

УДК 618.146/16-007.61-06:618.17-097

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

²Агаркова Т.А., ¹Кублинский К.С., ¹Наследникова И.О., ¹Евтушенко И.Д.,

²Агаркова Л.А., ¹Новицкий В.В.

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

²ФГБНУ «НИИАГП», Томск, e-mail: agarkina@mail.ru

В ходе исследования было установлено, что распределение аллельных вариантов генов цитокинов среди пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием характеризуется преобладанием генотипов ТТ полиморфизма С511Т гена IL1B, ТТ полиморфизма С-509Т гена TGFB, ТТ полиморфного участка С-590Т гена IL4, СС полиморфизма G-174C гена IL6, АА полиморфного локуса С-592А гена IL10. К факторам риска нарушения репродуктивной функции у женщин с наружным генитальным эндометриозом можно отнести носительство рискованных комбинаций генотипов СС гена IL1B + СС гена IL4 + GG гена IL6 + СС гена IL10 + ТТ гена TGFB; СТ гена IL1B + СС гена IL4 + GG гена IL6 + СА гена IL10 + ТТ гена TGFB; СС гена IL1B + СТ гена IL4 + GG гена IL6 + СС гена IL10 + СС гена TGFB. Выявленные рискованные комбинации генотипов позволят оптимизировать подход к обследованию женщин с бесплодием на этапе первичного обращения с целью определения дальнейшей тактики ведения пациенток в пользу применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: бесплодие, генитальный эндометриоз, полиморфизм генов цитокинов, трансформирующей фактор роста-бета, интерлейкин-1B, интерлейкин-4, интерлейкин-6, интерлейкин-10, рискованные комбинации генотипов

IMMUNOGENETIC RISK FACTORS FOR REPRODUCTIVE DISORDERS AMONG WOMEN WITH EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

²Agarkova T.A., ¹Kublinskiy K.S., ¹Naslednikova I.O., ¹Evtushenko I.D.,

²Agarkova L.A., ¹Novitskiy V.V.

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

²Reseach Institute of obstetrics, gynecology and perinatology, Tomsk, e-mail: agarkina@mail.ru

In the study, it was found that the distribution of allelic variants of cytokine genes among patients with endometriosis-associated infertility is characterized by a predominance of genotype TT polymorphism C511T gene IL1B, TT polymorphism C-509T gene TGFB, TT polymorphism C-590T gene IL4, CC G-174C polymorphism gene IL6, AA polymorphic locus C-592A gene IL10. Risk factors for reproductive disorders in women with external genital endometriosis include carriage risky combination of genotypes CC gene IL1B + CC gene IL4 + GG gene IL6 + CC gene IL10 + TT gene TGFB; CT gene IL1V + CC gene IL4 + GG gene IL6 + Ca gene IL10 + TT gene TGFB; CC gene IL1B + CT gene IL4 + GG gene IL6 + CC gene IL10 + CC gene TGFB. Identified risky combination of genotypes will optimize approach to evaluation of infertile women at the stage of initial application to determine further tactics of patients in favor of the use of IVF.

Keywords: infertility, genital endometriosis, polymorphisms of cytokine genes, transforming growth factor-beta, IL-1B, IL-4, interleukin-6, interleukin-10, the risky combination of genotypes

Распространенность женского бесплодия колеблется в пределах 60–70% [6, 8, 12, 13]. Несмотря на важность проблемы и большое количество предположений, однозначного и удовлетворительного объяснения увеличения частоты бесплодия у пациенток с эндометриозом до сих пор не существует. В патогенезе генитального эндометриоза важная роль принадлежит нарушениям иммунного гомеостаза, в том числе и генетически обусловленным, predisposing к определенному ответу иммунной системы на формирование эндометриозидных гетеротопий, их инвазию и распространение [1, 2, 4, 10, 11, 16].

В связи с этим является актуальным анализ аллельного полиморфизма генов иммунорегуляторных цитокинов при бесплодии, ассоциированном с эндометриозом, а также выявление рискованных комбинаций полиморфных генов цитокинов при эндометриозе и бесплодии, с целью оценки возможного вклада в патогенез заболевания.

Материал и методы исследования

Для достижения поставленной цели исследования и решения задач было обследовано 236 женщин с бесплодием, находившихся на стационарном лечении в гинекологическом отделении ФГБУ НИИ АГП СО РАМН, а также в гинекологической клини-

ке ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, с 2010 по 2012 гг., подписавших информированное согласие на участие в исследовании. В программу исследования были включены женщины только европеоидного происхождения, проживающие на территории г. Томска и Томской области.

На стационарное лечение пациентки поступали на плановую лапароскопию и гистероскопию для уточнения причин бесплодия.

На основании лапароскопической картины и гистологического подтверждения диагноза все обследованные женщины были распределены на две группы: основная группа состояла из 145 пациенток, страдающих бесплодием, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом. Критерии включения в исследование: бесплодие; репродуктивный возраст (21–40 лет); подтвержденный (лапароскопически и гистологически) диагноз наружный генитальный эндометриоз; информированное согласие женщины на участие в исследовании. Контрольная группа состояла из 91 женщины с бесплодием. У них по результатам лапароскопии и гистероскопии наружный генитальный эндометриоз был исключен.

Для исследования полиморфизма генов *IL1B*, *IL2*, *IL4*, *IL6*, *IL10*, *IFNG*, и *TGF β* выделение ДНК из периферической крови проводили согласно инструкции, прилагаемой к набору «ДНК-сорб-В» («ИнтерЛабСервис», Россия). Исследование полиморфных участков генов цитокинов проводили с использованием аллель-специфической амплификации специфических участков генома. Амплификацию осуществляли согласно инструкции, прилагаемой к набору «АмплиСенс-200-1» («ИнтерЛабСервис», Россия), в пробирках типа «Эппендорф» путём полимеразной цепной реакции, используя структуру праймеров и параметры температурных циклов, описанных в литературе с применением амплификатора «Терцик МС2» («ДНК-технология», Россия). Было исследовано семь полиморфных вариантов семи генов цитокинов – *511C/T* гена *IL1B* (rs16944), *T-330G* гена *IL2* (rs2069762), *C-590T* гена *IL-4* (rs2243250), – *174G/C* гена *IL6* (rs1800795), *C-592A* гена *IL10* (rs1800872), + *874A/T* гена *IFNG* (rs2340561), *C-509T* гена *TGF β* (rs1800469).

Для оценки уровня IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ и TGF- β в сыворотке крови использовали твердофазный иммуноферментный («сандвичевый») метод (ELISA). Процедура выполнения иммуноферментного анализа (ИФА) проводилась по инструкции, предлагаемой производителем тест-систем («Протеиновый контур», Россия; «Biosource», США).

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных алгоритмов биометрии с помощью программы Microsoft Excel (2007), стандартного пакета программ SPSS® 17.0 for Windows. Для определения соответствия распределения количественных признаков нормальному закону использовали критерий Шапиро – Уилка. Проверку статистической значимости равенства выборок средних, имеющих ненормальный закон распределения, проверяли с помощью U-критерия Манна – Уитни для двух групп и с помощью критерия Крускала – Уолиса для трех групп. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ и $p < 0,001$. Для анализа качественных независимых данных использовали точный критерий Фишера и χ^2 Пирсона. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на

соответствие равновесию Харди – Вайнберга с помощью точного теста Фишера. Для анализа ассоциации исследуемых генов с эндометриозом сравнивали частоты аллелей и генотипов, используя критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. При численностях генотипов менее пяти использовали точный тест Фишера. В дополнение к этому об ассоциации генотипов (или их комбинаций) с заболеванием судили по величине отношения шансов (OR).

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе настоящего исследования было установлено, что средний возраст всех обследованных женщин составил $30,22 \pm 0,28$ лет, длительность бесплодия у которых колебалась в пределах от 1 года до 11 лет. Среди женщин без эндометриоза чаще встречалось вторичное бесплодие – 52,7% ($p < 0,05$), а у пациенток с эндометриозом статистически значимо чаще наблюдалось первичное бесплодие, частота которого составляла 67,6% ($p < 0,05$). Среди женщин с бесплодием и эндометриозом у 21 (14,5%) был отягощенный семейный анамнез по наличию эндометриоза ($p < 0,05$). Оперативные вмешательства на органах малого таза в анамнезе имели 34 (23%) женщины с бесплодием и эндометриозом и 13 (14,3%) пациенток контрольной группы ($p > 0,05$).

Основными лечебно-диагностическими методами, применяемыми нами для диагностики и хирургической коррекции бесплодия, сочетанного с эндометриозом, были лапароскопия и гистероскопия. По результатам лапароскопии у 60 (41,4%) женщин были зарегистрированы эндометриодные кисты яичников, у 45 (31%) – малые формы эндометриоза, а у 40 (27,6%) женщин – сочетание эндометриодных кист яичников и малых форм эндометриоза ($p < 0,05$). Проводилось иссечение эндометриодных очагов и эндометриодных кист яичников. Интраоперационно всем обследованным женщинам выполнялась хромогидротубация, по результатам которой установлено, что у 43 (47%) пациенток контрольной группы и 92 (63,4%) основной группы маточные трубы были непроходимы ($p < 0,05$).

В ходе лапароскопии у всех обследованных женщин был выявлен спаечный процесс органов малого таза различной степени. В ходе выполнения гистероскопии у обследованных женщин обеих групп патологии выявлено не было, что подтверждалось результатами гистологического исследования эндометрия.

Молекулярно-генетическими методами было установлено, что наличие одного или нескольких структурных полиморфизмов генов цитокинов оказывает влияние на

функциональную активность или уровень экспрессии кодируемых белков [6, 7, 14, 16].

В связи с этим представляется актуальным анализ аллельного полиморфизма генов иммунорегуляторных цитокинов при бесплодии в сочетании с эндометриозом и без него. Проведенный нами анализ позволил установить, что аллель Т полиморфизма С511Т гена *IL1B* являлся фактором

риска развития эндометриоза, ассоциированного с бесплодием. Риск развития заболевания увеличивался почти в 3 раза. При этом аллель С обладал протективным эффектом (рис. 1). Нами получены данные о наибольшем уровне цитокина в группе инфертильных пациенток с бесплодием при наличии гомозиготного генотипа по аллелю Т ($p < 0,05$).

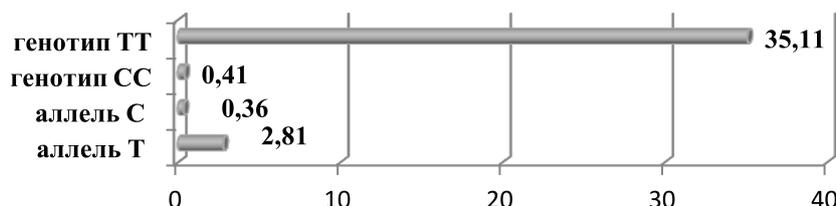


Рис. 1. Показатели относительного риска (OR) развития бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, для носителей аллелей полиморфизма С511Т гена *IL1B*, при $p < 0,05$

При сравнении распределения генотипов в двух группах пациенток было обнаружено, что у женщин с бесплодием и с бесплодием, сочетанным с эндометриозом, характер распределения генотипов полиморфизма Т-330G гена *IL2* значимо не отличался. При анализе полиморфизма С-590Т гена *IL4* нами

были получены следующие результаты. Показана положительная ассоциация генотипа ТТ и аллеля Т с бесплодием, сочетанным с эндометриозом, в то время как генотип СС полиморфизма С-590Т гена *IL4* обеспечивал протекцию в отношении сочетания эндометриоза и бесплодия (рис. 2).

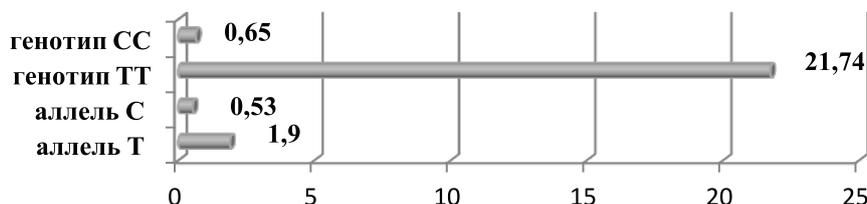


Рис. 2. Показатели относительного риска (OR) развития бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, для носителей аллелей и генотипов полиморфизма гена С-590Т *IL4*, при $p < 0,05$

Также было установлено, что у женщин с бесплодием и эндометриозом, носителей гомозиготного генотипа ТТ полиморфизма С-590Т гена *IL4*, статистически значимо повышена продукция ИЛ-4 ($p < 0,001$). Основным синергистом ИЛ-4 в реализации негативной цитокиновой регуляции провоспалительных функций иммунокомпетентных клеток является ИЛ-10 [1, 9, 13, 14]. Данный цитокин продуцируется Т-регуляторными клетками и Th2-лимфоцитами и подавляет продукцию ИFN- γ Th1-клетками. Кроме того, он тормозит

пролиферативный ответ Т-клеток на антигены и митогены, а также подавляет секрецию активированными моноцитами ИЛ-1 β , TNF- α и ИЛ-6 [3, 2, 6, 15]. В то же время ИЛ-10 стимулирует секрецию Ig В-клетками [6, 11, 13].

В ходе исследования была установлена ассоциация риска развития бесплодия при эндометриозе с генотипом АА и аллелем А полиморфного сайта С-592А гена *IL10*. Также был отмечен протективный эффект гомозиготного генотипа по аллелю С данного полиморфизма (рис. 3).



Рис. 3. Показатели относительного риска (OR) развития бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, для носителей аллелей и генотипов полиморфизма гена С-592А *IL10*, при $p < 0,001$

При анализе ассоциации аллельного полиморфизма генов цитокинов с их уровнем в сыворотке крови было зарегистрировано значимое увеличение концентрации IL-10 у женщин с эндометриозом и бесплодием, обусловленное носительством генотипа AA полиморфизма С-592А гена *IL10* ($p < 0,001$). Таким образом, можно предположить, что носительство мутантного генотипа AA и повышение концентрации IL-10 в периферической крови у инфертильных женщин с эндометриозом взаимосвязано. Антагонистом IL-10 является IFN- γ . Согласно результатам исследования, у больных наружным генитальным эндометриозом было отмечено достоверное повышение содержания интерферона в периферической крови одновременно со снижением способности лимфоидных клеток к секреции гамма-интерферона [5] и, как следствие, редукция концентрации цитокина в перитонеальной жидкости [3, 9, 10, 12, 14]. Однако при анализе распределения генотипов и аллелей полиморфизма генотипа локуса А-874Т гена *IFNG* у инфертильных женщин

без эндометриоза и у женщин с бесплодием и эндометриозом статистически значимых различий нами выявлено не было.

Известно, что продуцируемый клетками иммунной системы IL-6 выступает в качестве ко-фактора при дифференцировке В-лимфоцитов, их созревании и преобразовании в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины. Он может выступать как провоспалительный, так и противовоспалительный цитокин. В промоторной области гена *IL6* находится полиморфный участок G(-174)C, аллель С которого ассоциирован с пониженным уровнем IL-6 в плазме [15].

В ходе проведенного нами исследования было установлено значимое увеличение частоты генотипа CC и аллеля С полиморфизма G-174C гена *IL6* у женщин с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом.

Таким образом, нами было показано, что фактором риска ассоциации бесплодия с эндометриозом являлся аллель С и генотип CC, а защитным эффектом обладал генотип GG локуса G-174C гена *IL6* (рис. 4).

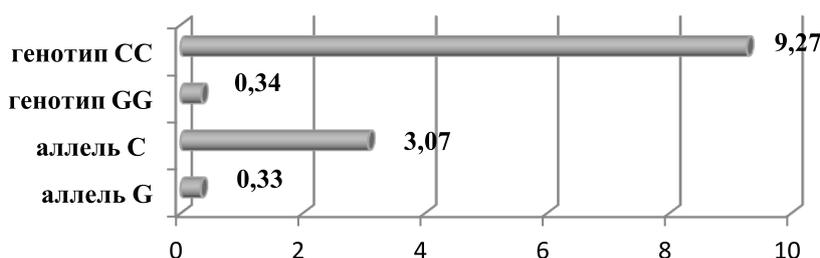


Рис. 4. Показатели относительного риска (OR) развития бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, для носителей аллелей и генотипов полиморфизма гена G-174C гена *IL6*, при $p < 0,001$. Важную роль в развитии иммунного ответа при эндометриозе играет *TGF- β*

Результаты анализа сайта С-509Т гена *TGF β* у женщин с бесплодием и эндометриозом показали преобладание гомозиготного генотипа CC, в то время как самым редким генотипом был TT, аналогичную тенденцию имело распределение частот встречаемости генотипов в группе

пациенток, страдающих бесплодием без эндометриоза.

По полученным нами данным при носительстве аллеля Т риск развития бесплодия, сочетанного с эндометриозом, увеличивается в 1,7 раза, а в случае наличия генотипа TT локуса С-509Т гена *TGF β* в 2,4 раза (рис. 5).

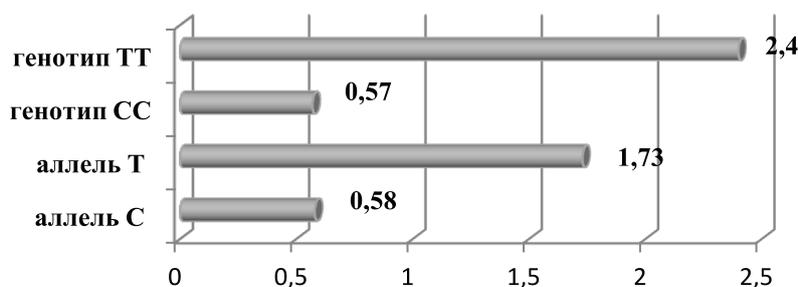


Рис. 5. Показатели относительного риска (OR) развития бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, для носителей аллелей и генотипов полиморфизма гена С-509Т гена *TGF β* , при $p < 0,05$

Отдельные аллельные варианты генов цитокинов малоинформативны для прогнозирования развития эндометриоза и ассоциированного с ним бесплодия, тогда как анализ их комбинаций может дать более полноценный индивидуальный прогноз.

Нами был проведен анализ сочетаний генотипов полиморфизма С511Т гена *IL1B*, полиморфизма С-590Т гена *IL4*, полиморфизма G-174С гена *IL6*, полиморфизма С-592А гена *IL10*, полиморфизма С-509Т гена *TGFB*, в результате которого мы опре-

делили протекторные, предрасполагающие и интактные комбинации к развитию инфертильности, сопровождающейся эндометриозом.

Ввиду того, что статистически значимых различий в распределении генотипов полиморфных вариантов полиморфизма Т-330G гена *IL2* и полиморфизма А-874Т гена *IFNG* у обследованных женщин получено не было, мы не включили в анализ сочетаний полиморфных маркеров данные показатели (таблица).

Рисковые комбинации полиморфных вариантов генов С511Т гена *IL1B*, С-590Т гена *IL4*, G-174С гена *IL6*, С-592А гена *IL10*, С-509Т гена *TGFB* у женщин с бесплодием и эндометриозом

Комбинации генотипов	OR (CI95%)
IL1BCC + IL4CC + IL6GG + IL10CC + TGFBTT	9,931 (1,176 – 83,875)
IL1BCT + IL4CC + IL6GG + IL10CA + TGFBTT	20,854 (4,758 – 91,409)
IL1BCC + IL4CT + IL6GG + IL10CC + TGFBCC	2,281 (2,02 – 2,146)

Примечание. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. p – уровень статистической значимости различий между группами. Статистически значимые различия считали при $p < 0,05$; $\chi^2 = 16,18$; $\chi^2 = 13,1$ соответственно. OR – критерий отношения шансов, отражающий относительный риск развития заболевания при определенном генотипе по сравнению со здоровыми донорами с 95% доверительным интервалом.

Таким образом, бесплодие, ассоциированное с эндометриозом, характеризуется выраженными сдвигами в системе цитокинов, которые приводят к изменениям, предрасполагающим к развитию бесплодия.

Нами определен вклад как отдельных генных полиморфизмов, так и их сочетаний в увеличении рисков развития инфертильности в сочетании с наружным генитальным эндометриозом. К факторам риска нарушения репродуктивной функции у женщин с наружным генитальным эндометриозом можно отнести носительство рисков комбинаций генотипов СС гена *IL1B* + СС гена *IL4* + GG гена *IL6* + СС гена *IL10* + ТТ гена *TGFB*; СТ гена *IL1B* + СС гена *IL4* + GG гена *IL6* + СА гена *IL10* + ТТ гена *TGFB*; СС гена *IL1B* + СТ гена *IL4* + GG гена *IL6* + СС гена *IL10* + СС гена *TGFB*. Выявленные рисков комбинации генотипов позволят оптимизировать подход к обследованию женщин с бесплодием на этапе первичного обращения с целью определения дальнейшей тактики ведения пациенток в пользу применения вспомогательных репродуктивных технологий.

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., Галустян С.А., Белкина Н.В. Комплексное лечение женщины, страдающей бесплодием, ассоциированным с генитальным эндометриозом // Вестник акуш. гин. – 2008. – № 2. – С. 46–49.
 5. Ярмолинская М.И. Иммунокорректирующая терапия наружного генитального эндометриоза: методическое пособие для врачей / М.И. Ярмолинская, С.А. Сельков. – СПб., 2007. – 36 с.
 6. Allaire C. Endometriosis and infertility: a review // J. Reprod. Med. – 2006. – Vol. 51. – № 3. – P. 164–168.
 7. Bulletti, C. Endometriosis and infertility / C. Bulletti // J. Assist. Reprod. Genet. – 2010. – Vol. 27. – P. 441–447.
 8. Bunting, L. Fertility knowledge and beliefs about fertility treatment: findings from the International Fertility Decision-making Study [Electronic resource] / L. Bunting, I. Tsubulsky, J. Boivin // Hum. Reprod. – 2012. – URL: <http://humrep.oxfordjournals.org/content/early/2012/11/25/humrep.des402.long>.
 9. Campo S., Campo V., Benagiano G. Infertility and adenomyosis // Obstet. Gynecol. Int. – 2012. – Vol. 78. – № 12. – P. 956–960.
 10. Endometriosis and Infertility – a consensus statement from ACCEPT (Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence) / J. Koch, K. Rowan, L. Rombauts et al. // Aust. NZ J. Obstet Gynaecol. – 2012. – Vol. 52. – P. 513–522.
 11. Harada T., Iwabe T., Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis // Fertil. Steril. – 2001. – V.76. – № 1. – P. 1–10.
 12. Harris-Glocker, M. Role of female pelvic anatomy in infertility / M. Harris-Glocker, J.F. McLaren // Clin. Anat. – 2013. – Vol. 26. – P. 89–96.

13. Iwabe T., Harada T., Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis-associated infertility // *Gynec. Obstet. Invest.* – 2002. – Vol. 53. – № 1. – P. 19–25.

14. 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.

15. Serum IL-6 level may have role in the pathophysiology of unexplained infertility / B. Demir, S. Guven, E.S. Guven et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2009. – Vol. 62. – P. 261–267.

16. Stilley 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.

References

1. Adamyan L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. *E'ndometriozy. M.: Medicina. 2006. 416 p.*

2. Gerasimov A. M. Prichiny besplodiyi pri naruzhnom e'ndometrioze // *Vestnik akush. gin.* 2008. no. 1. pp. 31–35.

3. Ishhenko A.I., Kudrina E.A. E'ndometriozy: diagnostika i lechenie. M.: MIA. 2008. 176 p.

4. Krutova V.A., Galustyan S.A., Belkina N.V. Kompleksnoe lechenie zhenshhin, stradayushhix besplodiem, associirovannym s genital'nym e'ndometriozyom // *Vestnik akush. gin.* 2008. no. 2. pp. 46–49.

5. Yarmolinskaya, M.I. Immunokorrigiruyushhaya terapiya naruzhnogo genital'nogo e'ndometrioza: metodicheskoe posobie dlya vrachej / M.I. Yarmolinskaya, S.A. Sel'kov. SPb., 2007. 36 p.

6. Allaire C. Endometriosis and infertility: a review // *J. Reprod. Med.* 2006. V.51.no. 3. pp. 164–168.

7. Bulletti, C. Endometriosis and infertility / C. Bulletti // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2010. Vol. 27. pp. 441–447.

8. Bunting, L. Fertility knowledge and beliefs about fertility treatment: findings from the International Fertility Decision-making Study [Electronic resource] / L. Bunting, I. Tsibulsky, J. Boivin // *Hum. Reprod.* 2012. URL: <http://humrep.oxfordjournals.org/content/early/2012/11/25/humrep.des402.long>.

9. Campo S., Campo V., Benagiano G. Infertility and adenomyosis // *Obstet. Gynecol. Int.* 2012. Vol. 78. no. 12. pp. 956–960.

10. Endometriosis and Infertility a consensus statement from ACCEPT (Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence) / J. Koch, K. Rowan, L. Rombauts et al. // *Aust. NZ J. Obstet Gynaecol.* 2012. Vol. 52. pp. 513–522.

11. Harada T., Iwabe T., Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis // *Fertil. Steril.* 2001. Vol. 76. no. 1. pp. 1–10.

12. Harris-Glocker, M. Role of female pelvic anatomy in infertility / M. Harris-Glocker, J.F. McLaren // *Clin. Anat.* 2013. Vol. 26. pp. 89–96.

13. Iwabe T., Harada T., Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis-associated infertility // *Gynec. Obstet. Invest.* 2002. Vol. 53.no. 1. pp. 19–25.

14. 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. pp. 138–145.

15. Serum IL-6 level may have role in the pathophysiology of unexplained infertility / B. Demir, S. Guven, E.S. Guven et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2009. Vol. 62. pp. 261–267.

16. Stilley 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:

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

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

Работа поступила в редакцию 25.12.2014.