

Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Лаптева Н.В., Барабанова О.Э., Векилян О.М.

Отдаленные результаты лечения пациенток с бесплодием и перитонеальной формой эндометриоза с учетом полиморфизма гена системы N-ацетилтрансферазы 2

Российский университет дружбы народов, г. Москва

Dubinskaya E.D., Gasparov A.S., Barabanova O.E., Lapteva N.V., Vekilyan O.M.

Long-term results of infertility treatment in patients with peritoneal endometriosis based on gene polymorphism of N-acetyltransferase 2

Резюме

Известно, что почти у каждой четвертой пациентки эндометриоз сочетается с бесплодием. Несмотря на многочисленные исследования, роль этого заболевания в механизмах снижения фертильности до настоящего времени не установлена. Результаты проведенного исследования показали, что полиморфизм системы генов детоксикации (NAT2), определяет фенотипические особенности пациенток и влияет на эффективность лечения бесплодия. Доказано, что у забеременевших в результате лечения пациенток частота встречаемости аллельного полиморфизма гена NAT2 (с.341T>C, с.481C>T, с.590G>A и с.803A>G) в 3 раза ниже, чем у незабеременевших. Полученные данные несколько расширяют представления об этиопатогенезе эндометриоза и бесплодия и являются основанием для повышения эффективности методов диагностики, профилактики и лечения.

Ключевые слова: эндометриоз, бесплодие, полиморфизм генов NAT2, отдаленные результаты

Summary

It is known that almost every fourth patient combined with endometriosis infertility. Despite numerous studies, the role of the disease in the mechanisms of fertility decline has not yet been established. Polymorphism of detoxification genes, determine the phenotypic characteristics of patients and affects the efficiency of the treatment of infertility. Found that patients with infertility, peritoneal endometriosis and NAT2 gene mutations have a number of clinical and anamnestic features, and that had become pregnant as a result of treatment, patients frequency of allelic polymorphism NAT2 (s.341T > C, s.481C > T, s.590G > A and s.803A > G) is 3 times lower than nezaberemenevshih. The data obtained are several ideas about expanding the etiopathogenesis of endometriosis and infertility, and will be the basis for improving the efficiency of methods of diagnosis, prevention and treatment of endometriosis and infertility.

Keywords: endometriosis, infertility, genetic polymorphism NAT2, long-term results

Введение

Эндометриоз является сложным и недостаточно изученным патологическим состоянием, встречающимся у 20-40% субфертильных пациенток по сравнению с частотой 5-10% в общей популяции женщин [1,2]. Частота гинекологической заболеваемости в настоящее время, к сожалению, не имеет тенденции к снижению, а частота бесплодных браков в России составляет более 15%. По данным ВОЗ от 2011 года суммарный показатель фертильности в последние годы приближается к критическому показателю 1,3 (Мировая статистика здравоохранения, Всемирная организация здравоохранения, 2011 г.)

Несмотря на то, что в 30-40% случаев эндометриоз сочетается с бесплодием, до настоящего времени все еще нет четкого представления о патогенезе и механизмах влияния этого заболевания на фертильность. В последние годы роль воспаления, ангиогенеза и оксидативного стресса при эндометриозе фундаментально изучается отечественными исследователями [3].

Известно, что степень выраженности эндометриоза влияет на рост фолликулов и ооцитов, качество эмбрионов и наступления беременности при ВРТ [4]. При наличии эндометриоза III-IV стадии по классификации American Fertility Society значительно снижает овариальный резерв [5]. В зарубежных исследованиях под-

тверждены факты наличия полиморфизма генов при эндометриозе [6], поликистозе яичников, миоме матки, раке яичников и шейки матки, преждевременного истощения яичников, привычном невынашивании и преэклампсии [7,8]. Существенным фактом, показывающим специфический полиморфизм при эндометриозе с позиций доказательной медицины, являются нарушения в системе генов второй фазы детоксикации [9].

По литературным данным, наличие определенных генов системы N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2) ассоциировано с распространенными стадиями эндометриоза и экстрагенитальным эндометриозом [10]. Однако исследований, посвященных изучению взаимосвязи наличия полиморфных генов NAT2 при эндометриозе и бесплодии не представлено.

Необходимость улучшения диагностики причин бесплодия при перитонеальной форме эндометриоза, а также оценка клинико-анамнестических особенностей пациенток с этим заболеванием в сопоставлении с точечными мутациями в гене NAT2 послужили *основанием* для проведения этого исследования.

Материалы и методы

В исследование было включено 210 пациенток с бесплодием и перитонеальным эндометриозом, верифицированным при лапароскопии. По результатам генетического обследования пациентки были разделены на 2 группы, в зависимости от наличия или отсутствия точечных мутаций гена NAT2 (с.341T>C, с.481C>T, с.590G>A и с.803A>G). Основную группу составили 187 (89,0%) пациенток, у которых были выявлены мутации в гене NAT2, из них: у 84 (44,9%) пациенток - 1-2 мутации и у 103 (55,1%) - 3 и более. В группу сравнения были включены 23 (11,0%) пациентки, у которых этих мутаций в гене NAT2 выявлено не было. В каждой группе был проведен клинико-статистический анализ состояния соматического и репродуктивного здоровья.

При сборе анамнеза особое внимание уделяли менструальной и репродуктивной функциям пациенток, исходу предшествующих беременностей, а также их осложнений. Оценивали частоту инфекционных заболеваний в детстве, характер течения воспалительного процесса, получали данные о сопутствующей экстрагенитальной патологии и о перенесенных оперативных вмешательствах, травмах, наследственных заболеваниях. Оценивали индекс массы тела (ИМТ) по Bray [11].

Генетическое исследование наличия полиморфизма генов NAT2, проводилось в лаборатории на базе ФБГУ "НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи" Минздрава России. Информированное согласие на использование крови для проведения исследований было получено у всех пациенток.

Материалом для этого исследования служили образцы ДНК выделенной из лейкоцитов периферической крови пациенток.

В качестве консерванта использовали 1 мл 0.5М ЭДТА, рН 8.0.

С целью более углубленного изучения влияния полиморфизма гена NAT2 на эффективность лечения бесплодия на втором этапе исследования в течение 2-24 месяцев проводилось наблюдение и оценка отдаленных результатов. По истечении этого срока 90 пациенток, вошедших в число наблюдаемых, были разделены на 2-е группы: 1 группа - 34 (37,8%) пациентки забеременевшие самостоятельно в течение 2-24 месяцев после оперативного вмешательства; 2 группа - 56 (62,2%) пациенток, у которых не наступила беременность в течение периода наблюдения.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерных программ SPSS 13.0 и Statistica 6.0 для forWindows. Нормальность распределения в группах оценивали по критерию Шапиро-Уилка (W-тест). Корреляцию количественных показателей оценивали посредством анализа с использованием коэффициента ранговой корреляции (r) Spearman, корреляцию дихотомических величин - с использованием коэффициента (φ) Pearson. Были также определены критические значения для полученного коэффициента корреляции с использованием специальных таблиц и построена «ось значимости». При значениях коэффициента менее 0,14 ($p < 0,05$) и более 0,18 ($p < 0,01$) он попадал в «зону значимости».

Результаты работы представлены в виде среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) и ($M \pm m$) (ошибка средней). Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Понятие клинической информативности клинико-анамнестических и лабораторных показателей включало комплекс рассчитываемых с позиций доказательной медицины характеристик - относительного риска (RR), отношения шансов (OR), отношения правдоподобия (LR).

Результаты и обсуждение

Частота встречаемости мутаций генов системы NAT2 среди обследованных пациенток с бесплодием и перитонеальной формой эндометриоза ($n=210$) составила 89%, что в 1,5 выше среднестатистических данных по России по точечным мутациям с.341T>C, с.481C>T, с.590G>A и с.803A>G в популяции [12]. Мутации в аллельном варианте с.857G>A у обследованных больных выявлено не было.

Возраст обследованных женщин варьировал от 23 до 39 лет ($31,2 \pm 0,4$), без достоверных различий между показателями среднего возраста пациенток в группах ($p > 0,05$). В возрасте от 26 до 30 лет были около 1/3 пациенток, имеющих как 1-2, так 3 и более мутаций, тогда как в группе сравнения - около 40%.

Все пациентки обратились в клинику с жалобами на бесплодие, из них 96 (45,7%) больных - с первичным бесплодием, 114 (54,3%) - с вторичным. Средняя длительность бесплодия у пациенток первичным бесплодием составила $3,6 \pm 0,7$ года, с вторичным - $3,2 \pm 1,3$ года и достоверно не отличалась в обеих группах.

Анализ репродуктивного анамнеза показал, что в основную группу были включены 116 (62%) пациенток с первичным бесплодием и 71 (38%) - с вторичным; при

Таблица 1. Распределение различных вариантов точечных замен в гене NAT2 у пациенток в зависимости от эффективности лечения бесплодия (n,%)

Генотипы	Забеременевшие пациентки n=34		Незабеременевшие пациентки n=56		p
	Абс.(n)	Частота (%)	Абс.(n)	Частота (%)	
c.341 T>C					
TT	16	47,1	6	10,7	< 0,05
CT	13	38,2	41	73,2	< 0,05
CC	5	14,7	9	16,1	> 0,05
c.481 C>T					
CC	24	70,6	11	19,6	< 0,05
CT	8	23,5	41	73,2	< 0,05
TT	2	5,9	4	7,2	> 0,05
c.590 G>A					
GG	33	97,1	46	82,1	> 0,05
GA	1	2,9	3	5,4	> 0,05
AA	0	0	7	12,5	< 0,05
c.803 A>G					
AA	18	52,9	5	8,9	< 0,05
AG	10	29,5	35	62,5	< 0,05
GG	6	17,6	16	28,6	> 0,05
c.857 G>A					
GG	23	100	37	100	> 0,05
GA	0	0	0	0	0
AA	0	0	0	0	0

этом у пациенток с 3 и более точечными мутациями в 1,5 раза чаще встречалось первичное бесплодие. В группе сравнения у 11 (47,8%) пациенток бесплодие было первичным и у 12 (52,2%) - вторичным.

Средняя длительность бесплодия у пациенток с первичным бесплодием составила $3,6 \pm 0,2$ года, с вторичным - $3,2 \pm 0,3$ года и достоверно не отличалась в обеих группах.

Изучение структуры гинекологических заболеваний показало, что у обследованных преобладали пролиферативные изменения миометрия (аденомиоз, миома матки), воспалительные заболевания, доброкачественные заболевания шейки матки.

Наиболее распространенным был аденомиоз, который был выявлен у 55% женщин, причем у женщин с точечными мутациями в гене NAT2 почти в 60 % случаев.

У каждой 14-й обследованной выявлены опухоли и опухолевидные образования яичников (достоверного различия по группам не выявлено, $p > 0,05$).

Реже всего встречались патология эндометрия - у 2,4 % женщин ($p > 0,01$). Сочетание миомы матки и аденомиоза отмечено у каждой 4-ой женщины.

Практически каждая 6-я пациентка страдала заболеваниями шейки матки - 34 (16,2%) без достоверных различий в группе.

Среднее значение ИМТ оставалось у обследованных в пределах нормы, хотя показатели в группе сравнения (женщины без мутаций гена NAT2) незначительно превышали усредненное значение. Наиболее высокий ИМТ выявлен в группе сравнения, самый низкий - у женщин с 3 и более точечными мутациями без достоверных различий: $23,5 \pm 0,4$ и $22,7 \pm 0,7$ соответственно.

При анализе соматической патологии хронические заболевания органов дыхания у пациенток с тремя и

более точечными мутациями встречались гораздо чаще ($p < 0,05$), чем у пациенток с 1-2 мутациями, и практически в 4,5 раза превышали аналогичные показатели у обследованных, не имеющих генетических изменений в гене NAT2. При подробном анализе данных обратила на себя внимание достаточно высокая частота перенесенных острых респираторных заболеваний и вирусных инфекций в основной группе обследованных; как в детском, так и в более зрелом возрасте, среди которых были коклюш (17,7%), скарлатина (16,8%), ветряная оспа (38,1%), грипп (77,9%), ангина (50,2%), хронический тонзиллит (46,6%), острые респираторные инфекции (82,0%). Общее количество больных, перенесших инфекционные и воспалительные заболевания, составило 178 человек (95,2%).

Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта ($p < 0,05$) были отмечены у каждой 5-ой женщины основной группы обследованных, что практически в 2,5 чаще, чем в группе сравнения.

Заболевания сердечно-сосудистой системы были диагностированы в среднем с одинаковой частотой без достоверных различий по группам, равно как и заболевания опорно-двигательного аппарата и нервной системы.

Инфекционные, аутоиммунные и аллергические поражения кожи (атопический дерматит, псориаз, фурункулез) выявлены почти у каждой 3-й пациентки с мутациями в гене NAT2, а заболевания мочевыделительной системы - у каждой 5-й, при значительном преобладании их среди обследованных группы сравнения ($p < 0,05$).

Согласно полученным данным, помимо основной жалобы на бесплодие у обследованных на первом этапе пациенток, были выявлены некоторые особенности сопутствующих жалоб (дисменорея, диспареуния, хроническая тазовая боль, овуляторные боли, артралгия, голов-

ные боли, ухудшение общего самочувствия, снижение концентрации, внимания, памяти). Все сопутствующие жалобы были слабо или умеренно выраженными, не влияли на качество жизни и не являлись причиной, по которой пациентка обратилась для проведения лечения. В группе пациенток с наличием мутации гена NAT2 эти жалобы встречались достоверно чаще, по сравнению с группой сравнения, с небольшим преобладанием у женщин с 3-я и более точечными мутациями.

Ухудшение общего самочувствия, головные боли, артралгия, снижение концентрации внимания и памяти в основной группе наблюдались почти в 3,5 раза чаще, тогда как диспареуния и хроническая тазовая боль в 1,5 раза.

По результатам клинико-анамнестического анализа установлено, что в основной группе у 151 (80,7%) пациентки зарегистрировано наличие у ближайших родственников мультифакторных заболеваний. Из них: онкологические заболевания – у 36 (19,2%) пациенток, заболевания органов дыхания – у 20 (10,7%), заболевания сердечно-сосудистой системы – у 77 (41,2%) и сахарный диабет – у 18 (9,6%). Также у ближайших родственников 155 (82,9%) женщин с мутациями зарегистрированы гинекологические заболевания (миома матки, эндометриоз) и у 125 (66,8%) – отягощенный аллергологический анамнез. Следует отметить, что у пациенток с 1-2 точечными мутациями почти в 1,5 раза реже были зарегистрированы у родственников мультифакторные наследственные заболевания, чем у обследованных с 3 и более мутациями, а в группе сравнения – в 4 раза реже, чем в основной группе.

Следует отметить, что у 122 (89,7%) обследованных с мутациями выявлен отягощенный аллергологический анамнез (у 37 (30,3%) – на лекарственные препараты; у 46 (37,7%) – на бытовую химию; у 39 (38%) – на продукты питания). У пациенток группы сравнения аллергоанамнез был отягощен у 2 (8,6%) больных, т.е. почти в 11 раз реже.

В целом, индекс соматического и гинекологического здоровья оказался самым высоким у пациенток группы сравнения: выше в 2,8 раза по сравнению с показателем у женщин с 3 и более мутациями и в 1,9 раз относительно женщин с 1-2 мутациями.

Таким образом, пациентки с бесплодием, перитонеальной формой эндометриоза и мутациями гена NAT2 имеют ряд клинико-анамнестических особенностей: высокая частота хронических заболеваний органов дыхания и мочеполовой системы, инфекционных, аутоиммунных и аллергических поражений кожи; отягощенный онкологический и аллергологический анамнез. Это может быть связано с нарушением метаболизма ксенобиотиков, обусловленным точечными мутациями в гене NAT2 и эндогенной интоксикацией [13]. Количество мутаций ассоциировано с клинико-анамнестическими характеристиками пациенток. С учетом полученных данных можно предположить, что эффективность лечения бесплодия, наличие побочных эффектов гормональной терапии у пациенток с перитонеальной формой эндометриоза будет определяться наличием или отсутствием функционально

полноценных или неполноценных полиморфных генов, кодирующих ферменты метаболизма.

В связи с этим у 90 (42,8%) пациенток проведен анализ отдаленных результатов лечения бесплодия в зависимости от стадии эндометриоза и особенностей полиморфизма гена NAT2.

Сравнение частоты встречаемости точечных мутаций с.341Т>С, с.481С>Т, с.590G>А и с.803А>G в зависимости от стадии эндометриоза достоверных различий не выявило. Следует отметить, что при эндометриозе I-II стадии наличие гетерозиготных вариантов мутаций с.341Т>С, с.481С>Т и с.803А>G достоверно выше, чем гомозиготных, тогда при III-IV стадии они встречались практически в равной мере. При этом точечная мутация с.590G>А по гомозиготному типу при III-IV стадии наоборот достоверно выше, чем по гетерозиготному. Оценка данных о гетеро- и гомозиготных точечных мутациях в зависимости от стадии эндометриоза выявила достоверные различия. При анализе сочетания мутаций обнаружено, что при III-IV стадии эндометриоза достоверно выше частота 3-х и более точечных замен.

Анализ полиморфизма гена NAT2 (таблица 1), показал что в первой группе (забеременевшие) преобладают пациентки, не имеющие мутаций, создающих «медленные» аллельные варианты гена NAT2. В группе незабеременевших пациенток наличие гетерозиготного варианта точечных замен с.341Т>С, с.481С>Т, с.590G>А и с.803А>G составляет 73,2, 73,2, 5,4 и 62,5%, соответственно ($p < 0,05$).

Частота гомозиготного варианта достоверно отличалась только при мутации с.590G>А и составляла 12,5% в группе незабеременевших пациенток, тогда как у забеременевших этой мутации выявлено не было ($p < 0,05$).

По данным литературы у каждой четвертой женщины бесплодие сочетается с эндометриозом [14,15]. Также отмечено, что у пациенток, получавших хирургическое лечение по поводу перитонеальной формы эндометриоза, наступление беременности происходит в 1,5 раза чаще, чем у пациенток после консервативного лечения [16]. В данном исследовании среди всех пациенток с перитонеальной формой эндометриоза и бесплодием у 68 (75,6%) был выявлен полиморфизм гена NAT2: у 15 (22,3%) пациенток – одна точечная замена; у 27 (39,7%) – 2-е точечные замены; у 26 – 3-и и более точечных замен (38,2%). В доступной литературе исследования, посвященные изучению взаимосвязи количества точечных мутаций в гене NAT2 и частотой наступления беременности при гинекологических заболеваниях, не представлены.

В конце 90-х годов прошлого столетия было показано, что недостаточность системы детоксикации, предопределенной генетически, может являться фактором риска развития эндометриоза. Исследователями доказано, что ген глутатин S-трансфераза M1 γ (GST), связанный со второй фазой детоксикации, играет существенную роль в патогенезе данного заболевания [17]. Более современные исследования с использованием реэус-макак доказали роль полиморфизма гена ариламин N- ацетилтрансферазы (NAT-2) в развитии эндометриоза [18].

Доказано, что аллельные варианты гена NAT2 характеризуются различной активностью фермента N-ацетилтрансферазы. В зависимости от этого носителей соответствующих аллельных вариантов подразделяют на «быстрых», «промежуточных» и «медленных» ацетиляторов [17]. Исследуемые точечные мутации приводят к формированию «медленного фенотипа ацетилирования», которые, согласно литературным данным, способствуют снижению уровня фермента N-ацетилтрансферазы, замедляя превращение Ацетил-КоА в ацетоацетил-КоА [20]. При подобных изменениях нарушается метаболизм ксенобиотиков, что повышает уровень эндогенной интоксикации.

В литературе представлены данные о том, что изменения активности ферментов, метаболизирующих ксенобиотики, способствуют повышению риска онкологических заболеваний. Это связано с биоактивацией множества проканцерогенов и нарушением детоксикации внешних онкогенных веществ [21]. Существуют мнения, что при эндометриозе и бесплодии определенную роль играют генетические факторы, система детоксикации и окислительный стресс [22]. Интересными представляются также сведения о том, что при эндометриозе имеют место нарушения метаболизма эстрогенов в эндометрии, что обусловлено дисбалансом I и II фаз детоксикации, приводящие к накоплению свободных радикалов и стимуляции пролиферации эктопического эндометрия [23]. Не исключено, что эти изменения, обусловленные генетическим полиморфизмом генов детоксикации, являются дополнительным маточным фактором бесплодия при эндометриозе.

Взаимосвязь между генетическим полиморфизмом и мужским бесплодием доказана, однако, точные механизмы пока не изучены [24].

Заключение

Таким образом, в проведенном исследовании показано, что особенности полиморфизма гена NAT2 («фенотипа ацетилирования») ассоциированы с эффективностью лечения пациенток с бесплодием и перитонельной формой эндометриоза и влияют на отдаленные результаты. Выявлено, что у забеременевших в результате лечения пациенток с перитонеальной формой эндометриоза

частота встречаемости аллельного полиморфизма гена NAT2 (с.341T>C, с.481C>T, с.590G>A и с.803A>G) в 3 раза ниже, чем у незабеременевших. Больные с гомозиготным вариантом по «дикому» аллелю могут быть отнесены в группу благоприятного прогноза.

Медицинские перспективы «предиктивного генетического тестирования» неоднократно подчеркивались директором международной программы «Геном человека» Фрэнсисом Коллинзом. Известно, что эндометриоз – мультифакториальное заболевание, в патогенез которого вовлечены как локальные, так и интегральные генные сети и сотни генов-различных кандидатов [25].

Проведенное исследование демонстрирует, что изменения на клеточном уровне в виде полиморфизма системы генов детоксикации, определяет фенотипические особенности пациенток и влияет на эффективность лечения бесплодия. Полученные данные несколько расширяют представления об этиопатогенезе эндометриоза и бесплодия и являются основанием для поиска методов воздействия, как минимум, на систему детоксикации макроорганизма, как максимум, в виде молекулярной медицины. Конечной целью будет являться повышение эффективности методов диагностики, профилактики и лечения.■

Дубинская Екатерина Дмитриевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН, г. Москва; Гаспаров Александр Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН, г. Москва; Лаптева Наталья Валериевна, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН, г. Москва; Барабанова Оксана Эфендиевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины, факультет постдипломного образования РУДН, г. Москва; Векилян Оганес Микаэлович, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН, г. Москва; Автор, ответственный за переписку - Дубинская Екатерина Дмитриевна, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8, Медицинский факультет. Телефон: 8-903-117-55-58. E-mail: eka-dubinskaya@yandex.ru

Литература:

1. Бурлев В.А., Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д., Ильясова Н.А. Варианты ангиогенной активности перитонеальной формы эндометриоза для оценки эффективности лечения бесплодия у женщин. Проблемы репродукции. 2008;2: 52-58.
2. Suneeta Senapati, MD and Kurt Barnhart, MD, MSCE. Managing Endometriosis Associated Infertility. ClinObstet Gynecol. 2011;54(4):720-6
3. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Ильясова Н.А., Бурлев А.В. Тазовая и внетазовая брюшина: ангиогенная активность и апоптоз у больных с перитонеальной формой генитального эндометриоза. Проблемы репродукции. 2010;4: 7-15.
4. Смольникова, В.Ю. Экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов в полость матки в лечении бесплодия, обусловленного генитальным эндометриозом (клинические и эмбриологические аспекты): дис. докт. мед. наук. М. 2002
5. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Чинчаладзе А.С. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины. Журн. акушерства и жен. болезней. 2009; 58(2): 65-71.
6. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. Hum Reprod Update 2005; 11: 391- 410
7. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary

- syndrome// *Endocr Rev.* 2005; 26(2): 251-82
8. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N et al. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility// *FertilSteril.* 2008; 90(2):247-57
 9. Kim JG, Kim JY, Jee BC, Suh CS, Kim SH, Choi YM. Association between endometriosis and polymorphisms in endostatin and vascular endothelial growth factor and their serum levels in Korean women. *Fertil Steril* 2007a;89:243-245
 10. Babu KA, Rao KL, Reddy NG et al. N-acetyl transferase 2 polymorphism and advanced stages of endometriosis in South Indian women// *Reprod Biomed Online.* 2004; 9(5):533-40.
 11. Bray, G.A. Definition, measurement, and classification of the syndromes of obesity. *Int J Obes.* 1978;2(2): 99-112.
 12. Sabbagh A., Darlu P., Crouau-Roy B. and Poloni A.S. ArylamineN-Acetyltransferase 2 (NAT2) Genetic Diversity and Traditional Subsistence: A Worldwide Population Survey. *PLoSOne.* 2011; 6(4): e18507.
 13. Dairou J, Petit E, Ragunathan N, Baeza-Squiban A, Marano F, Dupret JM, Rodrigues-Lima F. Arylamine N-acetyltransferase activity in bronchial epithelial cells and its inhibition by cellular oxidants. *ToxicolApplPharmacol.* 2009;236(3):366-71
 14. Carvalho LF, Rossener R, Azeem A, Malvezzi H, Simxes Abro M, Agarwal A. From conception to birth - How endometriosis affects the development of each stage of reproductive life. *Minerva Ginecol.* 2013;65(2):181-98.
 15. Дубинская Е.Д., Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Волков Н.И., Гаспаров А.С. Плотность микрососудов и ангиогенная активность в эутопическом эндометрии у больных с перитонеальной формой эндометриоза. *Проблемы репродукции.* 2004;6:51
 16. Hou Z, Mao YD, Liu JY. Study on the factors associated with clinical pregnancy rate of in-vitro fertilization in endometriosis related infertility. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2013;48(1):6-10.
 17. Baranova H, Canis M, Ivaschenko T et al. Possible involvement of arylamine N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferases M1 and T1 genes in the development of endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 1999;5(7):636-41
 18. Fakis G, Boukouvala S, Kawamura A, Description of a novel polymorphic gene encoding for arylamine N-acetyltransferase in the rhesus macaque (*Macacamulatta*), a model animal for endometriosis. *PharmacogenetGenomics.* 2007; 17(3):181-8
 19. Hein DW, Grant DM, Sim E. Update on consensus N-acetyltransferase gene nomenclature. *Pharmacogenetics.* 2000;10:291-292
 20. Шевченко О.В., Бычков Е.Н., Свистунов А.А., Бородулин В.Б., Саратцев А.В., Лосев О.Э., Киселев А.Р., Посненкова О.М. Влияние полиморфизмов гена NAT2 на метаболизм холестерина у больных артериальной гипертензией. *Фундаментальные исследования.* 2012; 7:219-223
 21. Zgheib NK, Shamseddine AA, Geryess E, et al. Genetic polymorphisms of CYP2E1, GST, and NAT2 enzymes are not associated with risk of breast cancer in a sample of Lebanese women. *Mutat Res.* 2013;747-748:40-7
 22. Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Федорова Т.А., Лаптева Н.В. Роль генетических факторов, системы детоксикации и оксидативного стресса при эндометриозе и бесплодии. *Вестник РАМН.* 2013;8:14-19
 23. Hevir N, Ribic-Pucelj M, Laničnik Rimmer T. Disturbed balance between phase I and II metabolizing enzymes in ovarian endometriosis: a source of excessive hydroxyestrogens and ROS? *Mol Cell Endocrinol.* 2013;10:74-84
 24. Jaiswal D, Sah R, Agrawal NK, Dwivedi US et al. Combined effect of GSTT1 and GSTM1 polymorphisms on human male infertility in north Indian population. *Reprod Sci.* 2012;19(3):312-6
 25. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. 2009; 260-271