

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2016 • Том 10 • № 4



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2016 Vol. 10 No 4

www.gynecology.su

РОЛЬ АРОМАТАЗЫ В РАЗВИТИИ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

Адамян Л.В., Сонова М.М., Логинова О.Н., Арсланян К.Н.

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Резюме

Цель работы – повышение эффективности лечения генитального эндометриоза путем уточнения некоторых аспектов патогенеза эндометриоза. **Задачи исследования** – определение экспрессии ароматазы в эутопическом и эктопическом эндометрии, выявление взаимосвязи полиморфизмов гена ароматазы и генов детоксикации с целью оптимизации лечения больных генитальным эндометриозом. **Материалы и методы.** Определение полиморфных вариантов гена CYP19 проводили методом ПЦР со специфическими олигопраймерами с последующим рестрикционным анализом. **Результаты.** Экспрессия ароматазы при изученных формах эндометриоза положительно коррелирует со стадией заболевания. «Нулевой» вариант гена GSTM ассоциировался с тазовыми болями различной интенсивности, а также рецидивирующими формами заболевания ($\chi^2=8,78, p<0,05$), что имеет важное значение в прогнозе клинического течения заболевания. По гену GSTT1 каких-либо различий в группах, а также связи с клиническими проявлениями эндометриоза получено не было. **Заключение.** Обнаружение положительной экспрессии ароматазы в эктопических очагах, а также в эутопическом эндометрии при аденомиозе (58%) и наружном эндометриозе (80%), ее связи со стадией распространения заболевания и выраженностью болевого синдрома позволяет рассматривать данный фермент как перспективный для диагностики и разработки новых подходов к терапии эндометриоза с применением ингибиторов ароматазы. Исследование сочетанного полиморфизма генов ароматазы CYP19 и детоксикации GSTM можно рекомендовать в качестве прогностического теста для оценки риска развития и прогноза клинического течения эндометриоза.

Ключевые слова

Ароматаза, эндометриоз, ген GSTM1, ген GSTT1, эктопический эндометрий, аденомиоз.

Статья поступила: 14.09.2016 г.; в доработанном виде: 25.10.2016 г.; принята к печати: 12.12.2016 г.

Конфликт интересов

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук МК 6335.2015.7.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Адамян Л.В., Сонова М.М., Логинова О.Н., Арсланян К.Н. Роль ароматазы в развитии генитального эндометриоза. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2016; 4: 39-48.

THE ROLE OF AROMATASE IN THE DEVELOPMENT OF ENDOMETRIOSIS

Adamyan L.V., Sonova M.M., Loginova O.N., Arslanyan K.N.

FSBEI HE A.I. Yevdokimov MSMSU MOH Russia

Summary

The *purpose of work* – improving the efficiency of treating endometriosis by clarifying some aspects of the pathogenesis of endometriosis. *Objectives of the study* – determining the expression of aromatase in atopicescom and ectopic endometrium, to identify the relationship of polymorphisms in the aromatase gene and gems of detoksikatsii to optimize the ingenious treatment of patients with endometriosis. *Materials and methods.* Definition of polymorphic gene variants of CYP19 was assessed by PCR with specific oligoprimers with subsequent restriction analysis. *Results:* the Expression

of aromatase in the studied forms of endometriosis is positively correlated with the stage of disease. The "zero" variant of the gene *GSTM* associated with pelvic pain of varying intensity, as well as recurrent forms of the disease ($\chi^2=$ of 8.78; $p<0.05$), which is important in the prediction of the clinical course of the disease. By gene *GSTT1* any difference in the groups, as well as links with clinical manifestations of endometriosis was obtained. **Conclusion.** Detection of positive expression of aromatase in the ectopic foci, and also in the endometrium atopicescom when adenomyose (58%) and external endometriosis (80%), its relationship with stage distribution of the disease and the severity of pain allows us to consider this enzyme as a promising for the diagnosis and development of new approaches to the treatment of endometriosis with aromatase inhibitors. The study of associated gene polymorphisms of the aromatase *CYP19* and detoxification *GSTM* can be recommended as a prognostic test for assessing the risk of development and prognosis the clinical course of endometriosis.

Key words

Aromatase, endometriosis, gene *GSTM1*, gene *GSTT1*, ectopic endometrium, adenomyosis.

Received: 14.09.2016; **in the revised form:** 25.10.2016; **accepted:** 12.12.2016.

Conflict of interests

The work was supported by the Russian President's grant for state support of young Russian scientists – PhD MK 6335.2015.7.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Adamyant L.V., Sonova M.M., Loginova O.N., Arslanyan K.N. The role of aromatase in the development of endometriosis. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2016; 4: 39-48 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Delegatskaya, 20-1, Moscow, Russia, 127473.

E-mail: poddubnay@yandex.ru (Loginova O.N.).

Введение

Согласно общепризнанному определению, эндометриоз – это гормонозависимое, генетически детерминированное заболевание, развивающееся на фоне нарушения иммунного гомеостаза, сущность которого проявляется разрастанием ткани, находящейся за пределами границ нормальной локализации слизистой оболочки тела матки, но идентичной по структуре и функции с эндометрием [1,2,6,7].

С момента установления факта, что менструальный рефлюкс является практически универсальным феноменом [2,19,21], остается неясным вопрос: почему эктопический эндометрий не во всех случаях проявляет способность к адгезии, инвазии и пролиферации. Рядом ученых [8] установлены факты изменения некоторых из этих процессов как в очагах эктопии, так и в эндометрии. Можно предположить, что это связано с качественными особенностями эндометрия, забрасываемого в брюшную полость. В связи с этим изучение молекулярно-биологических особенностей эутопического и этопического эндометрия является приоритетным. При этом важнейшее место занимает изучение процессов, обеспечивающих выживание эктопических клеток эндометрия. Результаты ряда исследований показали, что очаги эндометриоза

имеют автономный рост и обладают повышенной пролиферативной активностью со сниженным индексом апоптоза, усиленным ангиогенезом [6,7]. О важной роли локальной гипергормонемии для формирования такой «автономности» в репродуктивных органах сообщают и другие исследователи [5,15]. Как предполагается, местная гиперэстрогения может быть связана с ферментом ароматазой цитохрома P450 [15]. Известно, что под действием фермента ароматазы андрогены превращаются в эстрогены. Выявлено, что присутствие ароматазы способствует локальной продукции эстрогенов и приобретению свойств автономности [13]. Обнаружение экспрессии ароматазы в нехарактерном для нее эутопическом эндометрии (скорее всего, по причине генетических нарушений), сопряженной с экспрессией рецепторов эстрогенов, может дополнительно объяснить установленное ранее исследователями состояние локальной гипергормонемии [5] при эндометриозе, когда эктопическая ткань создает «выгодные» условия для собственных трофических потребностей. За счет гиперэстрогении на тканевом уровне такой важный физиологический процесс, как циклический ангиогенез, может стать патологическим. Результаты усиления ангиогенеза подтверждаются наличием гипертрофии

и гиперплазии миометрия при аденомиозе, обусловленных высокой экспрессией ангиогенных факторов роста. Адамян Л.В. и др. [2], изучая свойства и состояние перитонеальной жидкости при ретроцервикальном эндометриозе, установили, что уровень содержания сосудистого эндотелиального фактора роста А (СЭФР-А), сосудистого эндотелиального фактора роста Р-1 (рСЭФР Р-1), рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста Р-2 (рСЭФРр-2) в перитонеальной жидкости достоверно выше, чем у пациенток без эндометриоза. Следовательно, изучение состояния факторов роста и оценка их роли в развитии эндометриоза являются актуальными.

Фермент ароматаза катализирует конверсию андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол. Как было указано выше, ген, который кодирует этот фермент, экспрессируется у человека различными типами тканей и клеток, таких как гранулезные клетки яичников, плацентарный синцитиотрофобласт, клетки жировой ткани и фибробласты кожи, а также мозга. У женщин репродуктивного возраста яичники являются наиболее важным местом биосинтеза эстрогенов, который осуществляется циклически.

Известно, что клетки эндометрия и миометрия содержат самое высокое количество эстрогеновых рецепторов, являясь таким образом главной мишенью для эстрогенов. До недавних пор действие эстрогенов классически рассматривалось только через эндокринные механизмы: другими словами, за счет циркуляции эстрадиола, который секретируется яичниками или образуется из жировой ткани, обеспечивая эстрогенный эффект после доставки к тканям-мишеням с током крови. Среди эстроген-зависимых заболеваний экспрессия ароматазы при эндометриозе имеет большое значение, доказанное многими авторами [9,11,18]. Во-первых, исключительно высокий уровень ароматазы м-РНК был найден на имплантатах внеяичникового эндометриоза. Во вторых, стромальные клетки эндометриоидного происхождения в культуре, инкубированные с ц-АМФ аналогично показали высокий уровень активности ароматазы по сравнению с клетками синцитиотрофобласта [18,20,24]. Эти интересные факты привели к исследованию факторов роста, цитокинов и других субстанций, которые могут индуцировать активность ароматазы через ц-АМФ-зависимые пути патофизиологии эндометриоза. Было выявлено, что простагландин E2 (PG E2) является наиболее потенциальным индуктором активности ароматазы в стромальных эндометриоидных клетках. Эстрогены повышают образование PGE2 путем стимуляции фермента циклооксигеназы-2 (COX) в стромальных клетках в культуре [24,26]. Таким образом, положительная обратная связь на непрерывную локальную продукцию эстрогена и синтез простагландинов способствует развитию пролиферативных и воспалительных проявлений эндометриоза. Ароматаза была выделена в образцах эутопического эндометрия у больных тяжелыми формами эндометриоза при отсутствии ее в

контроле, хотя в намного меньших количествах, чем в имплантатах эндометриоза [26,32]. Это предполагает наличие генетического дефекта у женщин с эндометриозом на основании его выявления в эутопическом эндометрии. Можно полагать, что когда дефективные клетки эндометрия с низким уровнем патологической экспрессии ароматазы достигают тазовой брюшины путем ретроградной менструации, возникает местная воспалительная реакция, которая стимулирует локальную ароматазную активность, то есть образование эстрогенов, индуцированных впрямую и не впрямую с помощью простагландинов и цитокинов [26].

Не следует полагать, что нарушенная экспрессия ароматазы является самым важным молекулярным механизмом в развитии и росте эндометриоза, поскольку существует много других молекулярных механизмов, которые способствуют его развитию – нарушенная экспрессия энзимов-протеиназ, которые ремоделируют ткани или их ингибиторы (матриксные металлопротеиназы (ММР), их ингибиторы), важные цитокины (IL-6, RANTES – регулирующий активацию, экспрессию и секрецию Т-клеток) и факторы роста (эндотелиальный фактор роста (EGF)) – являются одними из них [13,16]. К тому же, дефективная иммунная система, которая не справляется с очищением перитонеума после ретроградной менструации, как предполагается, участвует в развитии эндометриоза [24].

Доказательством важности ароматазной активности в патофизиологии эндометриоза является успешное подавление уровня эстрадиола с аналогами гонадотропин рилизинг гормонов (ГтРГ) или индуцированной хирургической менопаузой. Купирование тазовой боли агонистами ГтРГ обычно успешно в процессе или сразу после лечения, в то же время болевой синдром рецидивирует более, чем в 75% случаев [31]. Одним из причин возобновления боли является присутствие эстрогенов в жировой ткани, коже, имплантатах во время лечения агонистами. Следовательно, блокада ароматазной активности в экстраовариальных местах с ингибитором ароматазы может приводить к ремиссии продолжительное время у определенного количества пациентов.

Недавние публикации показывают, что пациентки с эндометриозом в периоде перименопаузы успешно лечатся комбинацией ингибитора ароматазы с гестагеном. Эти женщины предварительно не отвечали на радикальную хирургию или медикаментозное лечение, которое послужило причиной многократного рецидивирования или персистенции боли в период лечения. После 6 мес. лечения с летрозолом и норэтиндрон ацетатом большая часть из них отмечала облегчение боли и уменьшение лапароскопически выявляемого эндометриоза [22,23,26,27,31]. О повышении результатов ЭКО при тяжелых формах эндометриоза в случае комбинации с аналогами гонадотропин рилизинг гормона (аГРГ) анастрозола на этапе десенситизации гипофиза сообщают К.В. Краснополянская, А.С. Калугина [4]. Таким образом, ароматазе, как

одному из молекулярно-биологических факторов, отводится ключевая роль в обеспечении так называемой локальной гиперэстрогении, которая поддерживая пролиферацию, препятствует нормальным секреторным преобразованиям клеток эндометрия, тем самым создавая условия для их выживания.

Цель исследования – повышение эффективности лечения генитального эндометриоза путем уточнения некоторых аспектов патогенеза эндометриоза.

Задачи исследования:

1. Определить экспрессию ароматазы в эутопическом и эктопическом эндометрии при аденомиозе и эндометриоидных кистах яичников.
2. Определить роль экспрессии ароматазы в эндометрии во взаимосвязи с другими молекулярно-биологическими факторами и ее значение в клиническом течении заболевания.
3. Выявить взаимосвязь полиморфизмов гена ароматазы и генов детоксикации глутатион-S трансфераза (GSTM) и глутатион-M трансфераза (GSTT) у больных эндометриоидными кистами яичников и основными клиническими проявлениями заболевания.
4. На основании полученных данных оптимизировать алгоритм обследования и лечения больных генитальным эндометриозом.

Материалы и методы

В группу больных наружным эндометриозом, которым были проведены генетические исследования, вошли 17 пациенток с обычным вариантом клинического течения с хорошим ответом на медикаментозную терапию, а также 11 пациенток с рецидивирующим течением, с проявлениями побочных эффектов от медикаментозной терапии или ее непереносимостью (см. табл. 1). Данные пациенты находились на стационарном лечении с 2014 по 2015 г. в гинекологических отделениях ГКБ №15 г. Москвы, являющихся

Параметр	Количество (абс.)	Количество (%)
Контроль	16	100%
Родственники пациентов контрольной группы	8	100%
Больные наружным генитальным эндометриозом:	28	100%
рецидивирующая форма	11	36%
нерецидивирующая форма	17	64%

Таблица 1. Характеристика обследуемых групп.

клинической базой кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ (зав. кафедрой – академик РАН Л.В. Адамьян). Контрольную группу составили 16 пациенток без клинических признаков эндометриоза репродуктивного возраста, а также восемь родственниц первой степени родства.

В работе были использованы следующие реактивы, ферменты, биопрепараты: акриламид, ЭДТА, 5% раствор глицерина, протеиназа К (фирма «Sigma» США), ТЕМЕД, додецилсульфат натрия, трис HCL (фирма «Serva», ФРГ), 2-меркаптоэтанол (фирма «Ferah», ФРГ), дезоксинуклеотид-трифосфаты, тритон X100, хлорид магния, сульфат аммония, персульфат аммония, ферменты рестрикции: Tag 1, Kpn1, Hinc11, BamH, Dra1, EcoRV, RsaI (компания «Сибэнзим», Россия), термостабильная ДНК-полимераза *Thermus aquaticus* (НПО «Биотекс», Россия), прибор для амплификации фирмы «ДНК-технология», (Россия), олигонуклеотидные праймеры (НПО «Сибэнзим», Россия).

Исследование полиморфизма гена ароматазы CYP19

Изучены особенности генетического полиморфизма гена ароматазы CYP19 и двух генов фазы детоксикации GSTM1 и GSTT1. Характеристика изученных полиморфных вариантов представлена в таблице 2.

Ген	Полиморфизм
CYP19	(TTTA) _n повтор в интроне 4
GSTM1	Del/del (0/0)
GSTT1	Del/del (0/0)

Таблица 2. Характеристика исследованных генов.

Образцы ДНК получали из лимфоцитов периферической крови, выделение ДНК из ядер лимфоцитов проводили в соответствии с методикой, приведенной в руководстве Самбрук с соавт. с некоторыми модификациями [30].

Определение полиморфных вариантов генов GSTM1 и GSTT1 проводили методом ПЦР со специфическими олигопраймерами, полиморфных вариантов гена CYP19 – методом ПЦР со специфическими олигопраймерами с последующим рестрикционным анализом. Для амплификации использовали программируемый термоциклер фирмы «ДНК-технология».

Смесь для амплификации объемом 25 мкл включала 15 нМ каждого праймера; 67 мМ трис-HCl; pH 8,8; 16,6 мМ сульфата аммония; 6,7 мМ MgCl₂; 7 мкМ ЭДТА; 10 мМ меркаптоэтанол; 170 мкг BSA; 1,0 мМ каждого dNTP и 1U ДНК-полимеразы (производства компании «Бион», Россия).

Для амплификации фрагмента гена GSTM1 использовали праймеры:

GST M1 F: 5' < GAA CTC CCT GAA AAG CTA AAG C > 3';
GST M1 R: 5' < GTT GGG CTC AAA TAT ACG GTG G > 3'.

Для амплификации фрагмента GSTT1 использовали праймеры:

GST T1 F: 5' < TTC CTT ACT GGT CCT CAC ATC TC > 3';
GST T1 R: 5' < TCA CCG GAT CAT GGC CAG CA > 3'.

Для амплификации фрагмента CYP19 использовали праймеры:

CYP19 F: 5' < GGT ACT TAG TTA GCT ACA ATC > 3';
CYP19 R: 5' < GTT ACA GTG AGC CAA GGT CGTGAG > 3'.

Ген	Денатурация	Денатурация	Отжиг	Синтез	Синтез
GSTM1	95 С° – 4 мин.	95 С° – 40 сек.	61 С° – 40 сек.	72 С° – 40 сек.	72 С° – 1 мин.
GSTT1	95 С° – 4 мин.	95 С° – 40 сек.	61 С° – 40 сек.	72 С° – 40 сек.	72 С° – 1 мин.
CYP19	95 С° – 12 мин.	95 С° – 1 мин. 30 сек.	42 С° – 1 мин.	72 С° – 1 мин.	72 С° – 1 мин.

Таблица 3. Условия проведения ПЦР.

При анализе делеций в генах глутатион S-трансфераз гомозиготы и гетерозиготы по нормальному аллелю «+» определяли на электрофореграммах по наличию продуктов амплификации размером 271 (GSTM1) и фрагмента 315 п.н. (GSTT1). Отсутствие соответствующих фрагментов указывало на гомозиготность индивидуума по делеции обоих аллелей. Гетерозиготные особи «0/+» были исключены.

Количество ТТТА-повторов в гене CYP19 определяли на электрофореграммах по наличию продуктов амплификации определенного размера. Размеры ПЦР-продукта, соответствующие определенным повторам, были следующие: (ТТТА)₇ – 169 п.о., (ТТТА)₈ – 173 п.о., (ТТТА)₉ – 177 п.о., (ТТТА)₁₀ – 181 п.о., (ТТТА)₁₁ – 185 п.о., (ТТТА)₁₂ – 189 п.о., (ТТТА)₁₃ – 193 п.о.

Анализ полученных данных производился с помощью стандартных методов математико-статистической обработки с использованием программного обеспечения MS Office Excel (Microsoft, США) и Statistica 6.0 (StatSoft, Inc, США). Для представления итоговых данных использовались методы описательной статистики и доказательной медицины. Количественные показатели представлены в виде средних и стандартных квадратических отклонений, а качественные признаки сгруппированы в таблицы сопряженности. Использовали методику сравнения групп по качественному бинарному признаку хи-квадрат (χ^2 с поправкой Йетса).

Сравнение выборок, не связанных напрямую друг с другом, по количественному признаку проводилось непараметрическим методом – по U-критерию Манна-Уитни. Для сравнения двух зависимых (связанных) групп использовался непараметрический метод – вычисление T-критерия Вилкоксона. Также опреде-

лялся доверительный интервал для средней разности. Для сравнения трех независимых (несвязанных) групп использовался параметрический дисперсионный анализ вариаций (ANOVA).

Результаты

Нами изучены особенности генетического полиморфизма трех генов – гена ароматазы (CYP19) и двух генов детоксикации 2-й фазы – GSTM1 и GSTT1 у 28 пациенток с наружным генитальным эндометриозом (16 условно здоровых женщин и восемь родственниц 1-й степени родства составили контрольную группу).

Результаты исследования гена CYP 19

Для выявления возможной связи полиморфизма гена CYP 19 ((ТТТА)_n повторов в интроне 4) с развитием эндометриоза проведен сравнительный анализ частот генотипов и аллелей изученных генов между выборкой больных с эндометриозом и контролем, а также в группе родственников по материнской линии 1-й степени родства.

При анализе повторов ТТТА в интроне гена CYP 19 нами выявлено шесть различных аллелей изучаемого гена, содержащих 7, 8, 9, 11, 12, 13 повторов. К мажорным аллелям можно отнести (ТТТА)₇, (ТТТА)₈, (ТТТА)₁₁, встречающихся с частотой 46,4%, 14,3%, 32,1% в группе больных с эндометриозом соответственно. В контрольной группе частота этих аллелей составила 48,9%, 14,4%, 30%, а в группе родственников – 25%, 37,5%, 37,5% соответственно. К редким аллелям относятся (ТТТА)₁₀, (ТТТА)₁₂ и (ТТТА)₁₃, встречающиеся с частотой менее 5%. Аллель (ТТТА)₉ не был обнаружен ни в группе больных эндометриозом, ни в группе контроля (см. табл. 4).

Аллели	Эндометриоз		Родственники		Контроль	
	п	%	N	%	п	%
7	26	46,4%	8	25,0%	15	48,9
8	8	14,3%	12	37,5%	4	14,4
9	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0
10	0	0,0%	0	0,0%	1	2,2
11	18	32,1%	12	37,5%	9	30,0
12	2	3,6%	0	0,0%	1	4,4
13	2	3,6%	0	0,0%	0	0,0
Всего	56		32		30	100

Таблица 4. Распределение частот аллелей по гену CYP19 ((ТТТА)_n полиморфизм) в группе больных эндометриозом и в контрольной группе.

Сравнительный анализ частот аллелей гена CYP19 не выявил статистически значимых различий между группой больных эндометриозом, родственниками и контрольной группой ($p > 0,05$) (см. табл. 4).

При анализе частот генотипов изучаемого гена также не выявлено статистически значимых различий между сравниваемыми группами ($p > 0,05$). Результаты представлены в таблице 5.

Частота генотипа $(TTTA)_7 \setminus (TTTA)_7$ в изучаемом гене в группе родственников снижена в 2 раза по сравнению с контрольной группой и группой больных, однако данное различие статистически недостоверно ($p > 0,05$).

Отличий в распределении частот аллелей с различными повторами TTTA, а также в частоте генотипов по стадиям распространения эндометриоза выявлено не было.

Результаты исследования гена GSTM1

Для определения ассоциации полиморфизма гена GSTM1, кодирующего фермент глутатион-S-трансферазу M, важного участника второй фазы детоксикации ксенобиотиков у больных наружным генитальным эндометриозом, было проведено исследование полиморфизма гена GSTM1.

Сравнительный анализ частоты делеции (0/0) гена GSTM1 (см. табл. 6) между сравниваемыми группами не выявил статистически значимых различий ($p > 0,05$). Частота «нулевого» генотипа GSTM1 0/0 и нормального GSTM1+ в группе больных эндометриозом составила соответственно 21,4% и 78,6%, а в контрольной группе и группе родственников – соответственно 40% и 60%, 75% и 25% (см. табл. 6). Отмечалось преобладание «нулевого» генотипа GSTM1 в группе родственников ($p < 0,05$).

Результаты исследования полиморфизма гена GSTT1

Для оценки полноценности главных ферментов детоксикации у этих же пациентов было проведено исследование полиморфизма гена GSTT1, кодирующего глутатионтрансферазу T1, другого представителя этой группы ферментов, который активнее глутатионтрансферазы M1 в несколько раз.

Сравнительный анализ частоты делеции GSTT 0/0 в группе больных эндометриозом и в контрольной группе, а также в группе родственников не выявил статистически значимых различий ($p > 0,05$). Частоты генотипов GSTT 0/0 и GSTT1+ составили в группе больных эндометриозом 21,4% и 78,6%, а в группе

(TTTA) _n полиморфизм	Эндометриоз		Родственники		Контроль	
	n	%	N	%	n	%
7..7	8	28,6%	2	12,5%	4	26,7%
7..8	2	7,1%	0	0,0%	2	13,3%
7..10	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
7..11	8	28,6%	4	25,0%	4	26,7%
7..12	0	0,0%	0	0,0%	1	6,7%
7..13	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
8..8	0	0,0%	4	25,0%	0	0,0%
8..10	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
8..11	6	21,4%	4	25,0%	2	13,3%
8..12	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
10..11	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
11..11	2	7,1%	2	12,5%	1	6,7%
11..12	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
11..13	2	7,1%	0	0,0%	1	6,7%
всего	28		16		15	100%

Таблица 5. Распределение частот генотипов по гену CYP19 ((TTTA)_n полиморфизм) в группе больных эндометриозом и в контрольной группе.

Генотипы	Контроль		Эндометриоз		Родственники	
	n	%	n	%	n	%
GSTM1 0/0	6	40,0%	6	21,4%	6	75,0%
GSTM1 +	9	60,0%	22	78,6%	2	25,0%
Итого:	15	100,0%	28	100%	8	100%

Таблица 6. Распределение частот генотипов гена GSTM1 в группе больных эндометриозом и в контрольной группе.

контроля и родственников соответственно 20% и 80%, 25% и 75% (см. табл. 7).

Главным методом консервативного лечения эндометриоза является гормонотерапия. Действия всех средств гормональной терапии опосредованы через метаболизм стероидов, в процессе которого образуются свободные радикалы. Глутатионтрансферазы, выполняя антиоксидантную функцию, способствуют удалению этих молекул из клеток и тканей и при их неполноценности, например, «нулевом» генотипе развивается окислительный стресс. Мы провели корреляционный анализ между наиболее неблагоприятными сочетаниями генотипов исследованных генов с некоторыми клиническими проявлениями (см. табл. 8).

Оценка ассоциативной связи сочетаний генов с основными клиническими проявлениями проводилась с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Нулевой вариант гена GSTM0 ассоциировался с интенсивностью болевого синдрома ($\chi^2=4,46$; $p<0,05$) и частотой рецидивирующих форм ($\chi^2=8,78$; $p<0,05$). Наиболее часто генотип CYP19 – (TTTA)₇\(TTTA)₁₁ сочетался с нулевым вариантом гена GSTM0 ($\chi^2=14,8$; $p<0,001$) и при этом сочетании обнаруживалась высокая коррелятивная связь между интенсивностью болевого синдрома ($\chi^2=7,3$; $p<0,05$), рецидивирующим течением ($\chi^2=13,9$; $p<0,001$) и 3-4-й степенью развития заболевания ($\chi^2=5,46$; $p<0,05$).

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о том, что сочетание двух неполноценных генов в геноме является фактором риска развития выраженного болевого синдрома, рецидивирования заболевания, то есть более агрессивного клинического течения наружного генитального эндометриоза.

Результаты проведенного исследования являются попыткой выяснения информативности генетических систем в манифестации эндометриоза. Полученные

результаты не претендуют на исчерпывающую характеристику молекулярно-генетических основ заболевания, однако могут явиться важным шагом к пониманию значимости углубленного изучения генетической природы эндометриоза для выработки стратегии целенаправленной профилактики этой патологии. Важная роль генетического полиморфизма генов системы детоксикации уже установлена для многих онкологических и не онкологических заболеваний [1,3,8,12,15,18]. Основываясь на многочисленных данных литературы об участии экзогенных факторов в развитии эндометриоза, проживание всех обследованных нами пациенток в мегаполисе, а также указаний на различные вредные производственные факторы в 76% случаев, мы решили определить значение некоторых генов «внешней среды» в клинике заболевания. Частота генотипа (TTTA)₇\(TTTA)₇ в изучаемом гене в группе родственников была снижена в два раза по сравнению с контрольной группой и группой больных, однако данное различие статистически недостоверно ($p>0,05$). По частоте аллелей и генотипов с различными повторами TTTA других различий не было выявлено. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в частоте встречаемости в общей группе больных, была выявлена сопряженная связь определенного генотипа (TTTA)₇\(TTTA)₁₁ с «нулевым» вариантом гена GSTM1 ($\chi^2=14,8$; $p<0,001$) при отсутствии такой ассоциации с генотипом GSTT1 ($\chi^2=0,05$; $p=0,08$). При корреляционном анализе распределения выявленных генотипов с основными клиническими проявлениями была установлена статистически значимая связь с болевым синдромом различной интенсивности ($\chi^2=7,3$; $p=0,007$) и с 3-4-й стадией заболевания ($\chi^2=5,46$; $p=0,019$). «Нулевой» вариант гена GSTM ассоциировался с тазовыми болями различной интенсивности, а также рецидивирующими формами заболевания ($\chi^2=8,78$; $p<0,05$), что

Генотипы	Контроль		Эндометриоз		Родственники	
	п	%	п	%	п	%
GSTT1 0/0	3	20,0%	6	21,4%	4	25,0%
GSTT1 +	12	80,0%	22	78,6%	12	75,0%
Итого:	15	100,0%	28	100%	16	100%

Таблица 7. Распределение частот генотипов GSTT1 в группе больных эндометриозом и в контрольной группе.

Параметр	Генотип CYP19 (TTTA) ₇ \(TTTA) ₁₁	GSTM0
GSTM0	14,8 ($p=0,00011$)	
GST T0	0,05 ($p=0,08$)	
Рецидив эндометриоза	13,9 ($p=,00019$)	8,78 ($p=,00304$)
Болевой синдром	7,3 ($p=,00702$)	4,46 ($p=,03479$)
3-4 ст. эндометриоза	5,46 ($p=,01946$)	

Таблица 8. Ассоциация между сочетаниями генов и основными клиническими проявлениями эндометриоза.

имеет важное значение в прогнозе клинического течения заболевания. По гену GSTT1 каких-либо различий в группах, а также связи с клиническими проявлениями эндометриоза получено не было. Однако другими исследователями получены достоверные корреляционные связи этого гена с развитием и тяжелым течением наружного генитального эндометриоза [5,12,16,25].

Исходя из анализа полученных нами результатов и данных литературы, можно сделать вывод об определенной роли полиморфных вариантов исследованных генов ароматазы и генов второй фазы детоксикации ксенобиотиков GSTM и GSTT в генезе эндометриоза. Несмотря на отсутствие достоверных различий между группой пациентов с эндометриозом в контрольной группе и группой родственников в частоте полиморфных генотипов в настоящем исследовании, мы получили статистически значимые корреляционные связи с определенными клиническими проявлениями, что позволяет нам согласиться с исследователями [12,16,25], предполагающими важное значение полиморфизма исследованных генов в патогенезе и клиническом течении эндометриоза. Таким образом, сочетание полиморфизма гена ароматазы и одного из генов глутатион-S-трансфераз GSTM обнаруживает ассоциацию с наружным эндометриозом, особенно с болевым синдромом, более тяжелыми стадиями и рецидивирующими формами заболевания, что имеет важное клиническое значение.

Известно, что в физиологических условиях в эндометрии отсутствует экспрессия ароматазы (АЦР450). По нашим данным, ни в одном образце эндометрия контрольной группы положительной экспрессии не было выявлено. В нашем исследовании экспрессия ароматазы была положительной во всех случаях в эктопическом эндометрии и при аденомиозе, и при наружном эндометриозе. Положительная экспрессия ароматазы в эктопическом эндометрии у пациенток с аденомиозом (I группа) (n=26) составила 57,7% (n=15), соответственно отсутствовала экспрессия ароматазы в эндометрии у 42,3% (n=11), а также в эпителиальных и в стромальных клетках эктопического эндометрия в 80% случаев наружного эндометриоза. Vulun Serdar E. и соавт. [11,12,14] изучили экспрессию ароматазы в эндометриоидной и гиперпластической ткани эндометрия и показали высокий уровень экспрессии ароматазы в обоих случаях.

Нами выявлено, что экспрессия ароматазы при изученных формах эндометриоза положительно коррелирует со стадией заболевания, что имеет важное клиническое значение. Так, при 3-4-й стадии аденомиоза положительная экспрессия была 100%, в то время как при 1-2-й стадии – 38,9%, а в группе с отрицательной экспрессией ароматазы оказались больные только начальных стадий распространения.

На долю пациенток с 3-4-й стадией распространения наружного эндометриоза пришлось 86% из числа больных с положительной экспрессией ароматазы. Эти данные согласуются с результатами Vulun Serdar E. и соавт. [11,14], исследовавшими эктопический эндометрий у женщин с эндометриозом, результаты которого позволили им считать показатель уровня ароматазы как маркер диагностики и «плохого» прогноза клинического течения. Однако необходимо помнить о ее неспецифичности при эндометриозе, поскольку экспрессия ароматазы положительная и при других гиперпластических заболеваниях репродуктивной системы, в т.ч. и при злокачественных [15].

Выводы:

1. Существенным молекулярно-биологическим фактором, обнаруженным в эктопическом эндометрии при эндометриозе, является патологическая экспрессия ароматазы, способной в силу своей биологической активности привести к локальной гиперэстрогении. Выявлена положительная корреляционная связь между уровнями экспрессии ароматазы и стадией заболевания, выраженностью болевого синдрома.
2. Сочетание полиморфных вариантов гена ароматазы (CYP 19) и гена детоксикации GSTM ассоциировано с более тяжелыми стадиями (3-4-я) развития эндометриоза, болевым синдромом и рецидивирующими формами заболевания. По исследованию гена детоксикации GSTT не обнаружено какой-либо ассоциативной связи как с другими изученными генами, так и с основными клиническими проявлениями заболевания.
3. Обнаружение положительной экспрессии ароматазы в эктопических очагах, а также в эктопическом эндометрии при аденомиозе (в 58%) и наружном эндометриозе (80%), ее связи со стадией распространения заболевания и выраженностью болевого синдрома позволяет рассматривать данный фермент как перспективный для диагностики и разработки новых подходов к терапии эндометриоза с применением ингибиторов ароматазы. Высокая ассоциация положительной экспрессии ароматазы с воспалительными заболеваниями женской половой сферы обосновывает необходимость их своевременного выявления и лечения.
4. Исследование сочетанного полиморфизма генов ароматазы CYP19 и детоксикации GSTM можно рекомендовать в качестве прогностического теста для оценки риска развития и прогноза клинического течения эндометриоза.

Литература:

- Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Генитальный эндометриоз: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. Методическое пособие для врачей. М. 2001.
- Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. Издание 2-е. М. 2006; 416 с.
- Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриодная болезнь. СПб. 2002; 452 с.
- Краснопольская К.В., Калугина. А.С. Первый опыт использования ингибитора ароматазы анастрозола в программе ЭКО при лечении бесплодия. Проблемы репродукции. 2001; 6: 24-28.
- Савицкий Г.А., Горбушин С.М. Перитонеальный эндометриоз и бесплодие (клинико-морфологическое исследование). СПб. 2002; 170 с.
- Сидорова И.С., Коган Е.А., Зайратянц О.В. и др. Новый взгляд на природу эндометриоза (аденомиоза). Акушерство и гинекология. 2002; 3: 32-38.
- Стрижак А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты. М. 1995.
- Унанян А.Л., Сидорова И.С., Леваков С.А., Гуриев Т.Д., Игнатъева Н.Н. Новые аспекты патогенетической терапии аденомиоза в сочетании с миомой матки. XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Сборник материалов конгресса. М. 2007; 230-231.
- Abushahin F., Goldman K.N., Barbieri E., Milad M., Rademaker A., Bulun S.E. Aromatase inhibition for refractory endometriosis-related chronic pelvic pain. Fertility and Sterility. 2011; 96 (4): 939-942. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.07.1136>.
- Ailwadi R.K., Jobanputra S., Kataria M. et al. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. Fertil.Steril. 2003; 81: 290-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.09.029>.
- Bulun S.E., Zeitoun K., Takayama K., Noble L., Michael D., Simpson E., Johns A., Putman M., Sasano H. Estrogen production in endometriosis and use of aromatase inhibitors to treat endometriosis. Endocr Relat Cancer. 1999; 6 (2): 293-301. DOI: <https://doi.org/10.1677/erc.0.0060293>.
- Bulun S.E., Zeitoun K.M., Kilic G. Expression of dioxin-related transactivating factors and target genes in human eutopic endometrial and endometriotic tissues. Am J Obstet Gynecol. 2000; 182 (4): 767-75. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(00\)70325-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(00)70325-5).
- Bulun S.E., Yang S., Fang Z., Gurates B., Tamura M., Sebastian S. Estrogen production and metabolism in endometriosis. Ann N Y Acad Sci. 2002; 955: 75-88. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02767.x>.
- Bulun Serdar E., Gonca Imir, Hiroki Utsunomiya, Thung Steven Bilgin Gurates, Mitsutoshi Tamura, Zhihong Lin. Aromatase in endometriosis and uterine leiomyomata. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2005; 95 (1-5): 57-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2005.04.012>.
- Bulun S.E, Lin Z., Zhao H., Lu M., Amin S., Reierstad S., Chen D. Regulation of aromatase expression in breast cancer tissue. N. Y. Acad Sci. 2009; 1155: 121-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.05.038>.
- Bulun S.E. Endometriosis. N. Engl. J. Med. 2009; 360 (3): 268-79. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmra0804690>.
- Cobellis L., Razzi S., Fava A., Severi F.M., Igarashi M., Petraglia F. A danazol-loaded intrauterine device decreases dysmenorrhea, pelvic pain, and dyspareunia associated with endometriosis. Fertility and Sterility. 2004; 82 (1): 239-240. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.11.058>.
- Dodson Michael M., Simpson Evan R. A CRE-like sequence that binds CREB and contributes to cAMP-dependent regulation of the proximal promoter of the human aromatase P450 (CYP19) gene. Molecular and Cellular Endocrinology. 1997; 134 (2): 147 to 156. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0303-7207\(97\)00178-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0303-7207(97)00178-0).
- Halme J., Hammond M.D., Hulka J.F. et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. Obstet. and Gynec. 1984; 64: 151-154. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/8.1.84>.
- Halme J., Becker S., Haskill S. Altered maturation and function peritoneal macrophages: possible role in pathogenesis of endometriosis. Amer. J. Obstet. Gynec. 1987; 156: 783-789. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(87\)90333-4](https://doi.org/10.1016/0002-9378(87)90333-4).
- Halme J., Hammond M.D., Hulka J.F. et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. Obstet. and Gynec. 1984; 64: 151-154. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/8.1.84>.
- Hatem A.H. Potential role of aromatase inhibitors in the treatment of endometriosis. Int J Womens Health. 2014; 6: 671-680. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijwh.2014.03.004>.
- Henzi M.R., Corson S.L., Moghissi K. et al. Administration of nasal nafarelin as compared with oral danazol for endometriosis. N. Engl. J. Med. 1988; 318: 485-9. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejm198802253180805>.
- Hill J.A. Immunology and endometriosis. Fertil.Steril. 1992; 58: 262-4. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)55213-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)55213-3).
- Huang J.C., Dawood M.Y., Wu K.K. Regulation of cyclooxygenase-2-gene in cultured endometrial stromal cells by sex steroids. Am. Soc. Reprod. Med. Meeting. 1996; 5. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(98\)00260-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(98)00260-x).
- Langoi D., Pavone M.E., Gurates B., Chai D., Azlebas A.F., Bulun S.E. Aromatase inhibitor treatment limits progression of peritoneal endometriosis in baboons. Fertility and Sterility. 2012; 99 (3): 656-662.e3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.11.021>.
- Madny E. Efficacy of letrozole in treatment of endometriosis-related pain. Science direct. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mefs.2013.04.007>.
- Noble L.S., Simpson E.R., Johns A. et al. Aromatase expression in endometriosis. J. Clin Endocrinol. Metab. 1996; 81: 174-9.
- Pavone M.E., Bulun S.E. Aromatase inhibitors for the treatment of endometriosis. Fertility and Sterility. 2012; 98 (6): 1370-1379. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.08.053>.
- Sambrook Joseph, Russell David W. Molecular Cloning: A Laboratory Manual. The Quarterly Review of Biology. 2001; 76 (3): 348-349. DOI: <https://doi.org/10.1086/394015>.
- Taylor N.R., Hummelshoj L., Stratton P., Vercellini P. Pain and endometriosis: Etiology, impact, and therapeutics. Middle East Fertility Society Journal. 2012; 17 (4): 221-225. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mefs.2012.09.002>.

References:

- Adamyan L.V., Andreeva E.N. Genital endometriosis: etiopathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment. Methodological manual for doctors [Genital'nyi endometrio: etiopatogenez, klinika, diagnostika, lechenie. Metodicheskoe posobie dlya vrachei (in Russian)]. Moscow. 2001.
- Adamyan L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. Endometriosis. Edition 2-e [Endometriozy. Izdanie 2-e (in Russian)]. Moscow. 2006; 416 s.
- Baskakov V.P., Tsevelev Yu.V., Kira E.F. Endometriod disease [Endometrioidnaya bolezn' (in Russian)]. SPb. 2002; 452 s.
- Krasnopol'skaya K.V., Kalugina. A.S. Problemy reproduktivnoy. 2001; 6: 24-28.
- Savitskii G.A., Gorbushin S.M. Peritoneal endometriosis and infertility (clinical-morphological research) [Peritoneal'nyi endometrio i besplodie (kliniko-morfologicheskoe issledovanie) (in Russian)]. SPb. 2002; 170 s.
- Sidorova I.S., Kogan E.A., Zairatyants O.V. et al. Akusherstvo i ginekologiya. 2002; 3: 32-38.
- Strizhakov A.N., Davydov A.I. Endometriosis. Clinical and theoretical aspects [Endometrioz. Klinicheskoe i teoreticheskoe aspekty (in Russian)]. Moscow. 1995.
- Unanyan A.L., Sidorova I.S., Levakov S.A., Guriev T.D., Ignat'eva N.N. New aspects of the pathogenesis of adenomyosis treatment in combination with uterine myoma. XIV Russian National Congress "Man and medicine". Collection of congress materials [Novye aspekty patogeneticheskoy terapii adenomioza v sochetanii s miomoi matki. XIV Rossiiskii natsional'nyi kongress «Chelovek i lekarstvo». Sbornik materialov kongressa (in Russian)]. Moscow. 2007; 230-231.
- Abushahin F., Goldman K.N., Barbieri E., Milad M., Rademaker A., Bulun S.E. Aromatase inhibition for refractory endometriosis-related chronic pelvic pain. Fertility and Sterility. 2011; 96 (4): 939-942. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.07.1136>.

10. Ailwadi R.K., Jobanputra S., Kataria M. et al. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. *Fertility and Sterility*. 2003; 81: 290-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.09.029>.
11. Bulun S.E., Zeitoun K., Takayama K., Noble L., Michael D., Simpson E., Johns A., Putman M., Sasano H. Estrogen production in endometriosis and use of aromatase inhibitors to treat endometriosis. *Endocr Relat Cancer*. 1999; 6 (2): 293-301. DOI: <https://doi.org/10.1677/erc.0.0060293>.
12. Bulun S.E., Zeitoun K.M., Kilic G. Expression of dioxin-related transactivating factors and target genes in human eutopic endometrial and endometriotic tissues. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182 (4): 767-75. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(00\)70325-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(00)70325-5).
13. Bulun S.E., Yang S., Fang Z., Gurates B., Tamura M., Sebastian S. Estrogen production and metabolism in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002; 955: 75-88. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02767.x>.
14. Bulun Serdar E., Gonca Imir, Hiroki Utsunomiya, Thung Steven Bilgin Gurates, Mitsutoshi Tamura, Zhihong Lin. Aromatase in endometriosis and uterine leiomyomata. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2005; 95 (1-5): 57-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmb.2005.04.012>.
15. Bulun S.E., Lin Z., Zhao H., Lu M., Amin S., Reierstad S., Chen D. Ann. Regulation of aromatase expression in breast cancer tissue. *N. Y. Acad Sci*. 2009; 1155: 121-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.05.038>.
16. Bulun S.E. Endometriosis. *N. Engl. J. Med*. 2009; 360 (3): 268-79. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmra0804690>.
17. Cobellis L., Razzi S., Fava A., Severi F.M., Igarashi M., Petraglia F. A danazol-loaded intrauterine device decreases dysmenorrhea, pelvic pain, and dyspareunia associated with endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2004; 82 (1): 239-240. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.11.058>.
18. Dodson Michael M., Simpson Evan R. A CRE-like sequence that binds CREB and contributes to cAMP-dependent regulation of the proximal promoter of the human aromatase P450 (CYP19) gene. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 1997; 134 (2): 147 to 156. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0303-7207\(97\)00178-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0303-7207(97)00178-0).
19. Halme J., Hammond M.D., Hulka J.F. et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet. and Gynecol*. 1984; 64: 151-154. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/8.1.84>.
20. Halme J., Becker S., Haskill S. Altered maturation and function peritoneal macrophages: possible role in pathogenesis of endometriosis. *Amer. J. Obstet. Gynecol*. 1987; 156: 783-789. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(87\)90333-4](https://doi.org/10.1016/0002-9378(87)90333-4).
21. Halme J., Hammond M.D., Hulka J.F. et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet. and Gynecol*. 1984; 64: 151-154. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/8.1.84>.
22. Hatem A.H. Potential role of aromatase inhibitors in the treatment of endometriosis. *Int J Womens Health*. 2014; 6: 671-680. DOI: 10.2147/IJWH.S34684.
23. Henzl M.R., Corson S.L., Moghissi K. et al. Administration of nasal nafarelin as compared with oral danazol for endometriosis. *N. Engl. J. Med*. 1988; 318: 485-9. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejm198802253180805>.
24. Hill J.A. Immunology and endometriosis. *Fertility and Sterility*. 1992; 58: 262-4. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)55213-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)55213-3).
25. Huang J.C., Dawood M.Y., Wu K.K. Regulation of cyclooxygenase-2-gene in cultured endometrial stromal cells by sex steroids. *Am. Soc. Reprod. Med. Meeting*. 1996; 5. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(98\)00260-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(98)00260-x).
26. Langoi D., Pavone M.E., Gurates B., Chai D., Azleabas A.F., Bulun S.E. Aromatase inhibitor treatment limits progression of peritoneal endometriosis in baboons. *Fertility and Sterility*. 2012; 99 (3): 656-662.e3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.11.021>.
27. Madny E. Efficacy of letrozole in treatment of endometriosis-related pain. *Science direct*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mefs.2013.04.007>.
28. Noble L.S., Simpson E.R., Johns A. et al. Aromatase expression in endometriosis. *J. Clin Endocrinol. Metab*. 1996; 81: 174-9.
29. Pavone M.E., Bulun S.E. Aromatase inhibitors for the treatment of endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2012; 98 (6): 1370-1379. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.08.053>.
30. Sambrook Joseph, Russell David W. Molecular Cloning: A Laboratory Manual. *The Quarterly Review of Biology*. 2001; 76 (3): 348-349. DOI: <https://doi.org/10.1086/394015>.
31. Taylor N.R., Hummelshoj L., Stratton P., Vercellini P. Pain and endometriosis: Etiology, impact, and therapeutics. *Middle East Fertility Society Journal*. 2012; 17 (4): 221-225. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mefs.2012.09.002>

Сведения об авторах:

Адамян Лейла Вагоевна – академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Адрес: ул. Десятская, 20, стр. 1, Москва, Россия, 127473. E-mail: adamyanleila@gmail.com.

Сонова Марина Мусабиевна – д.м.н., профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Адрес: ул. Десятская, 20, стр. 1, Москва, Россия, 127473. E-mail: msonova@mail.ru.

Логинова Ольга Николаевна – к.м.н., ассистент кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Адрес: ул. Десятская, 20, стр. 1, Москва, Россия, 127473. E-mail: poddubnay@yandex.ru.

Арсланян Карине Норайровна – к.м.н., доцент кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Адрес: ул. Десятская, 20, стр. 1, Москва, Россия, 127473. E-mail: karslanyan@mail.ru.

About the authors:

Adamyan Leila Vagoevna – Academician of RAS, MD, PhD, professor, Chief of the Department of reproductive medicine and surgery, Faculty of postgraduate professional education. Moscow State Dental University. Address: ul. Delegatskaya, 20-1, Moscow, Russia, 127473. E-mail: adamyanleila@gmail.com.

Sonova Marina Musabievna – MD, PhD, professor of the Department of reproductive medicine and surgery, Faculty of postgraduate professional education. Moscow State Dental University. Address: ul. Delegatskaya, 20-1, Moscow, Russia, 127473. E-mail: msonova@mail.ru.

Loginova Olga Nikolaevna – MD, PhD, assistant of the Department of reproductive medicine and surgery, Faculty of postgraduate professional education. Moscow State Dental University. Address: ul. Delegatskaya, 20-1, Moscow, Russia, 127473. E-mail: poddubnay@yandex.ru.

Arslanyan Karine Norairovna – MD, PhD, associate professor of the Department of reproductive medicine and surgery, Faculty of postgraduate professional education. Moscow State Dental University. Address: ul. Delegatskaya, 20-1, Moscow, Russia, 127473. E-mail: karslanyan@mail.ru.