отрицательные случаи; FN (*False Negatives*) – ложноотрицательные случаи; FP (*False Positives*) –

ложноположительные случаи [148, 219, 300, 212].

Таблица 107 - Четырехпольная таблица сопряженности по результатам логистической регрессии для номинальных признаков, прошедших позитивный отбор в модели риска развития генитального эндометриоза

Модель	Предсказанные значения		
	Контроль	Эндометриоз	Процент правильных предсказаний
Тест положительный	25	226	90%
Тест отрицательный	97	11	89,8%

Таблица 108 - Четырехпольная таблица сопряженности по результатам логистической регрессии для номинальных признаков, прошедших позитивный отбор в модели прогноза стадии эндометриоза (RAFS, 1985)

Модель	Предсказанные значения		
	Стадия I-II	Стадия III-IV	Процент правильных предсказаний
Тест положительный	148	25	85,6
Тест отрицательный	26	52	66,7

Таблица 109 - Четырехпольная таблица сопряженности по результатам логистической регрессии для номинальных признаков, прошедших позитивный отбор в модели прогноза эффективности гормонального лечения синдрома тазовых болей у пациенток с генитальным эндометриозом

Модель	Предсказанные значения		
	Болевой синдром купирован	Болевой синдром не купирован	Процент правильных предсказаний
Тест положительный	21	9	70
Тест отрицательный	8	40	83,3

Таблица 110 - **Четырехпольная таблица сопряженности по результатам логистической регрессии для номинальных признаков, прошедших позитивный отбор в модели прогноза эффективности гормонального лечения дисменореи у пациенток с генитальным эндометриозом**

Модель	Предсказанные значения		
	Дисменорея купирована	Дисменорея не купирована	Процент правильных предсказаний
Тест положительный	19	9	67,9
Тест отрицательный	4	23	85,2

Таблица 111 - **Четырехпольная таблица сопряженности по результатам логистической регрессии для номинальных признаков, прошедших позитивный отбор в модели прогноза эффективности гормонального лечения бесплодия у пациенток с генитальным эндометриозом**

Модель	Предсказанные значения		
	Беременность наступила	Беременность не наступила	Процент правильных предсказаний
Тест положительный	29	8	78,4
Тест отрицательный	22	62	73,8

4.1.2 Операционные характеристики диагностического теста модели риска развития генитального эндометриоза у женщин

С применением данных анализа генотипов полиморфизмов генов ферментов метаболизма эстрогенов, цитокинов и факторов ангиогенеза рассчитывалась *диагностическая эффективность теста* (De), представляющая собой относительную частоту правильного отнесения объектов обучающей матрицы наблюдений к своей группе:

$$De = ((TP+TN)/(TP+TN+FP+FN)) \times 100\%.$$

На основании полученных данных отбирались признаки, у которых процент безошибочных решений (диагностическая точность) по отношению как к истинно

больным, так и истинно здоровым составлял не менее 75% (табл. 112, 113, 114, 115, 116).

Оценивались диагностические (клинические) **чувствительность и специфичность** признака (показателя) для определения объективной ценности бинарного классификатора (табл. 112, 113, 114, 115, 116).

Чувствительность (*Sensitivity, Se*) – доля истинно положительных случаев:

$$Se = TPR = (TP/(TP+FN)) \times 100\%.$$

Специфичность (*Specificity, Sp*) – доля истинно отрицательных случаев, которые были правильно идентифицированы признаком (показателем):

$$Sp = (TN/(TN+FP)) \times 100\%.$$

Для дополнительной оценки качества классификации (здоровый/больной) отобранных показателей нами были оценены критерии: отношение правдоподобия и предсказательная ценность.

Предсказательная ценность показателя – доля истинных положительных (отрицательных) результатов среди всех положительных (отрицательных) результатов. Характеризует вероятность действительного наличия патологии при положительном результате или надежность исключения патологии при отрицательном результате (табл. 112, 113, 114, 115, 116). При величине предсказательной ценности показателя 75% и более как для положительных, так и для отрицательных результатов классификации, признак (показатель) считается надежным в диагностике состояний (здоровый, больной). Расчет предсказательной ценности результатов проводили по формулам:

$$PV+ = (TP/(TP+FP)) \times 100\%,$$

$$PV- = (TN/(TN+FN)) \times 100\%,$$

где PV(+) – предсказательная ценность положительного результата, PV(-) – предсказательная ценность отрицательного результата.

Таблица 112 - Операционные характеристики диагностического теста развития генитального эндометриоза

Показатель	Результат, (%)
Диагностическая эффективность теста (De)	90
Чувствительность (Se)	95,4
Специфичность (Sp)	79,5
Прогностичность положительного результата теста (PV+)	69,9
Прогностичность отрицательного результата теста (PV-)	30,5

Таблица 113 - Операционные характеристики диагностического теста стадии распространения генитального эндометриоза

Показатель	Результат, (%)
Диагностическая эффективность теста (De)	79,7
Чувствительность (Se)	85,1
Специфичность (Sp)	67,5
Прогностичность положительного результата теста (PV+)	85,6
Прогностичность отрицательного результата теста (PV-)	66,7

Таблица 114 - Операционные характеристики диагностического теста эффективности гормонального лечения тазовых болей у пациенток с генитальным эндометриозом

Показатель	Результат, (%)
Диагностическая эффективность теста (De)	78,2
Чувствительность (Se)	72,4
Специфичность (Sp)	81,6
Прогностичность положительного результата теста (PV+)	70
Прогностичность отрицательного результата теста (PV-)	83,3

Таблица 115 - Операционные характеристики диагностического теста эффективности гормонального лечения дисменореи у пациенток с генитальным эндометриозом

Показатель	Результат, (%)
Диагностическая эффективность теста (De)	76,4
Чувствительность (Se)	82,6
Специфичность (Sp)	71,9
Прогностичность положительного результата теста (PV+)	67,9
Прогностичность отрицательного результата теста (PV-)	85,2

Таблица 116 - Операционные характеристики диагностического теста эффективности гормонального лечения бесплодия у женщин с генитальным эндометриозом

Показатель	Результат, (%)
Диагностическая эффективность теста (De)	75,2
Чувствительность (Se)	56,9
Специфичность (Sp)	88,6
Прогностичность положительного результата теста (PV+)	78,4
Прогностичность отрицательного результата теста (PV-)	73,8

Дополнительная оценка качества классификации и ее графическое представление проводились при помощи ROC-анализа. ROC-кривая (*Receiver Operator Characteristic*) показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров. В терминологии ROC-анализа первые называются истинноположительным, вторые – ложноотрицательным множеством. У «идеального» клинического теста кривая проходит через верхний левый угол, где доля истинно положительных случаев составляет 100%; соответственно, чем ниже изгиб кривой, тем тест является менее качественным [212, 276, 219]. Таким образом, в нашем анализе для каждого отобранного признака были построены ROC-кривые (рис. 2, 3, 4, 5, 6).

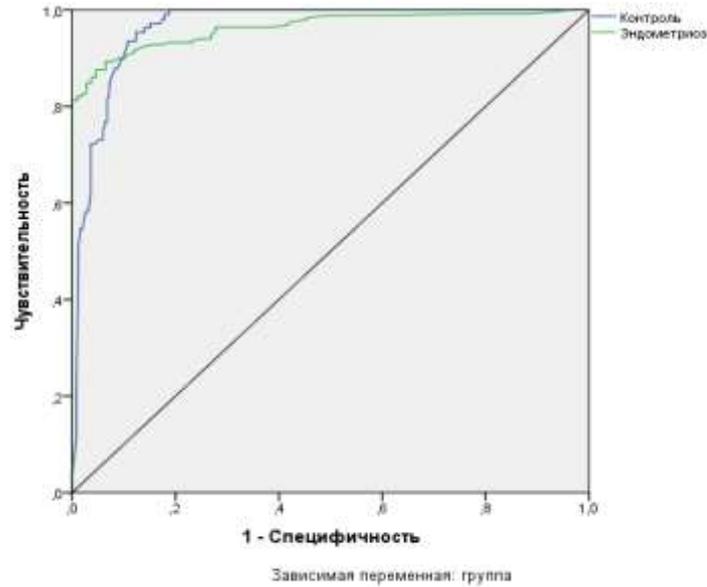


Рисунок 2 - Графическое представление качества классификации отобранных номинальных признаков (параметров) по данным чувствительности и специфичности в модели риска развития генитального эндометриоза (ROC-кривая)

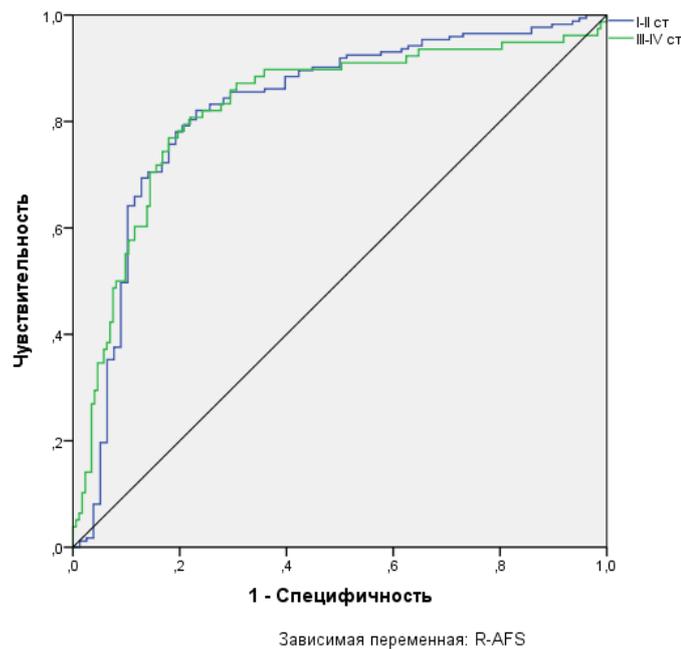


Рисунок 3 - Графическое представление качества классификации отобранных номинальных признаков (параметров) по данным чувствительности и специфичности в модели прогноза стадии распространения генитального эндометриоза (R-AFS, 1985) (ROC-кривая)

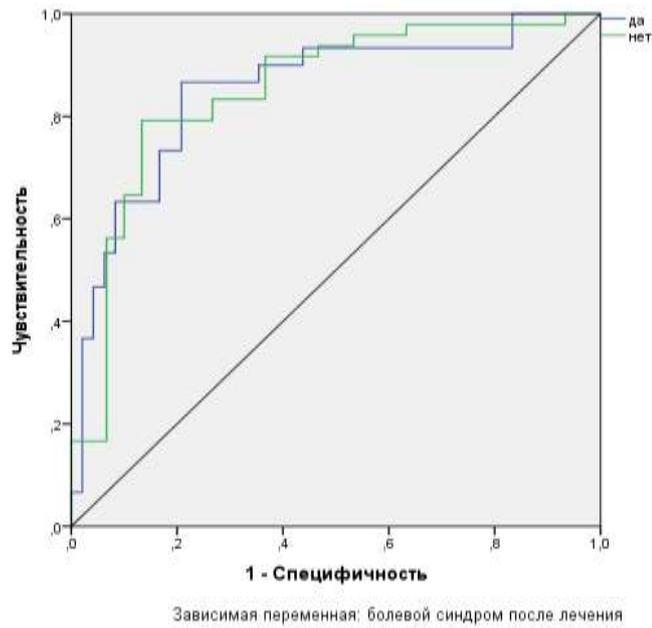


Рисунок 4 - Графическое представление качества классификации отобранных номинальных признаков (параметров) по данным чувствительности и специфичности в модели прогноза эффективности гормонального лечения тазовых болей у пациенток с генитальным эндометриозом (ROC-кривая)

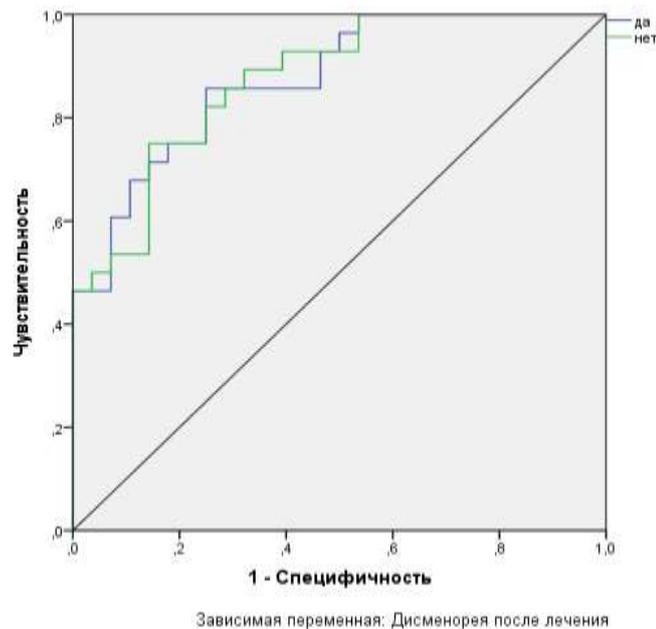


Рисунок 5 - Графическое представление качества классификации отобранных номинальных признаков (параметров) по данным чувствительности и специфичности в модели прогноза эффективности гормонального лечения дисменореи у пациенток с генитальным эндометриозом (ROC-кривая)

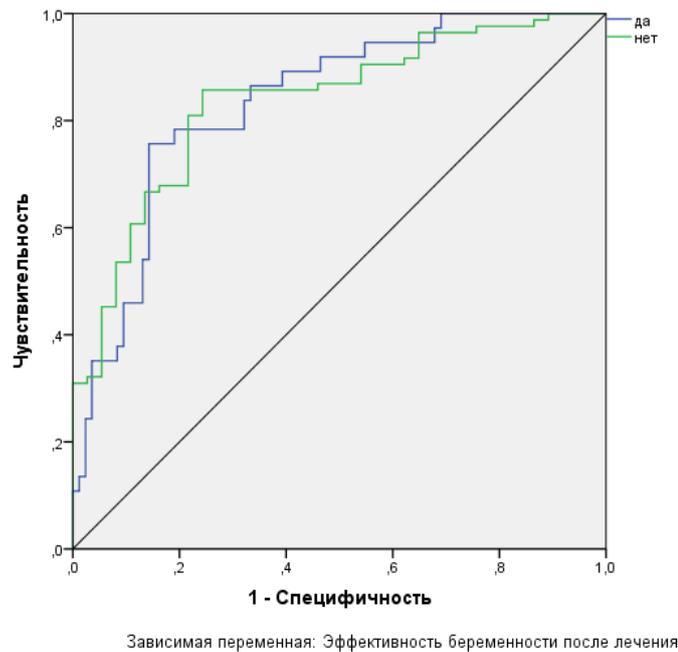


Рисунок 6 - Графическое представление качества классификации отобранных номинальных признаков (параметров) по данным чувствительности и специфичности в модели прогноза эффективности гормонального лечения бесплодия у пациенток с генитальным эндометриозом (ROC-кривая)

Для получения численного значения клинической значимости признака (показателя), а также для сравнения двух признаков (показателей), использовался показатель AUC (*Area Under Curve* – площадь под кривой), который рассчитывали с помощью численного метода трапеций по формуле:

$$AUC = \int f(x)dx = \sum_i \left[\frac{X_{i+1} + X_i}{2} \right] \cdot (Y_{i+1} - Y_i)$$

Значение полученного показателя AUC оценивали по экспертной шкале (табл. 117) с целью исключения признаков (показателей), для которых значение AUC соответствовало неудовлетворительному качеству исследуемого признака (показателя) [212, 276, 219]. Для разрабатываемых моделей интервал AUC составил 0,825 – 0,956.

Таблица 117 - Экспертная шкала для значений AUC

Интервал AUC	Качество признака (показателя)
0,9-1,0	Отличное
0,8-0,9	Очень хорошее
0,7-0,8	Хорошее
0,6-0,7	Среднее
0,5-0,6	Неудовлетворительное

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 ПДФ-анализа (анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов).

Получены следующие данные: *IL1=CT*, *IL4=CC*, *IL6=GC*, *IL10=CA*, *TGFβC509T=CC*, *CYP1A1A4889G=AA*, *CYP1A2C734A=CC*, *KDR T604C=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 ПДФ-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.

Таким образом, в модель **риска развития ГЭ** у женщин в качестве предикторов были включены аллельные полиморфизмы *C511T* гена *IL1B*, *C-590T* гена *IL4*, *G-174C* гена *IL6*, *C-592A* гена *IL10*, *C-509T* гена *TGFB*, *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 были 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 были включены аллельные полиморфизмы *C511T* гена *IL1B*, *C-590T* гена *IL4*, *C-509T* гена *TGFB*. 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 были включены аллельные полиморфизмы *G-1154A* гена *VEGF*, *G-405C* гена *VEGF*. Диагностическая эффективность теста (De) составила 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 были включены аллельные полиморфизмы *G-174C* гена *IL6*, *C-509T* гена *TGFB*, *C-734A* гена *CYP1A2*. Диагностическая эффективность теста (De) составила 75,2%, чувствительность (Se) – 56,9%, специфичность (Sp) – 88,6%. AUC – 0,835.

Резюме

Таким образом, эндометриоз – это хроническое, воспалительное эстроген-зависимое заболевание, которое было и остается до настоящего времени актуальной проблемой женского здоровья. Несмотря на то, что патогенез развития «эндометриозной болезни» окончательно не ясен, наиболее широкое распространение получила теория ретроградной менструации. Согласно ей, элементы эндометрия, попадая в брюшную полость через маточные трубы, обладают способностью к выживанию и последующей имплантации и пролиферации в брюшине и тазовых органах.

Описанные особенности развития заболевания возможны при дисфункции иммунного надзора в условиях гиперэстрогении. В основе ее патогенеза лежат супрессия Th1-звена иммунитета и поляризация иммунного ответа по Th2-пути, что приводит к распространению, адгезии и избыточной пролиферации эктопированных эндометриозных клеток, вызывая нарушение функционирования органов репродуктивной системы. Завершающим этапом патологического процесса является васкуляризация очага эндометриоза.

Нами были изучены аллельные варианты полиморфизмов генов метаболизма эстрогенов, иммунорегуляторных цитокинов и факторов ангиогенеза у пациенток с эндометриозом. Очевидно, что аллельные варианты изученных генов определяют не только концентрацию, но и эффекты соответствующих белковых продуктов. Выявлена ассоциация данных генотипов с развитием эндометриоза, его клинических симптомов, особенностями различных вариантов течения заболевания и эффективностью его лечения.

Однако по отдельности аллельные варианты генов ферментов метаболизма эстрогенов, цитокинов и факторов ангиогенеза для прогнозирования заболевания, особенностей его течения и терапии малоинформативны, тогда как дополнительный анализ их ассоциаций позволяет существенно продвинуться в понимании различных особенностей ГЭ и дать индивидуальный прогноз в его лечении.

Нами был проведен анализ комбинаций полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма эстрогенов (*A-4889G* гена *CYP1A1*, *C-734A* гена *CYP1A2*, *G-638A* гена *SULT1A1* и *C-174T* гена *SULT1E1*), генов цитокинов (*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 *TGFB*) и генов факторов ангиогенеза (*G-405C* гена *VEGF*, *G-1154A* гена *VEGF*, *T-604C* гена *KDR* и *G-735A* гена *Ang2*) у женщин с эндометриозом. В результате определены их комбинации, предрасполагающие к развитию заболевания и осложняющего его течение бесплодия, стадии распространения эндометриоза и эффективному лечению эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

Обобщая полученные результаты, можно утверждать, что генетически детерминированные изменения метаболизма эстрогенов, продукции цитокинов и факторов ангиогенеза оказывают не только болезнетворный эффект при эндометриозе, но также могут обуславливать невосприимчивость к заболеванию. При этом для формирования групп риска развития НГЭ и стадии его распространения с целью проведения первичной профилактики и эффективного лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия целесообразно определение как отдельных полиморфных генов ферментов метаболизма эстрогенов, цитокинов и факторов ангиогенеза, так и их комбинаций.

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 *CYP11A1AA/CYP11A2CC/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 предрасполагает 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/TGFBCC и факторов ангиогенеза *VEGF405GG/KDRCC/Ang2GG* и *VEGF405CC/KDRTC/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/TGFBCC* 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаркова, Т.С. Роль полиморфных генов цитокинов в развитии бесплодия, ассоциированного с эндометриозом : дис. ... канд. мед. наук / Т.С. Агаркова. – Томск, 2013. – 140 с.
2. Адамян, Л.В. Роль современной гормонотерапии в комплексном лечении генитального эндометриоза / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева // Проблемы репродукции. – 2011. – № 6. – С. 66–77.
3. Адамян, Л.В. Эндометриозы / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева. – Москва : Медицина, 2006. – 416 с.
4. Аллельный полиморфизм генов ангиогенных факторов у пациенток с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения / М.В. Белокурова, О.Б. Панина, Г.М. Савельева и др. // Вестник РУДН. Серия: Медицина. Акушерство и гинекология. – 2012. – № 5. – С. 40–47.
5. Аллельный полиморфизм генов некоторых цитокинов у пациенток с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения в анамнезе / М.В. Белокурова, Л.М. Самоходская, М.П. Крамаренко и др. // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4–2. – С. 62–66.
6. Анализ генетического полиморфизма ферментов метаболизма эстрогенов у больных раком яичников в Сибирском регионе / Н.А. Афанасьева, Е.П. Хвостова, В.О. Пустыльняк и др. // Молекулярная медицина. – 2013. – № 1. – С. 16–19.
7. Ананько, Е.А. Разработка технологии реконструкции и компьютерного анализа генных сетей и ее применение в биологических исследованиях : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Ананько. – Новосибирск, 2008. – 18 с.
8. Ангиогенные факторы роста в спинно-мозговой жидкости беременных при комбинированной спинально-эпидуральной анестезии при плановой операции кесарева сечения / А.В. Бурлев, В.А. Бурлев, Н.А. Ильясова и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 6. – С. 39–44.

9. Андреева, Е.Н. Генитальный эндометриоз: пути решения проблемы в XXI веке / Е.Н. Андреева, Е.Ф. Гаврилова // Вестник репродуктивного здоровья. – 2011. – № 6. – С. 3–10.
10. Андреева, Е.Н. Клинический профиль российских пациенток с диагнозом «генитальный эндометриоз», получающих лечение агонистом гонадотропного релизинг-гормона. Результаты российского открытого многоцентрового наблюдательного исследования / Е.Н. Андреева, Е.Л. Яроцкая, Л.В. Адамян // Проблемы репродукции. – 2011. – № 2. – С. 50–62.
11. Арсентьева, Н.А. Роль полиморфизма генов цитокинов при вирусном гепатите / Н.А. Арсентьева, А.В. Семенов, А. Тотолян // Инфекция и иммунитет. – 2012. – Т. 2, № 4. – С. 687–698.
12. Баранов, С.В. Эндометриоз как проблема современной генетики / С.В. Баранов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – № 1. – С. 71–78.
13. Баскаков, В.П. Эндометриозидная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелёв, Е.Ф. Кира. – Санкт-Петербург, 2002. – 448 с.
14. Богуславская, Д.В. Эндометриоз и бесплодие (обзор литературы) / Д.В. Богуславская, D.I. Leboviz // Проблемы репродукции. – 2011. – № 2. – С. 69–73.
15. Бодиенкова, Г.М. Роль полиморфизма и экспрессии отдельных генов цитокинов в формировании патологии (обзор) / Г.М. Бодиенкова, Ж.В. Титова // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 1. – С. 616–620.
16. Брусницына, В.Ю. Генетический полиморфизм и эндометриоз (обзор литературы) / В.Ю. Брусницына // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 4. – С. 7–10.
17. Бурлев, А.А. Проллиферативная и ангиогенная активность эндометриозидных кист яичника / А.А. Бурлев // Проблемы репродукции. – 2016. – № 3. – С. 91–100.

18. Бурлев, А.А. Эктопический эндометрий: пролиферативная активность и апоптоз у больных с активной и неактивной формами перитонеального эндометриоза / А.А. Бурлев // Проблемы репродукции. – 2012. – № 6. – С. 7–13.
19. Бурлев, В.А. Пролиферативная ангиогенная активность эутопического и эктопического эндометрия у больных с перитонеальной формой эндометриоза / В.А. Бурлев // Проблемы репродукции. – 2006. – № 1. – С. 78–87.
20. Вейр, Б. Анализ генетических данных: дискретные генетические признаки / Б. Вейр ; пер. с англ. Д.В. Зайкина, А.И. Пудовкина, А.Н. Татаренкова. – Москва : Мир, 1995. – 400 с.
21. Взаимосвязь полиморфизма генов цитокинов с состоянием рубца матки после кесарева сечения / Г.Т. Сухих, А.Е. Донников, М.И. Кесова и др. // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4–2. – С. 16–20.
22. Волков, В.Г. Современные представления о патогенезе и лечении синдрома хронических тазовых болей у женщин с генитальным эндометриозом (обзор) / В.Г. Волков, О.О. Ростовцева, О.С. Давыдов // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. 26, № 2. – С. 108–109.
23. Волков, Н.И. Патогенез бесплодия при наружном генитальном эндометриозе / Н.И. Волков // Проблемы репродукции. – 1999. – № 2. – С. 56–58.
24. Волкова, Л.В. Клинико-диагностическое значение сосудисто-эндотелиального фактора роста при неудачных попытках ЭКО / Л.В. Волкова, О.С. Аляутдина // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 126–129.
25. Гаврилова, Е.Ф. Лечение и мониторинг больных с генитальным эндометриозом с учетом клинико-иммунологических аспектов : дис. ... канд. мед. наук / Е.Ф. Гаврилова. – Москва, 2007. – 117 с.
26. Гараева, Л.А. Полиморфизм генов трансформирующего фактора роста, липопротеинлипазы, фибриногена и гликопротеина 3 альфа у пациентов с

- коронарным атеросклерозом различной степени тяжести / Л.А. Гараева, С.Д. Маянская // Практическая медицина. – 2017. – № 2. – С. 88–93.
27. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов / Ф.Ф. Ризванова, О.И. Пикуза, Р.А. Файзуллина и др. // Практическая медицина. – 2010. – № 6. – С. 41–43.
28. Генетический полиморфизм ферментов метаболизма эстрогенов у больных с миомой матки / А.В. Прудников, Е.В. Почос, О.Н. Михайлова и др. // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2005. – Т. 3, № 1. – С. 47–55.
29. Генетический полиморфизм цитокинов / В.Н. Цыган, А.М. Иванов, Т.А. Камилова и др. // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2010. – Т. 30, № 2. – С. 211–219.
30. Герасимов, А.В. Молекулярно-эпидемиологическое исследование больных раком эндометрия и миомой матки с оценкой ферментов метаболизма эстрогенов : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Герасимов. – Новосибирск, 2006. – 23 с.
31. Гинекология от пубертата до постменопаузы : практическое руководство для врачей / под ред. Э.К. Айламазяна. – 3-е изд., доп. – Москва : МЕДпресс-информ, 2007. – 495 с.
32. Гланц, С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С. Гланц. – Москва : Практика, 1998. – 459 с.
33. Гмурман, В.Е. Теория вероятности и математическая статистика / В.Е. Гмурман. – Москва : Высшая школа, 2006. – 284 с.
34. Дамиров, М.М. Генитальный эндометриоз – болезнь активных и деловых женщин / М.М. Дамиров. – Москва : БИНОМ-Пресс, 2010. – 192 с.
35. Дамиров, М.М. Современная тактика ведения больных с аденомиозом : практическое руководство / М.М. Дамиров. – Москва : БИНОМ, 2015. – 112 с.
36. Диагностика и тактика хирургического лечения инфильтративного эндометриоза у пациенток репродуктивного возраста / М.В. Мельников,

- В.Д. Чупрынин, С.В. Аскольская и др. // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 7. – С. 42–49.
37. Ермолова, Н.В. Патогенетическая роль эндотелиальных факторов и половых гормонов в формировании наружного генитального эндометриоза / Е.В. Ермолова // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2008. – № 3. – С. 29–32.
38. Еще раз о патогенезе наружного генитального эндометриоза (обзор литературы) / В.А. Линде, Л.В. Колесникова, Н.В. Ермолова, А.В. Ширинг // *Проблемы репродукции*. – 2012. – № 4. – С. 51–54.
39. Зубова, С.Г. Молекулярные механизмы действия фактора некроза опухолей α и трансформирующего фактора роста β в процессе ответа макрофага на активацию / С.Г. Зубова, В.Б. Окулов // *Иммунология*. – 2001. – № 5. – С. 18–22.
40. Изменчивость полиморфных вариантов генов интерлейкинов и их рецепторов у представителей четырех этнических групп Сибирского региона / А.Н. Кучер, Н.П. Бабушкина, Е.Ю. Брагина и др. // *Медицинская генетика*. – 2009. – № 10. – С. 43–52.
41. *Иммунология* / Д. Мейл, Дж. Бростоф, Д.Б. Рот, А. Ройт ; пер. с англ. под ред. Л.В. Ковальчука. – Москва : Логосфера, 2007. – 556 с.
42. Ищенко, А.И. Эндометриоз: диагностика и лечение / А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2002. – 104 с.
43. Ищенко, А.И. Эндометриоз: современные аспекты / А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина. – Москва : МИА, 2008. – 176 с.
44. Кадагидзе, З.Г. Цитокины / З.Г. Кадагидзе // *Практическая онкология*. – 2003. – Т. 4, № 3. – С. 131–139.
45. Камлюк, А.М. Эффективность агонистов гонадолиберинов в лечении бесплодия / А.М. Камлюк // *Медицинские новости*. – 2010. – № 12. – С. 69–71.
46. Качалина, Т.С. Современные представления о патогенезе наружного генитального эндометриоза / Т.С. Качалина, М.В. Семерикова,

- Л.Г. Стронгин // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 1. – С. 117–122.
47. Кашкин, К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность / К.П. Кашкин // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – № 11. – С. 21–32.
48. Кетлинский, С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета / С.А. Кетлинский // Иммунология. – 2002. – Т. 23, № 2. – С. 77–79.
49. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2008. – 552 с.
50. Киселев, В.И. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов / В.И. Киселев, А.А. Лященко. – Москва, 2005. – 348 с.
51. Клиническая иммунология : руководство для врачей / под ред. Е.И. Соколова. – Москва : Медицина, 1998. – 266 с.
52. Кобзарь, А.И. Прикладная математическая статистика : справочник для инженеров и научных работников / А.И. Кобзарь. – Москва : Физматлит, 2006. – 816 с.
53. Колгушкина, Т.Н. Практическая гинекология : симптомы, диагностика, лечение / Т.Н. Колгушкина. – Минск : Вышэйшая школа, 2004. – 335 с.
54. Кондриков, Н.И. Концепция метапластического происхождения эндометриоза / Н.И. Кондриков // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 4. – С. 10–13.
55. Конева, О.А. Генетические маркеры и возраст манифестации генитального эндометриоза / О.А. Конева // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – Т. 14, № 10. – С. 247–253.
56. Коненков, В.И. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов / В.И. Коненков, М.В. Смольникова // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5, № 1–2. – С. 11–28.

57. Корсак, В.С. Эндометриоз и ВРТ (обзор литературы) / В.С. Корсак, О.Е. Васильева, Э.В. Исакова // Проблемы репродукции. – 2006. – № 3. – С. 41–46.
58. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. – Самара, 2000. – 114 с.
59. Кофиади, И.А. Методы детекции однонуклеотидных полиморфизмов: аллель-специфическая ПЦР и гибридизация с олигонуклеотидной пробой / И.А. Кофиади, Д.В. Ребриков // Генетика. – 2006. – Т. 42, № 1. – С. 22–32.
60. Крутова, В.А. Комплексное лечение женщин, страдающих бесплодием, ассоциированным с генитальным эндометриозом / В.А. Крутова, С.А. Галустян, Н.В. Белкина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 2. – С. 59–63.
61. Кузнецова, И.В. Восстановление фертильности у женщин с генитальным эндометриозом / И.В. Кузнецова, Е.В. Ховрина, А.С. Кирпиков // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 2. – С. 10–15.
62. Кузнецова, И.В. Роль ангиогенеза в патогенезе эндометриоза / И.В. Кузнецова // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С. 16–22.
63. Кузнецова, И.В. Хроническая тазовая боль / И.В. Кузнецова // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 5. – С. 91–97.
64. Кузнецова, И.В. Эндометриоз и тазовая боль / И.В. Кузнецова // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 35. – С. 18–26.
65. Кулинский, В.И. Обезвреживание ксенобиотиков / В.И. Кулинский // Соросовский образовательный журнал. – 1998. – № 1. – С. 8–12.
66. Леваков, С.А. Эндометриоз: мировой прорыв в медикаментозном лечении / С.А. Леваков, М.Б. Хамошина. – Москва, 2012. – 16 с.
67. Линде, В.А. Эндометриозы: Патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение / В.А. Линде, Н.А. Татарова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 192 с.

68. Линде, В.А. Иммунологические аспекты эндометриозов / В.А. Линде, Н.А. Татарова, О.И. Гришанин // Проблемы репродукции. – 2008. – № 4. – С. 74–77.
69. Марченко, Л.А. Современный взгляд на отдельные аспекты патогенеза эндометриоза (обзор литературы) / Л.А. Марченко, Л.М. Ильина // Проблемы репродукции. – 2011. – № 1. – С. 61–66.
70. Марченко, Л.А. Эндометриоз (современный взгляд на этиопатогенез и перспективы медикаментозной терапии) / Л.А. Марченко, Л.М. Ильина // Российский медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 171–175.
71. Меньшикова, Н.С. Иммуногенетические особенности наружного генитального эндометриоза : дис. ... канд. мед. наук / Н.С. Меньшикова. – Томск, 2013. – 150 с.
72. Место агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов в репродуктивной медицине / К.В. Краснопольская, Е.В. Кристич, О.С. Горская и др. // Проблемы репродукции. – 2012. – № 2. – С. 65–67.
73. Молекулярно-биологическая характеристика эутопического и эктопического эндометрия (обзор литературы) / Л.В. Адамян, К.Н. Фархат, З.Н. Макиян, А.М. Савилова // Проблемы репродукции. – 2015. – № 5. – С. 8–16.
74. Нарушения метаболизма эстрогенов у женщин с миомой матки и бесплодием / Л.В. Сутурина, Н.В. Складар, А.В. Лабыгина и др. // Мать и дитя в Кузбассе. – 2009. – № 1. – С. 27–30.
75. Наследникова, И.О. Молекулярные основы противовирусной стратегии организма / И.О. Наследникова, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий. – Томск, 2005. – 128 с.
76. Новый взгляд на природу эндометриоза (аденомиоза) / И.С. Сидорова, Е.А. Коган, О.В. Зайратьянц и др. // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 3. – С. 32–38.

77. Новый взгляд на хроническую тазовую боль в гинекологической практике / Л.В. Адамян, М.Н. Шаров, М.М. Сонова и др. // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 32. – С. 24–29.
78. Параметры функционального состояния лимфоцитов перитонеальной жидкости у женщин с наружным генитальным эндометриозом / Н.Ю. Сотникова, Ю.С. Анциферова, Л.В. Посисеева и др. // Иммунология. – 2000. – № 3. – С. 53–56.
79. Пашков, В.М. Современные представления об этиологии и патогенезе генитального эндометриоза / В.М. Пашков, В.А. Лебедев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – № 3. – С. 52–61.
80. Полиморфизм генов антагониста интерлейкина-1 и интерлейкина-4 при репродуктивных нарушениях / А.В. Шабалдин, М.Л. Филипенко, Е.Н. Воронина и др. // Иммунология. – 2005. – № 1. – С. 6–9.
81. Полиморфизм генов метаболизма эстрогенов у женщин с аденомиозом / Н.В. Артымук, Л.Ф. Гуляева, О.А. Зотова, Е.П. Хвостова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – № 6. – С. 18–24.
82. Полиморфизм генов синтеза и метаболизма эстрогенов и риск рака молочной железы / Е.В. Печковский, А.С. Шадрина, У.А. Боярских и др. // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2014. – № 2. – С. 19–23.
83. Полиморфизм генов-модификаторов иммунного ответа: влияние на развитие целиакии и вариантов ее клинического течения в Томской популяции / А.А. Рудко, Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина и др. // Молекулярная биология. – 2008. – Т. 42, № 1. – С. 42–49.
84. Полиморфизм одиночных нуклеотидов в генах цитокинов и их рецепторов: биологический эффект и методы идентификации / Д.Д. Абрамов, И.А. Кофиади, К.В. Уткин и др. // Иммунология. – 2011. – Т. 32, № 5. – С. 275–280.
85. Примак, А.В. Метаболизм эстрогенов у женщин. Общие представления и клиническая практика / А.В. Примак // Эстетическая медицина. – 2006. – № 2. – С. 208–214.

86. Прогноз предрасположенности человека к развитию вирусного гепатита С по полиморфизмам генов цитокинов G-308A TNFA, T-330G IL2, C-590T IL4, C-703T IL5 и C-592A IL-10 / В.В. Авдошина, В.В. Дортман, В.И. Коненков и др. // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 5–6. – С. 715–720.
87. Проданчук, Н.Г. Токсическое воздействие ксенобиотиков на стволовые клетки как фактор риска развития общесоматической и онкологической патологии / Н.Г. Проданчук, Н.Г. Балан // Современные проблемы токсикологии. – 2010. – № 1. – С. 17–41.
88. Пузырев, В.П. Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека / В.П. Пузырев, М.Б. Фрейдин, А.Н. Кучер. – Томск : Печатная мануфактура, 2007. – 320 с.
89. Репродуктивные нарушения у больных эндометриозом и их коррекция (научный обзор) / А.М. Маржевская, С.В. Рищук, С.Н. Гусев и др. // Профилактическая и клиническая медицина. – 2014. – Т. 53, № 4. – С. 59–71.
90. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза / В.П. Чехонин, С.А. Шеин, А.А. Корчагина, О.И. Гурина // Вестник РАМН. – 2012. – № 2. – С. 23–34.
91. Роль полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков в развитии миомы матки и эндометриоза / Е.Е. Ступко, В.А. Шенин, Л.И. Колесникова и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 5. – С. 5–8.
92. Руководство по эндокринной гинекологии / под ред. Е.М. Вихляевой. – 3-е изд., доп. – Москва : МИА, 2006. – 784 с.
93. Рыдловская, А.В. Функциональный полиморфизм гена TNFA и патология / А.В. Рыдловская, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 4–10.
94. Савицкий, Г.А. Перитонеальный эндометриоз и бесплодие (клинико-морфологические исследования) / Г.А. Савицкий, С.М. Горбушин. – Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2002. – 170 с.

95. Сапрыкина, Л.В. Эндометриоз: гормональная терапия с позиций патогенеза / Л.В. Сапрыкина, Ю.Э. Доброхотова, О.А. Сапрыкина // Эффективная фармакология. Акушерство и гинекология. – 2015. – Т. 25, № 3. – С. 42–46.
96. Сенников, С.В. Альтернативный сплайсинг в формировании структуры системы цитокинов / С.В. Сенников, А.Н. Силков, В.А. Козлов // Система цитокинов: теоретические и клинические аспекты / под ред. В.А. Козлова, С.В. Сенникова. – Новосибирск : Наука, 2004. – С. 7–23.
97. Сенников, С.В. Роль альтернативного сплайсинга генов цитокинов в формировании полиморфной структуры цитокиновой сети / С.В. Сенников // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 389–400.
98. Симбирцев, А.С. Интерлейкин-2 и рецепторный комплекс ИЛ-2 в регуляции иммунитета / А.С. Симбирцев // Иммунология. – 1998. – № 6. – С. 3–7.
99. Симбирцев, А.С. Роль полиморфизма генов цитокинов в регуляции воспаления и иммунитета / А.С. Симбирцев, А.Ю. Громова, А.В. Рыдловская // Медицинский академический журнал. – 2006. – Т. 6, № 1. – С. 144–149.
100. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–21.
101. Симбирцев, А.С. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления / А.С. Симбирцев, А.Ю. Громова // Иммунология. – 2005. – № 1. – С. 67–72.
102. Симбирцев, А.С. Функциональный полиморфизм генов регуляторных цитокинов / А.С. Симбирцев, А.Ю. Громова // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 3–12.
103. Симбирцев, А.С. Цитокины в лабораторной диагностике / А.С. Симбирцев, А.А. Тотолян // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 2. – С. 82–98.
104. Синдром хронической тазовой боли – современный взгляд на проблему / С.Б. Извозчиков, П.Р. Камчатнов, Г.В. Селицкий, А.Д. Каприн // Клиницист. – 2011. – № 2. – С. 62–67.

105. Смирнова, И.В. Эндометриоз-ассоциированное бесплодие / И.В. Смирнова, А.Г. Бресский, О.В. Лысенко // Охрана материнства и детства. – 2011. – № 1–17. – С. 63–65.
106. Смольникова, М.В. Полиморфизм генов цитокинов в норме и при ВИЧ-инфекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.В. Смольникова. – Новосибирск, 2002. – 22 с.
107. Соболева, Г.М. Семейство матриксных металлопротеиназ: экспрессия в органах женской репродуктивной системы / Г.М. Соболева, Г.Т. Сухих // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 2. – С. 17–21.
108. Современные проблемы наружного генитального эндометриоза / А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина, И.В. Станоевич и др. // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 5. – С. 67–73.
109. Современный взгляд на этиологию и патогенез генитального эндометриоза / В.И. Грищенко, Н.А. Щербина, Л.В. Потапова, О.П. Липко // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2003. – № 2. – С. 138–142.
110. Соколова, Ю.В. Особенности секреции цитокинов и их рецепции в динамике ВИЧ-инфекции / Ю.В. Соколова, Л.П. Сизякина // Иммунология. – 2007. – Т. 28, № 6. – С. 324–327.
111. Солодовникова, Н.Г. Роль цитокинов в развитии наружного генитального эндометриоза / Н.Г. Солодовникова, Д.А. Ниаури // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2006. – № 2. – С. 115–122.
112. Сонова, М.М. Эндометриоз и рак яичников / М.М. Сонова, Л.А. Марченко, Л.М. Ильина // Проблемы репродукции. – 2011. – № 3. – С. 91–97.
113. Сравнительная оценка эффективности действия различных доз статинов на очаги эндометриоза при его экспериментальной модели / Л.В. Адамян, М.Т. Оглы Гулиев, О.В. Зайратьянц и др. // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 6. – С. 91–96.
114. Сравнительное содержание регуляторно-транспортных белков, цитокинов и специфических иммунных комплексов в крови, перитонеальной жидкости и

- кистозном содержимом у женщин при наружном генитальном эндометриозе / В.Н. Зорина, Т.В. Третьякова, Р.М. Зорина и др. // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 6. – С. 28–32.
115. Сравнительный анализ генетического полиморфизма ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с заболеваниями репродуктивной сферы и щитовидной железы / Е.П. Хвостова, В.О. Пустыльняк, Е.С. Барков и др. // *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина*. – 2008. – Т. 6, № 3–1. – С. 25–31.
116. Сравнительный анализ эффективности диеногеста и лейпрорелина в комплексном лечении генитального эндометриоза / Л.В. Адамян, М.М. Сонова, О.Н. Логинова и др. // *Проблемы репродукции*. – 2013. – № 4. – С. 33–38.
117. Стрижаков, А.Н. Эндометриоз: клинические и теоретические аспекты / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов. – Москва : Медицина, 1996. – 330 с.
118. Сулима, А.Н. Провоспалительные цитокины в ткани тазовых перитонеальных спаек у женщин репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом / А.Н. Сулима, А.А. Давыдова, Е.К. Яковчук // *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. – 2015. – Т. 5, № 4. – С. 39–43.
119. Супрун, Л.Я. Эндометриоз: патогенез, лечение / Л.Я. Супрун. – Минск : Беларусь, 1987. – 127 с.
120. Татарчук, Т.Ф. Эндометриоз: лица и маски [Электронный ресурс] / Т.Ф. Татарчук // *Международный эндокринологический журнал*. – 2007. – Т. 9, № 3. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/447>.
121. Тихомиров, А.Л. Новая концепция возможного патогенеза эндометриоза. Обоснование профилактики / А.Л. Тихомиров, И.Б. Манухин, А.Е. Батаева // *Российский медицинский журнал*. – 2012. – № 1. – С. 6–10.
122. Тихомиров, А.Л. Патогенетическое обоснование применения агонистов ГнРГ в терапии сочетанной гинекологической патологии / А.Л. Тихомиров,

- Д.М. Лубнин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – № 1. – С. 82–87.
123. Тихомиров, А.Л. Эндометриоз – сугубо хирургическая патология? / А.Л. Тихомиров // Гинекология. – 2010. – Т. 15, № 2. – С. 74–77.
124. Тырсина, Е.Г. Роль регуляторной VEGF/VEGF-R1 системы в опухолевом ангиогенезе (обзор литературы) / Е.Г. Тырсина, С.И. Никулицкий // Онкогинекология. – 2015. – № 4. – С. 4–12.
125. Флейс, Д. Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций / Д. Флейс ; пер. с англ. И.Л. Легостаевой, А.М. Никифорова. – Москва : Финансы и статистика, 1989. – 318 с.
126. Фрейдлин, И.С. Иммунная система и ее дефекты / Р.М. Фрейдлин. – Санкт-Петербург, 1998. – 113 с.
127. Фрейдлин, И.С. Клетки иммунной системы : учебное пособие / И.С. Фрейдлин, А.А. Тотолян. – Санкт-Петербург : Наука, 2001. – Т. 3–5. – 390 с.
128. Хаитов, Р.М. Иммунология : учебник / Р.М. Хаитов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 320 с.
129. Хаитов, Р.М. Физиология иммунной системы / Р.М. Хаитов. – Москва, 2001. – 223 с.
130. Хамошина, М.Б. Медикаментозная терапия эндометриоза: возможности и перспективы / М.Б. Хамошина, М.И. Вахабова, Е.А. Калинина // Медицинский совет. – 2013. – № 8. – С. 23–27.
131. Харенкова, Е.Л. Влияние полиморфизма генов ферментов метаболизма эстрогенов на развитие гиперпластических процессов и рака эндометрия / Е.Л. Харенкова, Н.В. Артымук, Л.Ф. Гуляева // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 6. – С. 84–87.
132. Ховрина, Е.А. Терапия прикрытия в лечении в лечении эндометриоза агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона / Е.А. Ховрина, А.С. Кирпиков, И.В. Кузнецова // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 134–139.

133. Хроническая тазовая боль : руководство для врачей / А.И. Абелевич ; под ред. А.Н. Беловой, В.Н. Крупина. – Москва : Антидор, 2007. – 570 с.
134. Хурасев, Б.Ф. Генитальный эндометриоз / Б.Ф. Хурасев, Н.Ф. Косякова. – Курск, 2004. – 32 с.
135. Цвелёв, Ю.В. Эндометриоз: современные взгляды на этиологию, терминологию и классификацию / Ю.В. Цвелёв, В.Г. Абашин, А.А. Шмидт // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2007. – № 4. – С. 42–47.
136. Черешнёв, В.А. Иммунология воспаления: роль цитокинов / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 361–368.
137. Чернуха, Г.Е. Эндометриоз и хроническая тазовая боль: причины и последствия / Г.Е. Чернуха // Проблемы репродукции. – 2011. – № 5. – С. 83–89.
138. Шевченко, А.В. Особенности полиморфизма промоторных регионов генов цитокинов IL1, IL4, IL5, IL6, IL10 и TNFA у европеоидного населения Западной Сибири / А.В. Шевченко, О.В. Голованова, В.И. Коненков // Иммунология. – 2010. – № 4. – С. 176–181.
139. Шевченко, А.В. Иммуногенетический анализ полиморфизма генов цитокинов, матричных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов при ряде мультифакториальных заболеваний : дис. ... д-ра мед. наук / А.В. Шевченко. – Новосибирск, 2015. – 441 с.
140. Шорохова, М.А. Патогенетическое обоснование современных принципов лечения больных с эндометриозом: за и против / М.А. Шорохова, В.А. Бурлев, Т.Е. Самойлова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 4. – С. 23–30.
141. Экспрессии сквенджер рецепторов перитонеальными макрофагами при наружном генитальном эндометриозе / Ю.С. Анциферова, Л.В. Поисеева, Н.Ю. Сотникова, М.А. Елисеева // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 2. – С. 46–49.

142. Эндометриоз / Е.А. Девятова, К.А. Цатурова, З.И. Эсмурзиева, Э.В. Вартамян // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 3. – С. 91–100.
143. Эндометриоз и комбинированная гормональная контрацепция: преимущества и риски / А.Л. Унанян, С.А. Демура, А.А. Гаспарян и др. // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2015. – Т. 19, № 1–2. – С. 10–15.
144. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация [Электронный ресурс] : федеральные клинические рекомендации по ведению больных / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, И.А. Аполихина и др. – Москва, 2013. – Режим доступа: <http://www.ncagip.ru/upload/obrazovanie/16.pdf>.
145. Эндометриоз: от трудности диагностики к новым возможностям терапии / В.Н. Прилепская, Е.В. Иванова, А.В. Тагиева, А.Б. Летуновская // Гинекология. – 2012. – Т. 14, № 4. – С. 4–9.
146. Эндометриоз: этиология и патогенез, проблема бесплодия и современные пути ее решения в программе экстракорпорального оплодотворения / Л.Н. Кузмичев, Б.В. Леонов, В.Ю. Смольникова и др. // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 2. – С. 8–11.
147. Эффективность лечения бесплодия, ассоциированного с перитонеальным и яичниковым эндометриозом / К.В. Краснопольская, А.А. Попов, К.Э. Киракосян, Ю.М. Михайлова // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 8–1. – С. 46–50.
148. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – Санкт-Петербург : ВМедА, 2002. – 266 с.
149. Юренева, С.В. Эндометриоз – заболевание «вне возраста» (от пубертатного периода до постменопаузы) / С.В. Юренева // Проблемы репродукции. – 2011. – № 4. – С. 67–74.

150. Ярмолинская, М.И. Наружный генитальный эндометриоз : пособие для врачей / М.И. Ярмолинская, М.А. Тарасова, С.А. Сельков и др. ; под ред. Э.К. Айламазяна. – Санкт-Петербург, 2010. – 84 с.
151. Ярмолинская, М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М.И. Ярмолинская. – Санкт-Петербург, 2009. – 40 с.
152. Ярмолинская, М.И. Значение генитального эндометриоза в патогенезе бесплодия / М.И. Ярмолинская, В.М. Денисова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62, № 6. – С. 67–77.
153. Ярмолинская, М.И. Иммунокорректирующая терапия наружного генитального эндометриоза : методическое пособие для врачей / М.И. Ярмолинская, С.А. Сельков. – Санкт-Петербург, 2007. – 36 с.
154. Ярмолинская, М.И. Опыт применения диеногеста в комбинированном лечении генитального эндометриоза / М.И. Ярмолинская, В.Ф. Беженарь // Фарматека. – 2013. – № 3. – С. 48–51.
155. Ярмолинская, М.И. Патогенетическое обоснование иммуномодулирующей терапии наружного генитального эндометриоза / М.И. Ярмолинская, С.А. Сельков // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 5. – С. 79–83.
156. Ярмолинская, М.И. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе генитального эндометриоза / М.И. Ярмолинская, А.С. Молотков, В.М. Денисова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. 61, № 2. – С. 92–100.
157. Ярмолинская, М.И. Цитокиновый профиль перитонеальной жидкости и периферической крови больных с наружным генитальным эндометриозом / М.И. Ярмолинская // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. 57, № 3. – С. 30–34.

158. 17Beta-hydroxysteroid dehydrogenases in human endometrium and its disorders / K. Ito, H. Utsunomiya, T. Suzuki et al. // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 248, N 1–2. – P. 136–140.
159. A functional promoter polymorphism in interleukin-10 gene influences susceptibility to endometriosis / S.H. Juo, R. Wu, C.S. Lin et al. // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 92, N 4. – P. 1228–1233.
160. A GFP endometriosis model reveals important morphological characteristics of the angiogenic process that govern benign and malignant diseases / D.E. Machado, A. Palumbo, J.M. Santos et al. // *Histol. Histopathol.* – 2014. – Vol. 29, N 7. – P. 903–912.
161. A novel in vitromodel of the early endometriotic lesion demonstrates that attachment of endometrial cells to mesothelial cells is dependent on the source of endometrial cells / R.S. Lucidi, C.A. Witz, M. Chrisco et al. // *Fertil. Steril.* – 2005. – Vol. 84. – P. 16–21.
162. A TaqI polymorphism in the 3'UTR of the IL-12 p40 gene correlates with increased IL-12 secretion / D. Seegers, A. Zwiers, W. Strober et al. // *Genes Immun.* – 2002. – Vol. 3, N 7. – P. 419–423.
163. Abu Hashim, H. Aromatase Inhibitors for Endometriosis-Associated Infertility; Do We Have Sufficient Evidence? / H. Abu Hashim // *Int. J. Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 10, N 3. – P. 270–277.
164. Abu Hashim, H. Potential role of aromatase inhibitors in the treatment of endometriosis / H. Abu Hashim // *Int. J. Womens Health.* – 2014. – Vol. 6. – P. 671–680.
165. Adamson, G.D. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system / G.D. Adamson, D.J. Pasta // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94. – P. 1609–1615.
166. Adjei, A.A. Catecholestrogen sulfation: possible role in carcinogenesis / A.A. Adjei, R.M. Weinshilboum // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2002. – Vol. 292, N 2. – P. 402–408.

167. Advances in pharmacotherapy for treating endometriosis / E. Tafi, U. Leone Roberti Maggiore, F. Alessandri et al. // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2015. – Vol. 16, N 16. – P. 2465–2483.
168. Aghajanova, L. Unique transcriptome, pathways, and networks in the human endometrial fibroblast response to progesterone in endometriosis / L. Aghajanova, K. Tatsumi, J.A. Horcajadas // *Biol. Reprod.* – 2011. – Vol. 84, N 4. – P. 801–815.
169. Allaire, C. Endometriosis and infertility: a review / C. Allaire // *J. Reprod. Med.* – 2006. – Vol. 51, N 3. – P. 164–168.
170. Al-Tahhan, M.A. Association between circulating interleukin-1 beta (IL-1 β) levels and IL-1 β C-511T polymorphism with cervical cancer risk in Egyptian women / M.A. Al-Tahhan, R.L. Etewa, M.M. El-Behery // *Mol. Cell. Biochem.* – 2011. – Vol. 353, N 1–2. – P. 159–165.
171. Analysis of an interleukin-6 gene promoter polymorphism in women with endometriosis by pyrosequencing / F. Wieser, G. Fabjani, C. Tempfer et al. // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2003. – Vol. 10. – P. 32–36.
172. Analysis of cytokines in the peritoneal fluid of endometriosis patients as a function of the menstrual cycle stage using the Bio-Plex® platform / N.A. Bersinger, H. Dechaud, B. McKinnon, M.D. Mueller // *Arch. Physiol. Biochem.* – 2012. – Vol. 118. – P. 210–218.
173. Angiopoietin-1, angiopoietin-2 and Tie-2 expression in eutopic endometrium in advanced endometriosis / S.E. Hur, J.Y. Lee, H.S. Moon, H.W. Chung // *Mol. Hum. Reprod.* – 2006. – Vol. 12, N 7. – P. 421–426.
174. Anomalies in the inflammatory response in endometriosis and possible consequences / K. Khoufache, N. Michaud, N. Harir et al. // *Minerva Endocrinol.* – 2012. – Vol. 37. – P. 75–92.
175. Anti-nerve growth factor in pain management: current evidence / D.S. Chang, E. Hsu, D.G. Hottinger et al. // *J. Pain Res.* – 2016. – Vol. 8. – P. 373–383.

176. Anti-VEGF-A therapy reduces lymphatic vessel density and expression of VEGFR-3 in an orthotopic breast tumor mode / B. Whitehurst, M.J. Flister, J. Bagaitkar et al. // *Int. J. Cancer.* – 2007. – Vol. 121, N 10. – P. 2181–2191.
177. Apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis / G.F. Meresman, S. Vighi, R.A. Buquet et al. // *Fertil. Steril.* – 2000. – Vol. 74. – P. 760–766.
178. Association between gene mutation of cytochrome P450 1A1 in exon 7 A4889G locus and susceptibility to endometriosis / D.X. Peng, Y.L. He, L.W. Qiu et al. // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* – 2003. – Vol. 20, N 4. – P. 284–286.
179. Association between interleukin-10 promoter polymorphisms and endometriosis: a meta-analysis / W. Fan, S. Li, Q. Chen et al. // *Gene.* – 2013. – Vol. 515, N 1. – P. 49–55.
180. Association of common polymorphisms in inflammatory genes interleukin (IL)6, IL8, tumor necrosis factor alpha, NFKB1, and peroxisome proliferator-activated receptor gamma with colorectal cancer / S. Landi, V. Moreno, L. Gioia-Patricola et al. // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63, N 13. – P. 3560–3566.
181. Association of interleukin-10 promoter polymorphism and endometriosis / M. Riiskjaer, K. Nielsen, R. Steffensen et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2011. – Vol. 65. – P. 13–19.
182. Association of polymorphisms -1154G/A and -2578C/A in the vascular endothelial growth factor gene with decreased risk of endometriosis in Chinese women / Q. Liu, Y. Li, J. Zhao et al. // *Hum. Reprod.* – 2009. – Vol. 24, N 10. – P. 2660–2666.
183. Association of polymorphisms/haplotypes of the genes encoding vascular endothelial growth factor and its KDR receptor with recurrent pregnancy loss / M.T. Su, S.H. Lin, I.W. Lee et al. // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26, N 4. – P. 758–764.
184. Association of the tumor necrosis factor-alpha -1031T/C and its combination with interleukin-6 -634C/G gene polymorphisms with susceptibility to endometriosis /

- T. Mao, L.L. Zong, Y.F. Wang et al. // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2012. – Vol. 47. – P. 328–332.
185. Association of VEGF +405G>C polymorphism with endometriosis / M.C. Vanaja, R. Rozati, K. Nassaruddin, S. Vishnupriya // *Front. Biosci. (Elite Ed).* – 2013. – Vol. 5. – P. 748–754.
186. Associations of IL-2 and IL-4 gene polymorphisms in the Korean population / Y.K. Kim, C.W. Pyo, H.B. Choi et al. // *J. Dermatol. Sci.* – 2007. – Vol. 48, N 2. – P. 133–139.
187. Associations of interferon gamma and interleukin 10 genes with tuberculosis in Hong Kong Chinese / H.W. Tso, W.K. Ip, W.P. Chong et al. // *Genes Immun.* – 2005. – Vol. 6, N 4. – P. 358–363.
188. Augoulea, A. Thoracic endometriosis syndrome / A. Augoulea, I. Lambrinoudaki, G. Christodoulakos // *Respiration.* – 2008. – Vol. 75, N 1. – P. 113–119.
189. Barbieri, R.L. Etiology and epidemiology of endometriosis / R.L. Barbieri // *Am. J. Obst. Gynecol.* – 2000. – Vol. 162. – P. 565–567.
190. Barnhart, K. Effect of endometriosis on in vitro fertilization / K. Barnhart, R. Dunsmoor-Su, C. Coutifaris // *Fertil. Steril.* – 2002. – Vol. 77, N 6. – P. 1148–1155.
191. Beliard, A. Reduction of apoptosis and proliferation in endometriosis / A. Beliard, A. Noel, J.M. Foidart // *Fertil. Steril.* – 2004. – Vol. 82, N 1. – P. 80–85.
192. Bergqvist, A. The relationship between endometriotic lesions and the disease endometriosis / A. Bergqvist // *Hum. Reprod.* – 1995. – Vol. 10, N 1. – P. 11–12.
193. Bicornuate rudimentary uterine horns with functioning endometrium and complete cervical-vaginal agenesis coexisting with ovarian endometriosis: a case report / M. Goluda, M. St Gabryś, M. Ujec et al. // *Fertil. Steril.* – 2006. – Vol. 86. – P. 462–469.
194. Braundmeier, A.G. Cytokines regulate matrix metalloproteinases in human uterine endometrial fibroblast cells through a mechanism that does not involve

- increases in extracellular matrix metalloproteinase inducer / A.G. Braundmeier, R.A. Nowak // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2006. – Vol. 56. – P. 201–214.
195. Braundmeier, A.G. What Does Diagnosis of Endometriosis Mean? The Patient's Perspective / A.G. Braundmeier, K.M. Lenz, A.T. Fazleabas // *JFIV Reprod. Med. Genet.* – 2016. – Vol. 4, N 2. – P. 1–6.
196. Bricou, A. Peritoneal fluid flow influences anatomical distribution of endometriotic lesions: Why Sampson seems to be right / A. Bricou, R.E. Batt, C. Chapron // *Eur. J Obst. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2008. – Vol. 138. – P. 127–134.
197. Brown, J. An overview of treatments for endometriosis / J. Brown, C. Farquhar // *JAMA.* – 2015. – Vol. 313, N 3. – P. 296–297.
198. Brown, J. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews / J. Brown, C. Farquhar // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – N 3. – CD009590.
199. Bulun, S.E. Endometriosis / S.E. Bulun // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360, N 3. – P. 268–279.
200. Burney, R.O. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis / R.O. Burney, L.C. Giudice // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 98, N 3. – P. 511–519.
201. Campbell, I.G. Endometriosis: candidate genes / I.G. Campbell, E.J. Thomas // *Hum. Reprod. Update.* – 2001. – Vol. 7, N 1. – P. 15–20.
202. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study – Part 1 / K.D. Ballard, H.E. Seaman, C.S. de Vries, J.T. Wright // *BJOG.* – 2008. – Vol. 115, N 11. – P. 1382–1391.
203. Chaban, V. Estrogen and Visceral Nociception at the Level of Primary Sensory Neurons [Electronic resource] / V. Chaban // *Pain. Res. Treat.* – 2012. – Vol. 2012. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3186056>.
204. Changes in the T-helper cytokine profile and in lymphocyte activation at the systemic and local levels in women with endometriosis / Y.S. Antsiferova, N.Y. Sotnikova, L.V. Posiseeva, A.L. Shor // *Fertil. Steril.* – 2005. – Vol. 84, N 6. – P. 1705–1711.

205. Characterization of the oxidative metabolites of 17beta-estradiol and estrone formed by 15 selectively expressed human cytochrome p450 isoforms / A.J. Lee, M.X. Cai, P.E. Thomas et al. // *Endocrinology*. – 2003. – Vol. 144, N 8. – P. 3382–3398.
206. Chinese medicinal plants for advanced endometriosis after conservative surgery: a prospective, multi-center and controlled trial / Q. Weng, Z.M. Ding, X.L. Lv et al. // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8, N 7. – P. 11307–11311.
207. Coding regions of INHBA, SFRP4 and HOXA10 are not implicated in familial endometriosis linked to chromosome 7p13-15 / J. Lin, L. Zong, S.H. Kennedy et al. // *Mol. Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 17. – P. 605–611.
208. Concentrations of interleukin (IL)-1alpha, IL-1 soluble receptor type II (IL-1 sRII) and IL-1 receptor antagonist (IL-1 Ra) in the peritoneal fluid and serum of infertile women with endometriosis / Z. Kondera-Anasz, J. Sikora, A. Mielczarek-Palacz, M. Jońca // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2005. – Vol. 123, N 2. – P. 198–203.
209. Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: asystematic review and metaanalysis / L. Muzii, C. Di Tucci, C. Achilli et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 214, N 2. – P. 203–211.
210. Correlation between symptoms of pain and peritoneal fluid inflammatory cytokine concentrations in endometriosis / B. Scholl, N.A. Bersinger, A. Kuhn, M.D. Mueller // *Gynecol. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 25. – P. 701–706.
211. Correlation of polymorphic variation in the promoter region of the interleukin-1 beta gene with secretion of interleukin-1 beta protein / S.K. Hall, D.G. Perregaux, C.A. Gabel et al. // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50, N 6. – P. 1976–1983.
212. Cortes, C. AUC optimization vs. Error rate minimization [Electronic resource] / C. Cortes, M. Mohri // *Advances in Neural Information Processing Systems 16 : Proceedings of the 2003 Conference, NIPS.* – Vancouver, 2004. – URL: <https://papers.nips.cc/paper/2518-auc-optimization-vs-error-rate-minimization>.

213. Could polymorphisms of N-acetyltransferase 2 (NAT2), glutathione S-transferase M1 (GSTM1), and cytochrome P450 (CYP1A1) be responsible for genetic predisposition to endometriosis among Japanese? / S. Iizuka, Y. Kosugi, K. Isaka, M. Takayama // *J. Tokyo Med. Univ.* – 2003. – Vol. 61. – P. 59–66.
214. Cox, K.E. Differential regulation of matrix metalloproteinase3 gene expression in endometriotic lesions compared with endometrium / K.E. Cox, M. Piva, K.L. Sharpe-Timms // *Biol. Reprod.* – 2001. – Vol. 56. – P. 1297–1303.
215. CYP17, CYP1A1 and COMT polymorphisms and the risk of adenomyosis and endometriosis in Taiwanese women / S.H. Juo, T.N. Wang, J.N. Lee et al. // *Hum. Reprod.* – 2006. – Vol. 21. – P. 1498–1502.
216. Cytokine array analysis of peritoneal fluid between women with endometriosis of different stages and those without endometriosis / Z. Hou, L. Sun, L. Gao et al. // *Biomarkers.* – 2009. – Vol. 14. – P. 604–618.
217. Cytokine gene single nucleotide polymorphisms and susceptibility to and prognosis in cutaneous malignant melanoma / W.M. Howell, S.J. Turner, J.M. Theaker, A.C. Bateman // *Eur. J. Immunogenet.* – 2003. – Vol. 30, N 6. – P. 409–414.
218. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis / V. Selak, C. Farquhar, A. Prentice, A. Singla // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – N 4. – CD000068.
219. Davis, J. The Relationship Between Precision-Recall and ROC Curves [Electronic resource] / J. Davis, M. Goadrich // *Proceedings of the 23rd international conference on Machine learning.* – Pittsburgh, 2006. – URL: <https://dl.acm.org/citation.cfm?id=1143874>.
220. Deane, J.A. Regenerating endometrium from stem/progenitor cells: is it abnormal in endometriosis, Asherman's syndrome and infertility? / J.A. Deane, R.C. Gualano, C.E. Gargett // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 25, N 3. – P. 193–200.

221. Decreased concentrations of soluble interleukin-1 receptor accessory protein levels in the peritoneal fluid of women with endometriosis / N. Michaud, M. Al-Akoum, G. Gagnon et al. // *J. Reprod. Immunol.* – 2011. – Vol. 92. – P. 68–73.
222. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment / P.R. Koninckx, A. Ussia, L. Adamyan et al. // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 98. – P. 564–571.
223. Deep infiltrating endometriosis: anatomical distribution and surgical treatment / W. Kondo, R. Ribeiro, C. Trippia, M.T. Zomer // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2012. – Vol. 34. – P. 278–284.
224. Determining the fertility benefit of controlled ovarian hyperstimulation with intrauterine insemination after operative laparoscopy in patients with endometriosis / A.R. Gandhi, L.F. Carvalho, B. Nutter, T. Falcone // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2014. – Vol. 21, N 1. – P. 101–108.
225. Diagnosis of endometriosis / M. García Manero, B. Olartecoechea, P. Royo Manero et al. // *Rev. Med. Univ. Navarra.* – 2009. – Vol. 53, N 3. – P. 6–9.
226. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences / G. Hudelist, N. Fritzer, A. Thomas et al. // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 27, N 12. – P. 3412–3416.
227. Dienogest compared with gonadotropin-releasing hormone agonist after conservative surgery for endometriosis / Y. Takaesu, H. Nishi, J. Kojima et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2016. – Vol. 42, N 9. – P. 1152–1158.
228. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review / M.P. Andres, L.A. Lopes, E.C. Baracat, S. Podgaec // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 292, N 3. – P. 523–529.
229. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis – a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial / T. Harada, M. Momoeda, Y. Taketani et al. // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 91, N 3. – P. 675–681.
230. Dienogest, a new conservative strategy for extragenital endometriosis: a pilot study / M. Harada, Y. Osuga, G. Izumi et al. // *Gynecol. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 27, N 9. – P. 717–720.

231. Differences in characteristics among 1000 women with endometriosis based on extent of disease / N. Sinaii, K. Plumb, L. Cotton et al. // *Fertil. Steril.* – 2008. – Vol. 50. – P. 538–545.
232. Differential expression of steroidogenic enzymes according to endometriosis type / S. Colette, S. Defrère, O. Van Kerk et al. // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 100, N 6. – P. 1642–1649.
233. Distinct mechanisms regulate cyclooxygenase-1 and -2 in peritoneal macrophages of women with and without endometriosis / M.H. Wu, H.S. Sun, C.C. Lin et al. // *Mol. Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 8, N 12. – P. 1103–1110.
234. Disturbed estrogen and progesterone action in ovarian endometriosis / T. Smuc, N. Hevir, M. Ribic-Pucelj et al. // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 301, N 1–2. – P. 59–64.
235. Dmowski, W.P. Immunology of endometriosis / W.P. Dmowski, D.P. Braun // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2004. – Vol. 18, N 2. – P. 245–263.
236. Donnez, J. Endometriosis: enigmatic in the pathogenesis and controversial in its therapy / J. Donnez // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 98, N 3. – P. 509–510.
237. Dual suppression of estrogenic and inflammatory activities for targeting of endometriosis / Y. Zhao, P. Gong, Y. Chen et al. // *Sci. Transl. Med.* – 2015. – Vol. 7, N 271. – P. 271–279.
238. Dvorak, H.F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy / H.F. Dvorak // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20, N 21. – P. 4368–4380.
239. Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis / S.A. Treloar, T.A. Bell, C.M. Nagle et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 202, N 6. – P. 534.e1–534.e6.
240. Effect of estrogen sulfation by SULT1E1 and PAPSS on the development of estrogen-dependent cancers / Y. Xu, X. Liu, F. Guo et al. // *Cancer Sci.* – 2012. – Vol. 103, N 6. – P. 1000–1009.

241. Effect of lesion location on endometriotic adhesion and angiogenesis in SCID mice / Z. Lu, W. Zhang, S. Jiang et al. // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2014. – Vol. 289, N 4. – P. 823–830.
242. Effect of oxygen tensions on the proliferation and angiogenesis of endometriosis heterograft in severe combined immunodeficiency mice / Z. Lu, W. Zhang, S. Jiang et al. // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 101, N 2. – P. 568–576.
243. Effect of vascular endothelial growth factor and interleukin-1beta on apoptosis in endometrial cell cultures from patients with endometriosis and controls / M. Bilotas, G. Meresman, R. Buquet et al. // *J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 84, N 2. – P. 193–198.
244. Effectiveness of complementary pain treatment for women with deep endometriosis through Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS): randomized controlled trial / T.A. Mira, P.C. Giraldo, D.A. Yela, C.L. Benetti-Pinto // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2015. – Vol. 194. – P. 1–6.
245. Effects of different add-back regimens on hypoestrogenic problems by postoperative gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in endometriosis / D.Y. Lee, H.G. Park, B.K. Yoon, D. Choi // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2016. – Vol. 59, N 1. – P. 32–38.
246. Elevated soluble Fas ligand levels may suggest a role for apoptosis in women with endometriosis / J.A. Garcia-Velasco, N. Mulayim, U.A. Kayisli, A. Arici // *Fertil. Steril.* – 2002. – Vol. 78, N 4. – P. 855–859.
247. Embryotoxicity of peritoneal fluid in women with endometriosis. Its relation with cytokines and lymphocyte populations / M.J. Gómez-Torres, P. Ación, A. Campos, I. Velasco // *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 17, N 3. – P. 777–781.
248. Endometrial adult/progenitor stem cells: pathogenetic theory and new antiangiogenic approach for endometriosis therapy / G. Pittatore, A. Moggio, C. Benedetto et al. // *Reprod. Sci.* – 2014. – Vol. 21, N 3. – P. 296–304.
249. Endometriosis and oocyte quality / H. Saito, T. Seino, T. Kaneko et al. // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2002. – Vol. 53, Suppl. 1. – P. 46–51.

250. Endometriosis markers: immunologic alterations as diagnostic indicators for endometriosis / H.C. Bohler, C. Gercel-Taylor, B.A. Lessey, D.D. Taylor // *Reprod. Sci.* – 2007. – Vol. 14, N 6. – P. 595–604.
251. Endometriosis may be generated by mimicking the ontogenetic development of the female genital tract / R. Gaetje, U. Holtrich, K. Engels et al. // *Fertil. Steril.* – 2007. – Vol. 87. – P. 651–656.
252. Endometriosis of abdominal and pelvic wall scars: multimodality imaging findings, pathologic correlation, and radiologic mimics / R. Gidwaney, R.L. Badler, B.L. Yam et al. // *Radiographics.* – 2012. – Vol. 32. – P. 2031–2043.
253. Endometriosis: an essential differential diagnosis of chronic pelvic pain / J.M. Wenger, M. Zormpa, P. Dällenbach, L. Weber // *Rev. Med. Suisse.* – 2012. – Vol. 8. – P. 2000–2002.
254. Endometriosis: an inflammatory disease with a Th2 immune response component / S. Podgaec, M.S. Abrao, J.A. Dias et al. // *Hum. Reprod.* – 2007. – Vol. 22. – P. 1373–1379.
255. Endometriosis: Current Understanding and Management / ed. R.W. Shaw. – Oxford ; Cambridge : Blackwell Science, 1995. – 302 p.
256. Endometriosis: review of the literature and clinical management / J.M. Wenger, P. Loubeyre, R. Marci et al. // *Rev. Med. Suisse.* – 2009. – Vol. 5. – P. 2085–2090.
257. Endometriosis: where are we and where are we going? / A.D. Greene, S.A. Lang, J.A. Kendzierski et al. // *Reproduction.* – 2016. – Vol. 152, N 3. – P. R63–R78.
258. Endometriotic ovarian cysts do not negatively affect the rate of spontaneous ovulation / U. Leone Roberti Maggiore, C. Scala, P.L. Venturini et al. // *Hum. Reprod.* – 2015. – Vol. 30, N 2. – P. 299–307.
259. ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis / F. Tuttlies, J. Keckstein, U. Ulrich et al. // *Zentralbl. Gynakol.* – 2005. – Vol. 127, N 5. – P. 275–281.

260. ESHRE guideline: management of women with endometriosis / G.A. Dunselman, N. Vermeulen, C. Becker et al. // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29, N 3. – P. 400–412.
261. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis / M.K. Mehaseb, R. Panchal, A.H. Taylor et al. // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 95, N 7. – P. 2228–2235.
262. Estrogen metabolizing enzymes in endometrium and endometriosis / H. Dassen, C. Punyadeera, R. Kamps et al. // *Hum. Reprod.* – 2007. – Vol. 22, N 12. – P. 3148–3158.
263. Estrogen Receptor β Modulates Apoptosis Complexes and the Inflammasome to Drive the Pathogenesis of Endometriosis / S.J. Han, S.Y. Jung, S.P. Wu et al. // *Cell.* – 2015. – Vol. 163, N 4. – P. 960–974.
264. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis [Electronic resource] / P. Vercellini, L. Buggio, N. Berlanda et al. // *Fertil. Steril.* – 2016. – URL: [http://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(16\)62945-X/abstract](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(16)62945-X/abstract).
265. Evaluation of selected angiogenic and inflammatory markers in endometriosis before and after danazol treatment / M. Szubert, J. Suzin, M. Duechler et al. // *Reprod. Fertil.* – 2014. – Vol. 26, N 3. – P. 414–420.
266. Evaluation of Tumor Necrosis Factor Alpha Polymorphism Frequencies in Endometriosis / R. Abutorabi, A. Baradaran, F. Sadat Mostafavi et al. // *Int. J. Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 9, N 3. – P. 329–337.
267. Evers, J.L. Endometriosis does not exist; all women have endometriosis / J.L. Evers // *Hum. Reprod.* – 1994. – Vol. 9, N 12. – P. 2206–2207.
268. Expression analysis of the genes involved in estradiol and progesterone action in human ovarian endometriosis / T. Smuc, M.R. Pucelj, J. Sinkovec et al. // *Gynecol. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 23, N 2. – P. 105–111.
269. Expression of heparanase and angiopoietin-2 in patients with endometriosis / C. Jingting, Z. Yangde, Z. Yi et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2008. – Vol. 136, N 2. – P. 199–209.

270. Expression of human β -defensin-2 in the eutopic and ectopic endometrial tissues in patients with endometriosis / S.Q. Chen, J.B. Li, H.Y. Jiang et al. // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2013. – Vol. 287, N 6. – P. 1151–1157.
271. Expression of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 mRNA and protein is enhanced in endometriosis versus endometrial stromal cells in culture / P. Viganò, B. Gaffuri, E. Somigliana et al. // *Mol. Hum. Reprod.* – 1998. – Vol. 4. – P. 1150–1156.
272. Expression of interleukin-8 receptors in endometriosis / M. Ulukus, E.C. Ulukus, Y. Seval et al. // *Hum. Reprod.* – 2005. – Vol. 20, N 3. – P. 794–801.
273. Expression of matrix metalloproteinases in ovarian endometriomas: immunohistochemical study and enzyme immunoassay / H. Mizumoto, T. Saito, K. Ashihara et al. // *Life Sci.* – 2002. – Vol. 71. – P. 259–273.
274. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility / L.C. Kao, A. Germeyer, S. Tulac et al. // *Endocrinology.* – 2003. – Vol. 144. – P. 2870–2881.
275. Falcone, T. Clinical management of endometriosis / T. Falcone, D.I. Lebovic // *Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 118, N 3. – P. 691–705.
276. Fawcett, T. ROC Graphs: Notes and Practical Considerations for Researchers [Electronic resource] / T. Fawcett. – Kluwer Academic Publishers, 2004. – URL: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/summary?doi=10.1.1.10.9777>.
277. Female perspectives on endometriosis: findings from the uterine bleeding and pain women's research study / D. Bernuit, A.D. Ebert, G. Halis et al. // *J. Endometriosis.* – 2011. – Vol. 3, N 2. – P. 73–85.
278. Flow cytometric evaluation of intracellular cytokine synthesis in peripheral mononuclear cells of women with endometriosis / G.B. Gmyrek, U. Sieradzka, M. Goluda et al. // *Immunol. Invest.* – 2008. – Vol. 37. – P. 43–61.
279. Functional and phenotypic alterations in peritoneal macrophages from patients with early and advanced endometriosis / A. Raiter-Tenenbaum, R.L. Barañao,

- J.J. Etchepareborda et al. // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 1998. – Vol. 261. – P. 147–157.
280. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: part II – endometriosis / C.B. Tempfer, M. Simoni, B. Destenaves, B.C. Fauser // *Hum. Reprod. Update.* – 2009. – Vol. 15, N 1. – P. 97–118.
281. Garcia-Velasco, J.A. Apoptosis and the pathogenesis of endometriosis / J.A. Garcia-Velasco, A. Arici // *Semin. Reprod. Med.* – 2003. – Vol. 21, N 2. – P. 165–172.
282. Gargett, C.E. Uterine stem cells: what is the evidence? / C.E. Gargett // *Hum. Reprod.* – 2007. – Vol. 13, N 1. – P. 87–101.
283. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis / R.O. Burney, S. Talbi, A.E. Hamilton et al. // *Endocrinology.* – 2007. – Vol. 148, N 8. – P. 3814–3826.
284. Gene expression of adhesion molecules and matrix metalloproteinases in endometriosis / M. Ueda, Y. Yamashita, M. Takehara et al. // *Gynecol. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 16. – P. 391–402.
285. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis / H. Stefansson, R.T. Geirsson, V. Steinthorsdottir et al. // *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 17. – P. 555–559.
286. Genetic polymorphism of IL-12 p40 gene in immune-mediated disease / M.A. Hall, E. McGlenn, G. Coakley et al. // *Genes Immun.* – 2000. – Vol. 1, N 3. – P. 219–224.
287. Genetic variations in vascular endothelial growth factor but not in angiotensin I-converting enzyme genes are associated with endometriosis in Estonian women / M. Lamp, M. Saare, T. Laisk et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2010. – Vol. 153, N 1. – P. 85–89.
288. Genomic analysis of Th1-Th2 cytokine genes in an AIDS cohort: identification of IL4 and IL10 haplotypes associated with the disease progression / A. Vasilescu, S.C. Heath, R. Ivanova et al. // *Genes Immun.* – 2003. – Vol. 4. – P. 441–449.

289. Giudice, L.C. Endometriosis / L.C. Giudice, L.C. Kao // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364. – P. 1789–1799.
290. Godin, R. Vaginally Administered Danazol: An Overlooked Option in the Treatment of Rectovaginal Endometriosis? / R. Godin, V. Marcoux // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2015. – Vol. 37, N 12. – P. 1098–1103.
291. Gonadotropin-releasing hormone agonist with add-back treatment is as effective and tolerable as dienogest in preventing pain recurrence after laparoscopic surgery for endometriosis / D.Y. Lee, J.Y. Lee, J.W. Seo et al. // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2016. – Vol. 294, N 6. – P. 1257–1263.
292. GSTM1, GSTT1 and CYP1A1 detoxification gene polymorphisms and their relationship with advanced stages of endometriosis in South Indian women / K.A. Babu, N.G. Reddy, M. Deendayal et al. // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2005. – Vol. 15. – P. 167–172.
293. Guo, S.W. Recurrence of endometriosis and its control / S.W. Guo // *Hum. Reprod. Update.* – 2009. – Vol. 15, N 4. – P. 441–461.
294. Gupta, S. Endometriosis: A Comprehensive Update / S. Gupta, A. Harlev, A. Agarwal. – Springer, 2015. – 115 p.
295. Haider, S. Human tumour necrosis factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium / S. Haider, M. Knöfler // *Placenta.* – 2009. – Vol. 30, N 2. – P. 111–123.
296. Han, S.J. The dynamics of nuclear receptors and nuclear receptor coregulators in the pathogenesis of endometriosis / S.J. Han, B.W. O'Malley // *Hum. Reprod. Update.* – 2014. – Vol. 20, N 4. – P. 467–484.
297. Haney, A.F. The pathogenesis and aetiology of endometriosis / A.F. Haney // *Modern Approaches to Endometriosis* / eds. E.J. Thomas, J.A. Rock. – Springer Netherlands, 1991. – Ch. 1. – P. 3–19.
298. Hansen, K.A. Genetics and genomics of endometriosis / K.A. Hansen, K.M. Eyster // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 53, N 2. – P. 403–412.
299. Harada, T. Role of cytokines in endometriosis / T. Harada, T. Iwabe, N. Terakawa // *Fertil. Steril.* – 2001. – Vol. 76, N 1. – P. 1–10.

300. Hastie, T. *The Elements of Statistical Learning* / T. Hastie, R. Tibshirani, J. Friedman. – 2nd ed. – Springer, 2009. – 533 p.
301. Herbein, H. Tumor necrosis factor and TNF receptors and viral pathogenesis / H. Herbein, W.A. O'Brien // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 2000. – Vol. 223. – P. 241–257.
302. Hickey, M. Endometriosis / M. Hickey, K. Ballard, C. Farquhar // *BMJ.* – 2014. – Vol. 348. – P. g1752.
303. High rate of endometriosis recurrence in young women / I. Tandoi, E. Somigliana, J. Riparini et al. // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2011. – Vol. 24, N 6. – P. 376–379.
304. HLA Associations in endometriosis / J.L. Simpson, L.R. Malinak, S. Elias et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1984. – Vol. 148, N 4. – P. 395–397.
305. Hoeben, A. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis / A. Hoeben, B. Landuyt, M.S. Highley // *Pharmacol. Rev.* – 2004. – Vol. 56, N 4. – P. 549–580.
306. Hollegaard, M.V. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases, Supplement 3 / M.V. Hollegaard, J.L. Bidwell // *Genes Immun.* – 2006. – Vol. 7, N 4. – P. 269–276.
307. Hormonal therapy for endometriosis: from molecular research to bedside [Electronic resource] / C. Tosti, A. Biscione, G. Morgante et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2016. – URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301211516302500>.
308. Howard, F.M. An evidence-based medicine approach to the treatment of endometriosis-associated chronic pelvic pain: placebo-controlled studies / F.M. Howard // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* – 2000. – Vol. 7, N 4. – P. 477–488.
309. Howard, F.M. Endometriosis and mechanisms of pelvic pain / F.M. Howard // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2009. – Vol. 16, N 5. – P. 540–550.
310. Huang, H.Y. Medical treatment of endometriosis / H.Y. Huang // *Chang Gung Med. J.* – 2008. – Vol. 31, N 5. – P. 431–440.

311. Hulka, J.F. Classification of adnexal adhesions: a proposal and evaluation of its prognostic value / J.F. Hulka, K. Omran, G.S. Berger // *Fertil. Steril.* – 1978. – Vol. 30, N 6. – P. 661–665.
312. Huskisson, E.C. Measurement of pain / E.C. Huskisson // *Lancet.* – 1974. – Vol. 2, N 7889. – P. 1127–1131.
313. Hypoxia inducible factor-1alpha correlates with vascular endothelial growth factor A and C indicating worse prognosis in clear cell renal cell carcinoma [Electronic resource] / G. Dorević, K. Matusan-Ilijas, E. Babarović et al. // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2009. – Vol. 28. – URL: <https://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-9966-28-40>.
314. IFN- γ and IL-12 differentially regulate CC-chemokine secretion and CCR5 expression in human T lymphocytes / G. Losana, C. Bovolenta, L. Rigamonti et al. // *J. Leukoc. Biol.* – 2002. – Vol. 72, N 4. – P. 735–742.
315. IL-1, IL-6 and TNF-alpha concentrations in the peritoneal fluid of women with pelvic adhesions / Y.C. Cheong, J.B. Shelton, S.M. Laird et al. // *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 17, N 1. – P. 69–75.
316. IL-2 regulates perforin and granzyme gene expression in CD8⁺ T cells independently of its effects on survival and proliferation / M.L. Janas, P. Groves, N. Kienzle, A. Kelso // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 175, N 12. – P. 8003–8010.
317. Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: systematic review and meta-analysis / M.A. Barbosa, D.M. Teixeira, P.A. Navarro et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 44, N 3. – P. 261–278.
318. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries / K.E. Nnoaham, L. Hammelshoj, P. Webster et al. // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 96, N 2. – P. 366–373.
319. In vitro fertilization in normoresponder patients with endometriomas: comparison with basal simple ovarian cysts / B. Kumbak, S. Kahraman, G. Karlikaya et al. // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2008. – Vol. 65, N 3. – P. 212–216.

320. Increased interleukin-6 levels in peritoneal fluid of infertile patients with active endometriosis / T. Harada, H. Yoshioka, S. Yoshida et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol. 176, N 3. – P. 593–597.
321. Induction of an angiogenic phenotype in endometriotic stromal cell cultures by interleukin-1 beta / D.I. Lebovic, F. Bentzien, V.A. Chao et al. // *Mol. Hum. Reprod.* – 2000. – Vol. 6. – P. 269–275.
322. Innate immune cells: gatekeepers of endometriotic lesions growth and vascularization / A. Capobianco, L. Cottone, A. Monno et al. // *J. Endometriosis.* – 2010. – Vol. 2. – P. 55–62.
323. Innervation of ectopic endometrium in a rat model of endometriosis / K.J. Berkley, N. Dmitrieva, K.S. Curtis, R.E. Papka // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2004. – Vol. 101, N 30. – P. 11094–11098.
324. Innovations in classical hormonal targets for endometriosis / N. Pluchino, L. Freschi, J.M. Wenger, I. Streuli // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 9, N 2. – P. 317–327.
325. Innovative approach in assessing the role of neurogenesis, angiogenesis, and lymphangiogenesis in the pathogenesis of external genital endometriosis / T. Sheveleva, V. Bejenar, E. Komlichenko et al. // *Gynecol. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 32, N 2. – P. 75–79.
326. Insights into iron and nuclear factor-kappa B (NF-kappaB) involvement in chronic inflammatory processes in peritoneal endometriosis / S. Defrère, R. González-Ramos, J.C. Lousse et al. // *Histol. Histopathol.* – 2011. – Vol. 26, N 8. – P. 1083–1092.
327. Interleukin gene polymorphisms and breast cancer: a case control study and systematic literature review / S.P. Balasubramanian, I.A. Azmy, S.E. Higham et al. // *BMC Cancer.* – 2006. – Vol. 188. – P. 349–357.
328. Interleukin-10 and Tumor Necrosis Factor- α genes polymorphisms in tuberculosis / O. Ates, B. Mussellim, G. Ongen, A. Topal-Sarikaya // *J. Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 232–236.

329. Interleukin-10 attenuates TNF-alpha-induced interleukin-6 production in endometriotic stromal cells / Y. Tagashira, F. Taniguchi, T. Harada et al. // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 91, Suppl. – P. 2185–2192.
330. Interleukin-10 gene promoter polymorphisms and their protein production in peritoneal fluid in patients with endometriosis / X. Zhang, P. Hei, L. Deng et al. // *Mol. Hum. Reprod.* – 2007. – Vol. 13. – P. 135–140.
331. Interleukin-12 p40 gene (IL12B) 3'-untranslated region polymorphism is associated with susceptibility to atopic dermatitis and psoriasis vulgaris / Y. Tsunemi, H. Saeki, K. Nakamura et al. // *J. Dermatol. Sci.* – 2002. – Vol. 30, N 2. – P. 161–166.
332. Interleukin-4 and interleukin-13 signaling connections maps / A.E. Kelly-Welch, E.M. Hanson, M.R. Boothby, A.D. Keegan // *Science.* – 2003. – Vol. 300, N 5625. – P. 1527–1528.
333. Interleukin-6- and tumour necrosis factor alpha-mediated expression of hepatocyte growth factor by stromal cells and its involvement in the growth of endometriosis / K.N. Khan, H. Masuzaki, A. Fujishita et al. // *Hum. Reprod.* – 2005. – Vol. 20, N 10. – P. 2715–2723.
334. Is there an association between septate uterus and endometriosis / F. Nawroth, G. Rahimi, C. Nawroth et al. // *Hum. Reprod.* – 2006. – Vol. 21. – P. 542–544.
335. Iwabe, T. Role of cytokines in endometriosis-associated infertility / T. Iwabe, T. Harada, N. Terakawa // *Gynec. Obstet. Invest.* – 2002. – Vol. 53, N 1. – P. 19–25.
336. Jadoul, P. Fertility considerations in young women with hematological malignancies / P. Jadoul, S.S. Kim // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2012. – Vol. 29, N 6. – P. 479–487.
337. Jansen, R.P. Minimal endometriosis and reduced fecundability: prospective evidence from an artificial insemination by donor program / R.P. Jansen // *Fertil. Steril.* – 1986. – Vol. 46, N 1. – P. 141–143.
338. Jasper, M.J. Primary unexplained infertility is associated with reduced expression of the T-regulatory cell transcription factor Foxp3 in endometrial tissue /

- M.J. Jasper, K.P. Tremellen, S.A. Robertson // *Mol. Hum. Reprod.* – 2006. – Vol. 12, N 5. – P. 301–308.
339. JSNP: a database of common gene variations in the Japanese population / M. Hirakawa, T. Tanaka, Y. Hashimoto et al. // *Nucleic. Acids. Res.* – 2002. – Vol. 30, N 1. – P. 158–162.
340. Kayisli, U.A. Uterine chemocines in reproductive physiology and pathology / U.A. Kayisli, N.G. Mahutte, A. Arici // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2002. – Vol. 47, N 4. – P. 213–221.
341. Kennedy, S.H. Familial endometriosis / S.H. Kennedy, H.J. Mardon, D.H. Barlow // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 1995. – Vol. 12, N 1. – P. 32–34.
342. Kennedy, S.H. Affected sib-pair analysis in endometriosis / S.H. Kennedy, S. Bennett, D.E. Weeks // *Hum. Reprod. Update.* – 2001. – Vol. 7. – P. 411–418.
343. Kennedy, S.H. The genetics of endometriosis / S.H. Kennedy // *J. Reprod. Med.* – 1998. – Vol. 43. – P. 263–268.
344. Khine, Y.M. Clinical management of endometriosis-associated infertility / Y.M. Khine, F. Taniguchi, T. Harada // *Reproductive Medicine and Biology.* – 2016. – Vol. 15, N 4. – P. 217–225.
345. Kodaman, P.H. Current strategies for endometriosis management / P.H. Kodaman // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 2015. – Vol. 42, N 1. – P. 87–101.
346. Koninckx, P.R. Deeply infiltrating endometriosis: Syllabus Postgraduate Course VIII. Surgical approaches to endometriosis / P.R. Koninckx // *Abstracts of the International Congress of Gynecologic Endoscopy.* – New-York, 1994. – P. 43–56.
347. Koninckx, P.R. Pathogenesis of endometriosis: the role of peritoneal fluid / P.R. Koninckx, S.H. Kennedy, D.H. Barlow // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 1999. – Vol. 47, Suppl. 1. – P. 23–33.
348. Koukoura, O. DNA methylation in endometriosis (Review) / O. Koukoura, S. Sifakis, D.A. Spandidos // *Mol. Med. Rep.* – 2016. – Vol. 13, N 4. – P. 2939–2948.

349. Lampiao, F. TNF-alpha and IL-6 affect human sperm function by elevating nitric oxide production / F. Lampiao, S.S. du Plessis // *Reprod. Biomed. Online.* – 2008. – Vol. 17, N 5. – P. 628–631.
350. Laparoscopic surgery for endometriosis / J.M. Duffy, K. Arambage, F.J. Correa et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – N 4. – CD011031.
351. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis / T.Z. Jacobson, J.M. Duffy, D. Barlow et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – N 1. – CD001398.
352. Lebovic, D.I. Immunobiology of endometriosis / D.I. Lebovic, M.D. Mueller, R.N. Taylor // *Fertil. Steril.* – 2001. – Vol. 75, N 1. – P. 1–10.
353. Liang, S. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and endometriosis risk: a meta-analysis / S. Liang, Y. Huang, Y. Fan // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2012. – Vol. 286. – P. 139–146.
354. Lifetime expression of stem cell markers in the uterine endometrium / N.H. Cho, Y.K. Park, Y.T. Kim et al. // *Fertil. Steril.* – 2004. – Vol. 81, N 2. – P. 403–407.
355. Lipoxin A₄ prevents the progression of de novo and established endometriosis in a mouse model by attenuating prostaglandin E₂ production and estrogen signaling [Electronic resource] / R. Kumar, A.C. Clerc, I. Gori et al. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, N 2. – URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0089742>.
356. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial / T. Harada, M. Momoeda, Y. Taketani et al. // *Fertil. Steril.* – 2008. – Vol. 90, N 5. – P. 1583–1588.
357. Lu, D. Anti-TNF- α treatment for pelvic pain associated with endometriosis / D. Lu, H. Song, G. Shi // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – N 3. – CD008088.
358. Macer, M.L. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility / M.L. Macer, H.S. Taylor // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 2012. – Vol. 39. – P. 535–549.

359. Mason, J. The clinical importance of leucocyte and endothelial cell adhesion molecules in inflammation / J. Mason, D. Haskard // *Vasc. Med. Rev.* – 1994. – Vol. 5. – P. 249–275.
360. Massive adenomyosis in a patient with uterus septus completus / T. Hansen, S. Wulgaris, W. Siggelkow et al. // *Zentralbl. Gynakol.* – 2006. – Vol. 128, N 3. – P. 153–156.
361. Medical treatments for endometriosis-associated pelvic pain [Electronic resource] / G. Zito, S. Luppi, E. Giolo et al. // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – Vol. 2014. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/191967>.
362. Melzack, R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods / R. Melzack // *Pain.* – 1975. – Vol. 1, N 3. – P. 277–299.
363. Mercer, F. Expression and function of TNF and IL-1 receptors on human regulatory T cells [Electronic resource] / F. Mercer, L. Kozhaya, D. Unutmaz // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5, N 1. – URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0008639>.
364. Minimally invasive surgery when treating endometriosis has a positive effect on health and on quality of work life of affected women / M.F. Wullschleger, S. Imboden, J. Wanner, M.D. Mueller // *Hum. Reprod.* – 2015. – Vol. 30, N 3. – P. 553–557.
365. Moen, M.H. Endometriosis in monozygotic twins / M.N. Moen // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 1994. – Vol. 73. – P. 59–62.
366. Morelli, S.S. Experimental evidence for bone marrow as a source of nonhematopoietic endometrial stromal and epithelial compartment cells in a murine model [Electronic resource] / S.S. Morelli, P. Rameshwar, L.T. Goldsmith // *Biol. Reprod.* – 2013. – Vol. 89, N 1. – URL: <http://www.biolreprod.org/content/89/1/7.long>.
367. Morphological analysis on adhesion and invasion involved in endometriosis with tissue culture / J. Shi, Y. Yang, Z. Dong et al. // *Chin. Med. J.* – 2011. – Vol. 124, N 1. – P. 148–151.

368. Multi-variant pathway association analysis reveals the importance of genetic determinants of estrogen metabolism in breast and endometrial cancer susceptibility [Electronic resource] / Y.L. Low, Y. Li, K. Humphreys et al. // *PLoS Genet.* – 2010. – Vol. 6, N 7. – URL: <http://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1001012>.
369. New insights into the pathophysiology of endometriosis / C. Neukomm, M.D. Mueller // *Gynakol. Geburtshilfliche Rundsch.* – 2007. – Vol. 47, N 3. – P. 113–117.
370. New trends of progestins treatment of endometriosis / S. Angioni, V. Cofelice, A. Pontis et al. // *Gynecol. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 30, N 11. – P. 769–773.
371. Nishida, M. Role of chemokines in the pathogenesis of endometriosis / M. Nishida, K. Nasu, H. Narahara // *Front. Biosci. (Schol. Ed).* – 2011. – Vol. 3. – P. 1196–1204.
372. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea / J. Marjoribanks, R.O. Ayeleke, C. Farquhar, M. Proctor // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – N 7. – CD001751.
373. Norethisterone acetate in the treatment of colorectal endometriosis: a pilot study / S. Ferrero, G. Camerini, N. Ragni et al. // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 25, N 1. – P. 94–100.
374. Novel polymorphisms in the promoter and 5' UTR regions of the human vascular endothelial growth factor gene / I.J. Brogan, N. Khan, K. Isaac et al. // *Hum. Immunol.* – 1999. – Vol. 60. – P. 1245–1249.
375. Novel therapies targeting endometriosis / H.S Taylor, K.G. Osteen, K.L. Bruner-Tran et al. // *Reprod. Sci.* – 2011. – Vol. 18, N 9. – P. 814–823.
376. Oh, S.T. The Comparison Between 2mg Dienogest and High-Dose Medroxyprogesterone Acetate on Oral Treatment of Endometriosis / S.T. Oh // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2015. – Vol. 22, N 6S. – P. S170.
377. Olive, D.L. Treatment of endometriosis / D.L. Olive, E.A. Pritts // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345, N 4. – P. 266–275.

378. Oral and depot progestin therapy for endometriosis: towards a personalized medicine / L. Buggio, E. Somigliana, G. Barbara et al. // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2017. – Vol. 18, N 15. – P. 1569–1581.
379. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis / C. Chapron, C. Souza, B. Borghese et al. // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26, N 8. – P. 2028–2035.
380. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis / P. Vercellini, B. Eskenazi, D. Consonni et al. // *Hum. Reprod. Update.* – 2011. – Vol. 17, N 2. – P. 159–170.
381. Ortega, N. Signal relays in the VEGF system / N. Ortega, H. Hutchings, J. Plouët // *Front. Biosci.* – 1999. – Vol. 1. – P. 141–152.
382. Oxidative damage and mitochondrial DNA mutations with endometriosis / S.H. Kao, H.C. Huang, R.H. Hsieh et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2005. – Vol. 1042. – P. 186–194.
383. Pain, mast cells, and nerves in peritoneal, ovarian, and deep infiltrating endometriosis / V. Anaf, C. Chapron, I. El Nakadi et al. // *Fertil. Steril.* – 2006. – Vol. 86, N 5. – P. 1336–1343.
384. Pathogenesis of endometriosis / M. Nisolle, M.L. Alvarez, M. Colombo, J.M. Foidart // *Gynecol. Obstet. Fertil.* – 2007. – Vol. 35. – P. 898–903.
385. Pathogenetic Mechanisms of Deep Infiltrating Endometriosis / C. Tosti, S. Pinzauti, P. Santulli et al. // *Reprod. Sci.* – 2015. – Vol. 22, N 9. – P. 1053–1059.
386. Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis [Electronic resource] / S.H. Ahn, S.P. Monsanto, C. Miller et al. // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/795976>.
387. Pavone, M.E. Aromatase inhibitors for the treatment of endometriosis / M.E. Pavone, S.E. Bulun // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 98. – P. 1370–1379.
388. Pearce, N. What does the odds ratio estimate in a case-control study? / N. Pearce // *Int. J. Epidemiol.* – 1993. – Vol. 26. – P. 1189–1192.

389. Pelvic endometriosis diagnosed in an entire nation over 20 years / J.T. Gylfason, K.A. Kristjansson, G. Sverrisdottir et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 172, N 3. – P. 237–243.
390. Pentoxifylline for endometriosis / D. Lu, H. Song, Y. Li et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – N 1. – CD007677.
391. Peritoneal cytokines and adhesion formation in endometriosis: an inverse association with vascular endothelial growth factor concentration / E. Barcz, L. Milewski, P. Dziunycz et al. // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 97. – P. 1380–1386.
392. Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease / J.C. Lousse, A. Van Langendonck, S. Defrere et al. // *Front. Biosci. (Elite Ed.)*. – 2012. – Vol. 4. – P. 23–40.
393. Polymorphism for transforming growth factor beta 1-509 (TGF-B1-509): association with endometriosis / Y.Y. Hsieh, C.C. Chang, F.J. Tsai et al. // *Biochem. Genet.* – 2005. – Vol. 43, N 5–6. – P. 203–210.
394. Polymorphisms for interleukin-4 (IL-4) -590 promoter, IL-4 intron3, and tumor necrosis factor alpha -308 promoter: non-association with endometriosis / Y.Y. Hsieh, C.C. Chang, F.J. Tsai et al. // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2002. – Vol. 16. – P. 121–126.
395. Polymorphisms in the IL-4 and IL-4A genes in Colombian patient with rheumatoid arthritis / O. Moreno, C.I. Gonzalez, D.L. Saaibi et al. // *J. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 34, N 1. – P. 36–42.
396. Polymorphisms of endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor gene and its receptor genes are associated with recurrent pregnancy loss / M.T. Su, S.H. Lin, I.W. Lee et al. // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 25, N 11. – P. 2923–2930.
397. Polymorphisms of KDR gene are associated with coronary heart disease / Y. Wang, Y. Zheng, W. Zhang et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50, N 8. – P. 760–767.

398. Polymorphisms of the human IFNG gene noncoding regions / J.H. Bream, M. Carrington, S. O'Toole et al. // Immunogenetics. – 2000. – Vol. 51. – P. 50–58.
399. Practice bulletin no. 114: management of endometriosis // Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 116, N 1. – P. 223–236.
400. Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis / K. Koga, M. Takamura, T. Fujii, Y. Osuga // Fertil. Steril. – 2015. – Vol. 104, N 4. – P. 793–801.
401. Prianishnikov, V.A. On the concept of stem cell and a model of functional-morphological structure of the endometrium / V.A. Prianishnikov // Contraception. – 1978. – Vol. 18, N 3. – P. 213–223.
402. PRL, TSH and their response to the TRH test in patients with endometriosis before, during, and after treatment with danazol / I. Matalliotakis, D. Panidis, G. Vlassis et al. // Gynecol. Obstet. Invest. – 1996. – Vol. 42, N 3. – P. 183–186.
403. Progestin suppressed inflammation and cell viability of tumor necrosis factor- α -stimulated endometriotic stromal cells / G. Grandi, M. Mueller, N. Bersinger et al. // Am. J. Reprod. Immunol. – 2016. – Vol. 76, N 4. – P. 292–298.
404. Promotion of angiogenesis and proliferation cytokines patterns in peritoneal fluid from women with endometriosis / H. Rakhila, M. Al-Akoum, M.E. Bergeron et al. // J. Reprod. Immunol. – 2016. – Vol. 116. – P. 1–6.
405. Quantification of the impact of endometriosis symptoms on health-related quality of life and work productivity / J. Fourquet, L. Báez, M. Figueroa et al. // Fertil. Steril. – 2011. – Vol. 96, N 1. – P. 107–112.
406. Rabinovitch, A. Immunoregulation by cytokines in autoimmune diabetes / A. Rabinovitch // Adv. Exp. Med. Biol. – 2003. – Vol. 520. – P. 159–193.
407. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis / I.S. Tummon, L.I. Asher, J.S. Martin, T. Tulandi // Fertil. Steril. – 1997. – Vol. 68, N 1. – P. 8–12.

408. Rasouli, M. Association of the interferon-gamma and interleukin-4 polymorphisms with susceptibility to brucellosis in Iran patients / M. Rasouli, S. Kiany // *Cytokine*. – 2007. – Vol. 38, N 1. – P. 49–53.
409. Relationship between IL-10 promoter gene polymorphisms and the susceptibility to endometriosis / P. He, X.M. Zhang, L. Deng, J.Y. Ma // *Yi Chuan*. – 2009. – Vol. 31, N 5. – P. 479–484.
410. Repetitive surgery for recurrent symptomatic endometriosis: what to do? / P. Vercellini, G. Barbara, A. Abbiati et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2009. – Vol. 146, N 1. – P. 15–21.
411. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women / S.A. Missmer, S.E. Hankinson, D. Spiegelman et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 104, N 5–1. – P. 965–974.
412. Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985 // *Fertil. Steril.* – 1985. – Vol. 43, N 3. – P. 351–352.
413. Rižner, T.L. The Important Roles of Steroid Sulfatase and Sulfotransferases in Gynecological Diseases [Electronic resource] / T.L. Rižner // *Front Pharmacol.* – 2016 – Vol. 7. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4757672>.
414. Rocha, A.L. Angiogenesis and endometriosis [Electronic resource] / A.L. Rocha, F.M. Reis, R.N. Taylor // *Obstet. Gynecol. Int.* – 2013. – Vol. 2013. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/ogi/2013/859619>.
415. Role of estrogens in inflammatory response: expression of estrogen receptors in peritoneal fluid macrophages from endometriosis / S. Capellino, P. Montagna, B. Villaggio et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2006. – Vol. 1069. – P. 263–267.
416. Role of TGF-betas in normal human endometrium and endometriosis / C.O. Omwandho, L. Konrad, G. Halis et al. // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 25, N 1. – P. 101–109.
417. Safety of medical treatments for endometriosis / N. Berlanda, E. Somigliana, P. Viganò, P. Vercellini // *Expert Opin. Drug Saf.* – 2016. – Vol. 15, N 1. – P. 21–30.

418. Sampson, J. Peritoneal endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity / J. Sampson // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1927. – Vol. 14. – P. 422–469.
419. Sampson, J.A. Heterotopic or misplaced endometrial tissue / J.A. Sampson // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 1925. – Vol. 10. – P. 649–664.
420. Sanfilippo, J.S. Endometriosis: Pathophysiology / J.S. Sanfilippo // *Abstracts of the International Congress of Gynecologic Endoscopy.* – New-York, 1994. – P. 115–130.
421. Schwab, K.E. Identification of surface markers for prospective isolation of human endometrial stromal colony-forming cells / K.E. Schwab, P. Hutchinson, C.E. Gargett // *Hum. Reprod.* – 2008. – Vol. 23, N 4. – P. 934–943.
422. Selective steroid receptor modulators in reproductive medicine / A. Giannini, E. Russo, P. Mannella, T. Simoncini // *Minerva Ginecol.* – 2015. – Vol. 67, N 5. – P. 431–455.
423. Seli, E. Endometriosis: interaction of immune and endocrine systems / E. Seli, A. Arici // *Semin. Reprod. Med.* – 2003. – Vol. 21, N 2. – P. 135–144.
424. Seli, E. Pathogenesis of endometriosis / E. Seli, M. Berkkanoglu, A. Arici // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2003. – Vol. 30, N 1. – P. 41–61.
425. Senapati, S. Managing endometriosis-associated infertility / S. Senapati, K. Barnhart // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 54, N 4. – P. 720–726.
426. Sergentanis, T.N. Four polymorphisms in cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) gene and breast cancer risk: a meta-analysis / T.N. Sergentanis, K.P. Economopoulos // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2010. – Vol. 122, N 2. – P. 459–469.
427. Shah, D.K. Scientific investigation of endometriosis among adolescents / D.K. Shah, S.A. Missmer // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2011. – Vol. 24, N 5. – P. 18–19.
428. Shahsavari, S. Association of kinase insert domain-containing receptor (KDR) gene polymorphism/ haplotypes with recurrent spontaneous abortion and genetic structure / S. Shahsavari, Z. Noormohammadi, S. Zare Karizi // *Int. J. Reprod. Biomed. (Yazd).* – 2015. – Vol. 13, N 12. – P. 755–764.

429. Signs of reduced angiogenic activity after surgical removal of deeply infiltrating endometriosis / V. Bourlev, N. Iljasova, L. Adamyan et al. // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94, N 1. – P. 52–57.
430. Sikora, J. Imbalance in cytokines from interleukin-1 family - role in pathogenesis of endometriosis / J. Sikora, A. Mielczarek-Palacz, Z. Kondera-Anasz // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2012. – Vol. 68. – P. 138–145.
431. Single nucleotide polymorphisms of VEGF gene in endometriosis / B. Góralczyk, B. Smolarz, H. Romanowicz, K. Szyłło // *Pol. Merkur. Lekarski.* – 2012. – Vol. 32, N 189. – P. 151–153.
432. Stilley, J.A. Cellular and molecular basis for endometriosis-associated infertility / J.A. Stilley, J.A. Birt, K.L. Sharpe-Timms // *Cell Tissue Res.* – 2012. – Vol. 349. – P. 849–862.
433. Stratton, P. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications / P. Stratton, K.J. Berkley // *Hum. Reprod. Update.* – 2011. – Vol. 17. – P. 327–346.
434. Stromal cells of endometriosis fail to produce paracrine factors that induce epithelial 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene and its transcriptional regulator Sp1: a mechanism for defective estradiol metabolism / Y.H. Cheng, A. Imir, V. Fenkci et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 196, N 4. – P. 391.e1–391.e8.
435. Structure, function and polymorphism of human cytosolic sulfotransferases / J. Lindsay, L.L. Wang, Y. Li, S.F. Zhou // *Curr. Drug. Metab.* – 2008. – Vol. 7, N 2. – P. 99–105.
436. Suginami, H. An ovum capture inhibitor (OCI) in endometriosis peritoneal fluid: an OCI-related membrane responsible for fimbrial failure of ovum capture / H. Suginami, K. Yano // *Fertil. Steril.* – 1988. – Vol. 50, N 4. – P. 648–653.
437. SULT1A1 Arg213 His polymorphism and susceptibility of environment-related cancers: a meta analysis of 5,915 cases and 7,900 controls / K. Li, Y.W. Ren, Y. Wan et al. // *Mol. Biol. Rep.* – 2012. – Vol. 39, N 3. – P. 2597–2605.

438. Superovulation with human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a controlled randomized study / L. Fedele, S. Bianchi, M. Marchini et al. // *Fertil. Steril.* – 1992. – Vol. 58, N 1. – P. 28–31.
439. Surgery for endometriosis-associated infertility: do we exaggerate the magnitude of effect / B. Rizk, R. Turki, H. Lotfy et al. // *Facts Views Vis. Obgyn.* – 2015. – Vol. 7, N 2. – P. 109–118.
440. Susceptibility to endometriosis in women of Han Nationality in Guangdong Province associated with Msp I polymorphisms of cytochrome P450 1A1 gene / D.X. Peng, Y.L. He, L.W. Qiu et al. // *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* – 2002. – Vol. 22, N 9. – P. 814–816.
441. Systems genetics view of endometriosis: a common complex disorder / V.S. Baranov, T.E. Ivaschenko, T. Liehr, M.I. Yarmolinskaya // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2015. – Vol. 185. – P. 59–65.
442. Tang, D.G. Endothelial cell development, vasculogenesis, angiogenesis, and tumor neovascularization: an update / D.G. Tang, C.J. Conti // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2004. – Vol. 30, N 1. – P. 109–117.
443. Taylor, R.N. Endometriosis. Yen and Jaffe's reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology and clinical management / R.N. Taylor, J.F. Strauss, R.L. Barbieri. – 5th ed. – Philadelphia : Elsevier, 2004. – P. 691–711.
444. Ten estrogen-related polymorphisms and endometriosis: a study of multiple gene-gene interactions / A. Huber, C.C. Keck, L.A. Hefler et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 106. – P. 1025–1031.
445. Th1 and Th2 immune responses related to pelvic endometriosis / S. Podgaec, J.A. Dias Junior, C. Chapron et al. // *Rev. Assoc. Med. Bras.* – 2010. – Vol. 56, N 1. – P. 92–98.
446. The association between vascular endothelial growth factor (VEGF) +405G>C genetic polymorphism and endometriosis / F. Fang, L. Gong, X. Wang, L. Zhang // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* – 2015. – Vol. 240, N 9. – P. 1177–1182.

447. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centers / S. Simoens, G. Dunselman, C. Dirksen et al. // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 27, N 5. – P. 1292–1299.
448. The diploid genome sequence of an individual human [Electronic resource] / S. Levy, G. Sutton, P.C. Ng et al. // *PLoS Biol.* – 2007. – Vol. 5, N 10. – URL: <http://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.0050254>.
449. The effect of novel polymorphisms in the interleukin 6 (IL6) gene on IL6 transcription and plasma IL6 levels, and an association with systemic onset juvenile chronic arthritis / D. Fishman, G. Faulds, R. Jeffery et al. // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 102. – P. 1369–1376.
450. The endometriotic tissue lining the internal surface of endometrioma: hormonal, genetic, epigenetic status, and gene expression profile / A.M. Sanchez, P. Viganò, E. Somigliana et al. // *Reprod. Sci.* – 2015. – Vol. 22, N 4. – P. 391–401.
451. The 'evil twin syndrome' in chronic pelvic pain: a systematic review of prevalence studies of bladder pain syndrome and endometriosis / S.A. Tirlapur, K. Kuhrt, C. Chaliha et al. // *Int. J. Surg.* – 2013. – Vol. 11, N 3. – P. 233–237.
452. The interaction between NK cells and dendritic cells in bacterial infections results in rapid induction of NK cell activation and in the lysis of uninfected dendritic cells / G. Ferlazzo, B. Morandi, A. D'Agostino et al. // *Eur. J. Immunol.* – 2003. – Vol. 33. – P. 306–313.
453. The interleukin-6 -174G/C promoter polymorphism is not associated with endometriosis in South Indian women / M. Bhanoori, K.A. Babu, M. Deenadayal et al. // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2005. – Vol. 12, N 5. – P. 365–369.
454. The metalloproteinase matrilysin proteolytically generates active soluble Fas ligand and potentiates epithelial cell apoptosis / W.C. Powell, B. Fingleton, C.L. Wilson et al. // *Cur. Biol.* – 1999. – Vol. 9. – P. 1441–1447.
455. The pathogenesis of bladder detrusor endometriosis / P. Vercellini, G. Frontino, A. Pisacreta et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 187. – P. 538–542.
456. The progins progesterone receptor gene polymorphism is not related to endometriosis-associated infertility or to idiopathic infertility / C. Gimenes,

- B. Bianco, F.A. Mafra et al. // *Clinics*. (Sao Paulo). – 2010. – Vol. 65, N 11. – P. 1073–1076.
457. The Role of Stem Cells in the Etiology and Pathophysiology of Endometriosis / D. Hufnagel, F. Li, E. Cosar et al. // *Semin. Reprod. Med.* – 2015. – Vol. 33. – P. 333–340.
458. The role of TGF- β in the pathophysiology of peritoneal endometriosis / V.J. Young, S.F. Ahmad, W.C. Duncan, A.W. Horne // *Hum. Reprod. Update.* – 2017. – Vol. 23, N 5. – P. 548–559.
459. The vascular endothelial growth factor (VEGF) +405G>C 5'-untranslated region polymorphism and increased risk of endometriosis in South Indian women: a case control study / M. Bhanoori, K. Arvind Babu, N.G. Pavankumar Reddy et al. // *Hum. Reprod.* – 2005. – Vol. 20, N 7. – P. 1844–1849.
460. Transcriptional changes in the expression of chemokines related to natural killer and T-regulatory cells in patients with deep infiltrative endometriosis / P. Bellelis, D.F. Barbeiro, L.V. Rizzo et al. // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 99, N 7. – P. 1987–1993.
461. Transcriptional characterizations of differences between eutopic and ectopic endometrium / Y. Wu, A. Kajdacsy-Balla, E. Strawn et al. // *Endocrinology.* – 2006. – Vol. 147, N 1. – P. 232–246.
462. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis / Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine // *Fertil. Steril.* – 2008. – Vol. 90, N 5, Suppl. – P. 260–269.
463. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion / Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 101, N 4. – P. 927–935.
464. Triptorelin for the treatment of endometriosis / L.R. Maggiore, C. Scala, V. Remorgida et al. // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2014. – Vol. 15, N 8. – P. 1153–1179.

465. Trovó de Marqui, A.B. Genetic polymorphisms and endometriosis: contribution of genes that regulate vascular function and tissue remodeling / A.B. Trovó de Marqui // *Rev. Assoc. Med. Bras.* – 2012. – Vol. 58, N 5. – P. 620–632.
466. Tumor necrosis factor and interleukin-6 gene polymorphisms and endometriosis risk in Asians: a systematic review and meta-analysis / J. Li, Y. Chen, S. Wei et al. // *Ann. Hum. Genet.* – 2014. – Vol. 78, N 2. – P. 104–116.
467. Tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphisms and endometriosis / F. Wieser, G. Fabjani, C. Tempfer et al. // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2002. – Vol. 9. – P. 313–318.
468. Udoji, M.A. New directions in the treatment of pelvic pain / M.A. Udoji, T.J. Ness // *Pain Manag.* – 2013. – Vol. 3, N 5. – P. 387–394.
469. Vascular density and distribution of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 (Flk-1) are significantly higher in patients with deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum / D.E. Machado, M.S. Abrão, P.T. Berardo et al. // *Fertil. Steril.* – 2008. – Vol. 90, N 1. – P. 148–155.
470. Vascular endothelial growth factor A polymorphisms and age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis / C. Huang, Y. Xu, X. Li, W. Wang // *Mol. Vis.* – 2013. – Vol. 19. – P. 1211–1222.
471. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and the risk of endometriosis: a systematic review / Y. Jiang, J.Y. Tang, Y. Wu, T.F. Zhao // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2012. – Vol. 47, N 3. – P. 179–184.
472. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms contribute to the risk of endometriosis: an updated systematic review and meta-analysis of 14 case-control studies / Y.Z. Li, L.J. Wang, X. Li et al. // *Genet. Mol. Res.* – 2013. – Vol. 12, N 2. – P. 1035–1044.
473. Vascular endothelial growth factor pathway in endometriosis: genetic variants and plasma biomarkers / A. Vodolazkaia, B.T. Yesilyurt, C.M. Kyama et al. // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 105, N 4. – P. 988–996.
474. Vassiliadis, S. The endometriotic stem cell and known immunological processes as stepping stones for the onset of endometriosis: a novel theory / S. Vassiliadis,

- I. Athanassakis, I.M. Matalliotakis // *New Developments in Endometriosis* / eds. I. Matalliotakis, A. Arici. – USA : CreateSpace, 2011. – Ch. 4. – P. 116–143.
475. Wiegratz, I. Long-cycle treatment with oral contraceptives / I. Wiegratz, H. Kuhl // *Drugs*. – 2004. – Vol. 21. – P. 2447–2462.
476. Zhang, F. Association between TGF- β 1-509C/T polymorphism and endometriosis: a systematic review and meta-analysis / Y. Yang, Y. Wang // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2012. – Vol. 164. – P. 121–126.