

УДК 618.14002:575.174.015.3 – 06:618.177

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ ПРИ БЕСПЛОДИИ, АССОЦИИРОВАННОМ С ЭНДОМЕТРИОЗОМ

²Агаркова Т.А., ¹Кублинский К.С., ¹Меньшикова Н.С., ¹Наследникова И.О.,
¹Евтушенко И.Д., ²Агаркова Л.А., ¹Новицкий В.В.

¹ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации,
Томск, e-mail: ira_naslednikova@mail.ru;

²ФБГУ «НИИАГП СО РАМН», Томск, e-mail: mailto:agarkina@mail.ru

С привлечением современных молекулярно-генетических методов исследования установлено, что распределение аллельных вариантов генов цитокинов среди пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием характеризуется преобладанием генотипов AA полиморфного участка G-308A гена TNFA, TT полиморфизма C-590T гена TGFB, GG полиморфного локуса T-330G гена IL2 и TT полиморфного участка C-590T гена IL4. Относительный риск развития эндометриоз-ассоциированного бесплодия связан с наличием в генотипе женщины AA и GA генотипов полиморфизма G-308A гена TNFA, G аллеля и GG генотипа полиморфного региона T-330G гена IL2, T аллеля и TT генотипа полиморфизма C-590T гена IL4. Установленные изменения соотношения в распределении аллельных вариантов промоторных участков генов цитокинов у обследованных женщин могут обуславливать функциональные нарушения, которые приводят к количественным изменениям протекания защитных реакций (но не к полному генетическому дефекту), что сказывается на развитии эндометриоза и ассоциированного с ним бесплодия.

Ключевые слова: бесплодие, генитальный эндометриоз, полиморфизм генов цитокинов, фактор некроза опухоли-альфа, трансформирующий фактор роста-бета, интерлейкин-2, интерлейкин-4

POLYMORPHISM OF THE CYTOKINES GENES IN ENDOMETRIOSIS ASSOCIATED INFERTILITY

¹Agarkova T.A., ¹Kublinski K.S., ¹Menshikova N.S., ¹Naslednikova I.O.,
¹Evtushenko I.D., ²Agarkova L.A., ¹Novitski V.V.

¹Siberian State Medical University of the Russian Federation Ministry of Healthcare
and Social Development, Tomsk, e-mail: ira_naslednikova@mail.ru;

²Research Institute of obstetrics, gynecology and perinatology Siberian branch of RAS,
Tomsk, e-mail: mailto:agarkina@mail.ru

Using up-to-date molecular-genetic research methods it is specified that allocation of the alleles variants of the cytokines genes in patients with endometriosis associated infertility is characterized by the predominance of the AA genotypes of the G-308A polymorphous part of the TNFA gene, TT polymorphism of the C-590T gene TGFB, GG polymorphous locus T-330G of the IL2 gene and TT polymorphous part C-590T of the IL4 gene. Comparative risk of the endometriosis associated infertility is linked to the G-308A polymorphism of the TNFA gene, G allele and GG genotype of the polymorphous region T-330G of the IL2 gene, T allele and TT genotype of the C-590T genotype of the IL4 gene in females of the AA and GA genotypes. Fixed changes of the ratio in distribution of the allele variants of the promotor parts of the cytokine genes in examined females may result in functional disorders leading to quantitative changes in defensive reaction (however not to full genetic defect), the abovementioned affects endometriosis progression and endometriosis associated infertility.

Keywords: infertility, genital endometriosis, gene polymorphism of cytokines, tumor necrosis factor-alpha, transformiruyushey growth factor-beta, interleukin-2, interleukin-4

Бесплодие является одной из важнейших проблем в гинекологии и относится к тяжелым состояниям, нарушающим социальную и психологическую адаптацию женщины, влияющим на здоровье и качество жизни. Удельный вес женской infertility колеблется в пределах 60–70%. Этиология женского бесплодия весьма разнообразна и мало изучена. Ассоциация эндометриоза с бесплодием отмечается многими исследователями, изучающими данную проблему [1, 2, 7, 8].

По данным отечественных и зарубежных ученых, бесплодие при эндометриозе встречается в 30–60% случаев и является одним из основных симптомов проявле-

ния данной патологии [2, 8]. В то же время в обзорах, обобщающих данные о взаимоотношении бесплодия и эндометриоза за последние годы, так и не был дан ответ на вопрос: имеют ли эти состояния четкую причинно-следственную, патогенетически обусловленную связь между собой?

Несмотря на важность проблемы и большое количество предположений, однозначного и удовлетворительного объяснения увеличения частоты бесплодия у пациенток с эндометриозом до сих пор не существует. Кроме того, частота наступления беременности у женщин с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, после проведения курса лечения не превышает

30–33% [4, 11], что требует углубления исследований и поиска новых стратегий, направленных на повышение эффективности лечения.

В патогенезе генитального эндометриоза важная роль принадлежит нарушениям иммунного гомеостаза, в том числе и генетически обусловленным, предрасполагающим к определенному ответу иммунной системы на формирование эндометриозных гетеротопий, их инвазию и распространение. В последние годы большое внимание уделяется изучению роли цитокинов, контролирующих процессы апоптоза, пролиферации и дифференцировки, в механизмах формирования эндометриозных очагов [3, 5, 6, 9, 10]. Методами молекулярной медицины установлено, что гены цитокинов характеризуются наличием одного или нескольких структурных полиморфизмов, которые оказывают влияние на функциональную активность или уровень экспрессии кодируемых белков [6]. В связи с этим цель настоящего исследования: провести анализ распределения полиморфных вариантов генов иммунорегуляторных цитокинов при бесплодии, ассоциированном с эндометриозом, с целью идентификации молекулярно-генетических маркеров предрасположенности к данной патологии.

Материал и методы исследования

В программу исследования вошли 215 пациенток репродуктивного возраста от 23 до 37 лет (средний возраст $29,2 \pm 2,4$ года), которые были госпитализированы в гинекологическую клинику ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России в 2009–2012 гг. для выполнения лечебно-диагностической и оперативной лапароскопии и гистероскопии. Показанием к оперативному вмешательству явилось бесплодие. Основную группу составили 150 пациенток (70%) с эндометриозом, страдающие бесплодием. Диагноз эндометриоза был поставлен в результате осмотра брюшины и органов малого таза на наличие эндометриозных очагов в ходе эндоскопических методов исследования, с последующим гистологическим подтверждением. Группа сравнения была сформирована из 65 пациенток (30%) с бесплодием различной этиологии, которым была выполнена диагностическая лапароскопия и исключен генитальный эндометриоз. Лапароскопию и гистероскопию выполняли по стандартной методике с использованием аппаратуры фирмы «Karl Storz» (Германия).

У всех женщин было получено добровольное информированное согласие на забор и использование крови для проведения исследований. Кровь для молекулярно-генетических методов исследования получали из кубитальной вены в стандартных условиях у всех пациенток утром в день операции. Стабилизированные образцы крови хранили при -70°C до момента исследования. Выделение ДНК из периферической крови проводили сорбентным методом согласно инструкции, прилагаемой к коммерческому набору «ДНК-сорб-В» («ИнтерЛабСервис», Россия). Ис-

следование полиморфных участков генов цитокинов проводили с использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР). Были исследованы четыре полиморфных варианта: G-308A гена фактора некроза опухолей-альфа (TNFA) и C-509T гена трансформирующего фактора роста-бета (TGFB), T-330G гена интерлейкина (IL)2 и C-590T гена IL4, локализованные в промоторных участках генов и отвечающие за уровень экспрессии соответствующих цитокинов. Амплификацию осуществляли согласно инструкции, прилагаемой к коммерческому набору «АмплиСенс-200-1» («ИнтерЛабСервис», Россия), в пробирках типа «Эплендорф» путём ПЦР, используя структуру праймеров и параметры температурных циклов, описанных в литературе при использовании амплификатора «Терцик МС2» («ДНК-технология», Россия). После проведения ПЦР 8 мкл амплификата разделяли в 2% агарозном геле, содержащем 0,5 мг/мл этидиум бромид, при напряжении 150 В в течение нескольких мин для последующей визуализации в ультрафиолетовом свете, подтверждающей наличие продукта амплификации. В качестве маркера размера ДНК использовали плазмиду pUC19, расщепленную рестриктазой MspI («СибЭнзим», Россия).

Для анализа ассоциации маркеров исследуемых генов с эндометриозом и бесплодием сравнивали частоты аллелей и генотипов в группах женщин, используя критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Об ассоциации разных генотипов и аллелей с заболеванием судили по величине отношения шансов (odds ratio (OR)) с расчетом для него 95% доверительного интервала (CI).

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведенного нами исследования было установлено, что средняя продолжительность бесплодия у пациенток с эндометриозом составила $3,6 \pm 1,1$ лет, которое у 99 пациенток (66%) было первичным, а у 51 женщины (34%) оказалось вторичным. Кроме того, 111 женщин (74%) данной группы предъявляли жалобы на болевой синдром, 111 (74%) – на дисменорею, 57 (38%) – на диспареунию, 54 (36%) – на нарушение менструального цикла по типу мено- и метроррагии.

Наиболее часто, в 86% случаев (у 129 пациенток), во время лапароскопии диагностировались малые формы эндометриоза, в то время как эндометриозные кисты – в 64% (96 пациенток), из них двусторонние в 30% случаев. Частота ретроцервикального эндометриоза не превышала 14% (21 пациенток). У 87 больных (58%) в малом тазу был выявлен спаечный процесс различной степени выраженности. Чаще встречался умеренно выраженный спаечный процесс органов малого таза – I–II степень составила 71,3% (62 пациентки), II степень и IV степень составили соответственно 22,9 и 5,8% случаев.

Соответственно выявленной патологии, пациенткам проводилась лапароскопиче-

ская коррекция, направленная в первую очередь на максимальное удаление всех видимых и пальпируемых очагов эндометриоза и восстановление нормальных отношений органов малого таза – термокаутеризация очагов эндометриоза была выполнена 129 пациенткам (86%), разделение спаек – 90 (60%) и цистэктомия – 96 (64%).

В группе сравнения продолжительность бесплодия составила $2,5 \pm 1,1$ лет. Первичное бесплодие встречалось у 26 женщин (40%), вторичное – у 39 (60%). Основные жалобы, предъявляемые пациентками, распределились следующим образом: на наличие болевого синдрома указывали 13 пациенток (20%), дисменорею – 7 (10,8%), нарушение менструального цикла по типу мено- и метроррагии – 7 (10,8%). Объем оперативного вмешательства для всех пациенток данной группы был одинаков и представлен гистероскопией и диагностической лапароскопией.

Одна из причин развития инфертильности при эндометриозе – дисбаланс в цитокиновой системе. В перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом и бесплодием значительно повышен уровень ингибитора миграции макрофагов, что способствует росту гетеротопий. Кроме того, сами гетеротопии секретируют специфические вещества, стимулирующие макрофагально-макроцитарную систему, в результате чего происходит изменение уровня цитокинов и факторов роста [9, 10, 12].

Функционирование цитокиновой сети при эндометриоз-ассоциированном бесплодии зависит от многих причин, в число которых входят индивидуальные различия в продукции иммунорегуляторных молекул, обусловленные рядом генетических особенностей [5, 6]. Гены цитокинов являются высококонсервативными структурами, в связи с чем мутации внутри экзонов редки и обуславливают изменение функций или вовсе отсутствие экспрессируемого белка. Консервативные мутации не затрагивают аминокислотную последовательность, однако могут влиять на экспрессию белка другими путями: изменяя сплайсинг или стабильность мРНК, влияя на уровень транскрипции исследуемого гена. Наиболее часто встречающиеся аллельные варианты генов цитокинов образуются в результате мутаций интронных областей, напрямую не изменяющих аминокислотную последовательность, но влияющие на продукцию белков [6]. Структурные особенности белковых продуктов полиморфных участков генов цитокинов обуславливают дифференциацию иммунного ответа организма и определяют формирование эндометриозидных гетеротопий, их инвазию и распространение.

TNF- α – один из основных провоспалительных цитокинов. С одной стороны, он играет важную роль в регуляции нормальной дифференцировки, роста и метаболизма разных клеток, а с другой – выступает в роли медиатора патологических иммунорегуляторных процессов при различных заболеваниях человека [5, 6, 9, 10]. Известно, что ген TNFA локализован в кластере генов системы HLA, аллельный полиморфизм которых подробно изучен. Замена в позиции G-308A гена TNFA влияет на изменение транскрипции и продукции TNF- α [6]. В ходе иммуногенетического исследования было выявлено, что среди пациенток с генитальным эндометриозом и бесплодием чаще встречаются носители генотипа AA (40,7%) полиморфного участка G-308A гена TNFA. В группе женщин с бесплодием без эндометриоза достоверно чаще встречался гомозиготный по аллелю G генотип (61,5%). Сравнительная оценка распределения аллелей и генотипов исследуемого гена показала значимое увеличение частоты аллеля A и генотипов AA и GA у пациенток с генитальным эндометриозом и бесплодием ($p = 0,0001$) по сравнению с аналогичным показателем у женщин с бесплодием без данной патологии. Кроме того, была показана положительная ассоциация генотипов AA (OR = 1,61) и GA (OR = 2,31) полиморфизма G-308A гена TNFA с генитальным эндометриозом, ассоциированным с бесплодием, – наличие данных генотипов увеличивает относительный риск развития эндометриоз-ассоциированного бесплодия (табл. 1).

Изучение транскрипционного контроля гена TGF β представляет особенный интерес в связи с тем, что этот цитокин является супрессорным фактором в отношении клеточного иммунного ответа – показано, что TGF- β угнетает пролиферативный ответ T-клеток, ингибирует секрецию супероксидных радикалов и оказывает негативное воздействие на функцию нейтрофилов и макрофагов, вызывая локальную иммуносупрессию [6, 10, 12]. Дальнейшее иммуногенетическое исследование показало, что у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием (48%) и пациенток с инфертильностью без данной патологии (56,9%) чаще встречался гомозиготный по аллелю C генотип полиморфизма C-509T гена TGF β . Обращало на себя внимание отсутствие статистически значимых различий в частотах распределения аллелей и генотипов изученного гена среди обследованных женщин с бесплодием как ассоциированным с эндометриозом, так и без такового (табл. 2).

Таблица 1

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма G-308A гена TNFA (%) среди обследованных женщин

Регистрируемый показатель	Женщины без эндометриоза (n = 65)	Женщины с эндометриозом (n = 150)	χ^2	OR (95 % CI)
GG	0,615	0,320	16,46 $p = 0,0003$	0,29 0,16–0,54
GA	0,169	0,273		1,85 0,88 – 3,87
AA	0,215	0,407		2,50 1,27–4,90
G	0,700	0,457	21,56 $p = 0,0001$	0,36 (0,23–0,56)
A	0,300	0,543		2,78 (1,79–4,30)

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: χ^2 – стандартный критерий Пирсона для сравнения частот генотипов и аллелей генов; OR – критерий отношения шансов, отражающий относительный риск развития заболевания при определенном генотипе по сравнению с женщинами без эндометриоза с 95% доверительным интервалом.

Таблица 2

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма C-509T гена TGFB (%) среди обследованных женщин

Регистрируемый показатель	Женщины без эндометриоза (n = 65)	Женщины с эндометриозом (n = 150)	χ^2	OR (95 % CI)
CC	0,569	0,480	1,58 $p = 0,45$	0,70 (0,39–1,26)
CT	0,200	0,220		1,13 (0,55–2,32)
TT	0,231	0,300		1,43 (0,73–2,80)
C	0,669	0,590	2,40 $p = 0,12$	0,71 (0,46–1,10)
T	0,331	0,410		1,41 (0,91–2,17)

Контроль транскрипции гена IL2 связан с промоторной зоной, где расположены участки связывания энхансеров транскрипции NFAT1, NF- κ B, AP-1, erg-1. Все сайты, находящиеся в области промотора гена, необходимы для полноценной активации в ответ на TCR-зависимую стимуляцию лимфоцита. Установлено, что блокада экспрессии TNFA, являющегося важнейшим звеном сигнального пути регуляции экспрессии гена IL2, в T-лимфоцитах сопровождается снижением активности промотора IL2 и угнетением синтеза цитокина. Полиморфизм T-330G гена IL2 расположен в промоторной области и влияет на уровень продукции кодируемого цитокина [5, 6, 9]. В ходе иммуногенетического исследования было установлено, что у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием (46,7%) и пациенток без данной патологии (53,8%) чаще встречался гомозиготный по аллелю T генотип полиморфизма T-330G

гена IL2. Обращало на себя внимание статистически значимое увеличение частоты генотипа GG полиморфного участка T-330G гена IL2 среди женщин с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом ($\chi^2 = 6,07$; $p = 0,05$), относительно аналогичного показателя у женщин без эндометриоза. Кроме того, была показана положительная ассоциация генотипа GG (OR = 2,10) и аллеля G (OR = 1,62) полиморфного региона T-330G гена IL2 с бесплодием и эндометриозом (табл. 3).

Продукция IL-4 является индуцибельной, для активации транскрипции гена IL4 необходима активация протеинкиназы C и Ca²⁺-кальмодулиновой системы, что в конечном итоге приводит к фосфорилированию белков семейства TNFA и связыванию их с регуляторной областью гена. Установлено, что наличие в промоторном регионе аллельного варианта – 590T определяет более высокий уровень продукции

IL-4 [5, 6, 12]. Исследование характера распределения аллелей и генотипов полиморфизма C-590T промотора гена IL4 показало, что большая часть обследованных женщин являются носителями гомозиготного варианта CC полиморфного участка C-590T гена IL4. Было отмечено также статистически значимое увеличение количества

гомозигот по аллелю T среди пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием ($\chi^2 = 10,17$; $p = 0,006$) по сравнению с женщинами без данной патологии. Выявлена положительная ассоциация бесплодия и эндометриоза с аллелем T (OR = 2,39), а также с генотипом TT (OR = 2,98) полиморфизма C-590T гена IL4 (табл. 4).

Таблица 3

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма T-330G гена IL2 (%) среди обследованных женщин

Регистрируемый показатель	Женщины без эндометриоза (n = 65)	Женщины с эндометриозом (n = 150)	χ^2	OR (95 % CI)
TT	0,538	0,467	6,07 $p = 0,05$	0,75 (0,42–1,34)
TG	0,215	0,127		0,53 (0,25–1,13)
GG	0,246	0,407		2,10 (1,09–4,03)
T	0,646	0,530	4,98 $p = 0,03$	0,62 (0,40–0,94)
G	0,354	0,470		1,62 (1,06–2,48)

Таблица 4

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма C-590T гена IL4 (%) среди обследованных женщин

Регистрируемый показатель	Женщины без эндометриоза (n = 65)	Женщины с эндометриозом (n = 150)	χ^2	OR (95 % CI)
CC	0,615	0,433	10,17 $p = 0,006$	0,48 (0,26–0,87)
CT	0,185	0,140		0,72 (0,33–1,57)
TT	0,200	0,427		2,98 (1,50–5,93)
C	0,708	0,503	15,41 $p = 0,001$	0,42 (0,27–0,65)
T	0,292	0,497		2,39 (1,54–3,71)

Таким образом, распределение аллельных вариантов генов цитокинов среди пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием характеризуется доминированием генотипов AA полиморфного участка G-308A гена TNFA, TT полиморфизма C-509T гена TGFB, GG полиморфного локуса T-330G гена IL2 и TT полиморфного участка C-590T гена IL4. Подверженность бесплодию и связанному с ним эндометриозу ассоциирована с AA и GA генотипами полиморфизма G-308A гена TNFA, G аллелем и GG генотипом полиморфного региона T-330G гена IL2, T аллелем и TT генотипом полиморфизма C-590T гена IL4.

В заключение необходимо отметить, что ключевой функцией иммунной системы яв-

ляется поддержание постоянства антигенной структуры, что подразумевает защиту от генетически модифицированных собственных антигенов, в частности от эндометриодных гетеротопий. Взаимодействие участников иммунного ответа происходит путем обмена универсальными цитокиновыми сигналами. Нарушения в системе цитокинов необратимо влекут за собой невозможность кооперации и координации деятельности иммунной системы, что ведет к пролиферации и инвазии ткани, морфологически и функционально подобной эндометрию, за пределами слизистой оболочки полости матки. Неоспоримым является тот факт, что особенности реагирования организма генетически детерминированы.

Установленные нами изменения соотношения в распределении аллельных вариантов промоторных участков генов цитокинов у обследованных нами женщин могут обуславливать функциональные нарушения, которые приводят к количественным изменениям протекания защитных реакций (но не к полному генетическому дефекту), что сказывается на развитии эндометриоза и ассоциированного с ним бесплодия.

Список литературы

1. Адамьян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. – М.: Медицина. 2006. – 416 с.
2. Герасимов А.М. Причины бесплодия при наружном эндометриозе // Вестник акуш. гин. – 2008. – №1. – С. 31–35.
3. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: диагностика и лечение. – М.: МИА. 2008. – 176 с.
4. Крутова В.А., Галустьян С.А., Белкина Н.В. Комплексное лечение женщин, страдающих бесплодием, ассоциированным с генитальным эндометриозом // Вестник акуш. гин. – 2008. – №2. – С. 46–49.
5. Наследникова И.О., Уразова О.И., Воронкова О.В. и др. Аллельный полиморфизм генов цитокинов при туберкулезе легких // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2009. – Т.148, №8. – С. 137–142.
6. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления // Иммунология. – 2005. – №1. – С. 67–72.
7. Allaire C. Endometriosis and infertility: a review // J. Reprod. Med. – 2006. – Vol. 51, №3. – P. 164–168.
8. Campo S., Campo V., Benagiano G. Infertility and adenomyosis // Obstet. Gynecol. Int. – 2012. – Vol. 78, №12. – P. 956–960.
9. Harada T., Iwabe T., Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis // Fertil. Steril. – 2001. – Vol. 76, №1. – P. 1–10.
10. Iwabe T., Harada T., Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis-associated infertility // Gynec. Obstet. Invest. – 2002. – Vol. 53, №1. – P. 19–25.
11. Senapati S., Barnhart K. Managing endometriosis-associated infertility // Clin. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol.54, №4. – P. 720–726.
12. Stillely J.A., Birt J.A., Sharpe-Timms K.L. Cellular and molecular basis for endometriosis-associated infertility // Cell Tissue Res. – 2012. – Vol. 3, №1. – P. 44–49.

Reference

1. Adamjan L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. Ehdometriozy. M.: Medicina. 2006. 416 p.
2. Gerasimov A. M. Prichiny besplodija pri naruzhnom ehndometrioze // Vestnik akush. gin. 2008. no. 1. pp. 31–35.
3. Ishhenko A.I., Kudrina E.A. Ehdometriozy: diagnostika i lechenie. M.: MIA. 2008. 176 p.
4. Krutova V.A., Galustjan S.A., Belkina N.V. Kompleksnoe lechenie zhenshhin, stradajushhikh besplodiem, associirovannym s genital'nym ehndometrioziem // Vestnik akush. gin. 2008. no. 2. pp. 46–49.
5. Naslednikova I.O., Urazova O.I., Voronkova O.V. i dr. Alle'nyjj polimorfizm genov citokinov pri tuberkuleze legkikh // Bjull. ehksperim. biol. i med. 2009. T. 148, no. 8. pp. 137–142.
6. Simbircev A.S., Gromova A.Ju. Funkcional'nyjj polimorfizm genov reguljatornykh molekul vospaleniija // Immunologija. 2005. no. 1. pp. 67–72.
7. Allaire C. Endometriosis and infertility: a review // J. Reprod. Med. 2006. Vol. 51. no. 3. pp. 164–168.
8. Campo S., Campo V., Benagiano G. Infertility and adenomyosis // Obstet. Gynecol. Int. 2012. Vol. 78, no. 12. pp. 956–960.
9. Harada T., Iwabe T., Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis // Fertil. Steril. 2001. Vol. 76, no. 1. pp. 1–10.
10. Iwabe T., Harada T., Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis-associated infertility // Gynec. Obstet. Invest. 2002. Vol. 53, no. 1. pp. 19–25.
11. Senapati S., Barnhart K. Managing endometriosis-associated infertility // Clin. Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 54, no.4. pp. 720–726.
12. Stillely J.A., Birt J.A., Sharpe-Timms K.L. Cellular and molecular basis for endometriosis-associated infertility // Cell Tissue Res. 2012. Vol.3, no. 1. pp. 44–49.

Рецензенты:

Агафонов В.И., д.м.н., профессор кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск;

Сотникова Л.С., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС патофизиологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск.

Работа поступила в редакцию 03.09.2012.