

Статья поступила в редакцию 13.11.2018 г.

Артымук Н.В., Червов В.О., Данилова Л.Н., Поленок Е.Г.  
Кемеровский государственный медицинский университет,  
Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой,  
ФГБУН Институт экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН,  
г. Кемерово, Россия

## ПОРОГОВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ АНТИТЕЛ К ЭСТРОГЕНУ, ПРОГЕСТЕРОНУ И БЕНЗО[А]ПИРЕНУ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

**Цель исследования** – определить уровень антител (АТ) Ig классов А и G к эстрадиолу (E2), прогестерону (P) и бензо[а]пирену (Bp) у пациенток с эндометриозом различной степени тяжести и установить их пороговые значения как фактор риска развития наружного генитального эндометриоза (НГЭ).

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование случай-контроль. В исследование включены 200 женщин. I группу составили женщины с НГЭ (n = 100), II группу – пациентки с трубно-перитонеальным бесплодием (n = 100). Всем пациенткам произведено иммунологическое исследование сыворотки крови, определены уровни стероидных гормонов (прогестерон, эстрадиол), антител к ним и бензо[а]пирену. Для выявления пороговых значений уровней АТ был проведен ROC-анализ.

**Результаты.** У женщин с НГЭ выявлены статистически значимо более высокие уровни АТ IgA и IgG ЭС, ПГ и бензо[а]пирену, по сравнению с женщинами II группы. Пороговыми уровнями IgA-БП, IgA-ЭС и IgA-ПГ является > 5 UE, IgG-БП, IgG-ЭС > 9 UE и IgG-ПГ > 8 UE. Уровень IgG-ПГ у пациенток с тяжелыми формами эндометриоза статистически значимо выше, чем при малых формах заболевания. При тяжелых формах имеется тенденция к увеличению других классов антител.

**Заключение.** Пациентки с эндометриозом характеризуются более высоким уровнем IgA и IgG к Bp, E2, P. Установлены их пороговые значения, которые являются факторами риска развития заболевания.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** эндометриоз; ксенобиотики; бензо[а]пирен; эстроген; прогестерон; антитела.

Artymuk N.V., Chervov V.O., Danilova L.N., Polenok E.G.

Kemerovo State Medical University,  
Regional Clinical Perinatal Center named after L.A. Reshetova,  
Institute of Human Ecology, Kemerovo, Russia

### THRESHOLD VALUES OF ANTIBODIES TO ESTROGEN, PROGESTERON AND BENZO[A]PYRENE AS A RISK FACTOR OF THE DEVELOPMENT OF EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

**The purpose of the study** – to determine the level of antibodies (AT) of Ig classes A and G to estradiol (E2), progesterone (P) and benzo[a]pyrene (Bp) in patients with endometriosis of varying severity and establish their threshold values as a risk factor for the development of external genital endometriosis.

**Materials and methods.** A retrospective case – control study was conducted. The study included 200 women. Group I – women with external genital endometriosis (n = 100), Group II – patients with tuboperitoneal infertility (n = 100). All patients underwent an immunological study of blood serum, determined levels of steroid hormones (P, E2), antibodies to them and Bp. To identify the threshold levels of AT, a ROC analysis was performed.

**Results.** In women with external genital endometriosis, significantly higher levels of AT IgA and IgG to E2, P and benzo[a]pyrene were detected, compared with women of group II. The threshold levels of IgA-Bp, IgA-E2 and IgA-P are > 5 UE, IgG-Bp, IgG-E2 > 9 UE and IgG-P > 8 UE. The level of IgG-P in patients with severe forms of endometriosis is statistically significantly higher than in small forms of the disease. In severe forms, there is a tendency to increase other classes of antibodies.

**Conclusion.** Patients with external genital endometriosis are characterized by higher levels of IgA and IgG to Bp, E2, P. Their threshold values, which are risk factors for developing the disease, have been established.

**KEY WORDS:** endometriosis; xenobiotics; benzo[a]pyrene; estrogen; progesterone; antibodies.

Эндометриоз – эстрогензависимое хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся имплантацией и ростом эктопической ткани эндометрия (эндометриальных желез и стромы)

#### Корреспонденцию адресовать:

АРТЫМУК Наталья Владимировна,  
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,  
ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России.  
Тел.: 8 (3842) 39-22-15.  
E-mail: artymuk@gmail.com

вне полости матки [1]. Однако, несмотря на относительно высокую распространенность, которая составляет от 20 % у бессимптомных женщин, до 50 % у женщин с бесплодием и 87 % у женщин с синдромом хронических тазовых болей, как этиология, так и факторы риска этого заболевания остаются в значительной степени неизвестными [2].

По последним данным литературы, существует целый ряд исследований, поддерживающих возможную связь между ксенобиотиками и эндометриозом [3, 4]. Связь между воздействием ксенобиотиков на орга-

низм и развитием наружного генитального эндометриоза (НГЭ) представляется достоверной в связи с множеством биологических действий, обнаруженных у ксенобиотиков, включающих способность изменять синтез половых гормонов, модулировать их рецепторы и действовать как агонисты и/или антагонисты стероидных гормонов [5].

Одними из самых распространенных ксенобиотиков, обладающих гормоноподобным действием, являются полициклические ароматические углеводороды (ПАУ). Они представляют собой большую группу органических соединений с двумя или более конденсированными ароматическими кольцами. Основными источниками этих веществ являются промышленные процессы, связанные со сжиганием нефти и угля (производство кокса, алюминия или переработка каменноугольной смолы), а также сжигание угля и древесины в муниципальном секторе, выхлопные газы различных типов двигателей, особенно дизельных, а также табачный дым. Одним из основных представителей ПАУ является бензо[а]пирен. Кроме того, в семейство ПАУ входят диоксины, полихлорированные бифенилы и фураны [6].

В современной литературе недостаточно информации о роли ксенобиотиков в патогенезе НГЭ, что диктует необходимость проведения комплексных исследований для выявления особенностей воздействия их на организм, как фактора риска развития данного заболевания.

**Цель исследования** — определить уровень антител (АТ) Ig классов А и G к эстрадиолу (E2), прогестерону (P) и бензо[а]пирену (Bp) у пациенток с эндометриозом различной степени тяжести и установить их пороговые значения как фактор риска развития наружного генитального эндометриоза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе гинекологического отделения ГАУЗ КО ОКПЦ им. Л.А. Решетовой и лаборатории иммунохимии ФГБНУ ИЭЧ ФИЦ УУХ СО РАН, г. Кемерово. Утверждено Этическим комитетом ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

Дизайн исследования: ретроспективное, случай-контроль.

В исследование включены 200 женщин. В I группу вошли 100 пациенток с НГЭ, диагноз установлен во время проведения лечебно-диагностической лапароскопии и подтвержден результатами гистологического исследования. Критерии включения в I группу: репродуктивный возраст (18-45 лет); верифициро-

ванный гистологическим исследованием эндометриоз; добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из I группы: возраст моложе 18 и старше 45 лет; экстрагенитальный эндометриоз; психические заболевания; декомпенсация хронических соматических заболеваний; острые инфекционные заболевания или обострение их хронических форм; отказ от участия в исследовании. Согласно классификации R-AFS (1996), I стадию заболевания имели 20 пациенток (20 %), II стадию — 15 (15 %), III стадию — 40 (40 %), IV стадию — 25 (25 %).

II группу (контрольную) составили 100 пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, у которых при проведении оперативного лечения, во время лапароскопии, не было обнаружено очагов НГЭ. Критерии включения во II группу: репродуктивный возраст (18-45 лет); бесплодие трубно-перитонеального генеза; добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из II группы: наличие при лапароскопии очагов наружного генитального эндометриоза; аденомиоз; экстрагенитальный эндометриоз; возраст моложе 18 и старше 45 лет; психические заболевания; декомпенсация хронических соматических заболеваний; острые инфекционные заболевания или обострение их хронических форм; отказ от участия в исследовании. Средний возраст пациенток в I группе составил  $31,6 \pm 4,8$  лет, во II группе —  $31,8 \pm 6,5$  лет ( $p = 0,853$ ). Рост женщин I группы составил  $165,5 \pm 6,6$  см, II группы —  $163,6 \pm 6,3$  см ( $p = 0,04$ ). Масса тела у исследуемых I группы статистически значимо меньше, чем во II группе, и составила соответственно  $59,8 \pm 11,4$  кг и  $66,8 \pm 14,2$  кг ( $p < 0,001$ ), индекс массы тела —  $21,6 \pm 3,5$  кг/м<sup>2</sup> и  $25,0 \pm 5,1$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), соответственно.

Лапароскопия проводилась с использованием эндоскопической техники согласно общепринятой методике. Для оценки тяжести НГЭ была использована пересмотренная классификация американского общества фертильности R-AFS (1996 г). Всем пациенткам проведено иммунологическое исследование сыворотки крови, определены уровни стероидных гормонов (прогестерон, эстрадиол), антител к ним и бензо[а]пирену. Концентрацию ЭС и ПГ определяли с помощью коммерческих наборов «ИммуноФА-Эстрадиол» и «ИммуноФА-Прогестерон». Определение уровней IgA и IgG АТ к E2, P и Bp проводили с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа (ИФА).

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью пакета прикладных программ Stat Soft Statistica 6.1 (лицензионное сог-

### Сведения об авторах:

АРТЫМУК Наталья Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: artymuk@gmail.com

ЧЕРВОВ Виталий Олегович, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: v.chervov@mail.ru

ДАНИЛОВА Лариса Николаевна, зав. гинекологическим отделением, ГАУЗ КО ОКПЦ им. Л.А. Решетовой, г. Кемерово, Россия. E-mail: lar.danilova@mail.ru

ПОЛЕНОК Елена Геннадьевна, канд. фарм. наук, зав. лабораторией иммунохимии, ИЭЧ ФИЦ УУХ СО РАН, г. Кемерово, Россия. E-mail: egronenok@mail.ru

лашение BXXR006D092218FAN11). Для представления качественных признаков использовались абсолютные и относительные показатели (доли, %). При симметричном распределении для описания материала исследования использовались среднее значение (M) и стандартное отклонение (d) признаков, при асимметричном распределении – медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й и 75-й квартили). Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам, имеющим ненормальное распределение, использовался критерий Манна-Уитни при уровне значимости  $p < 0,05$ . Для оценки различий относительных величин использовали критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) при уровне значимости  $p < 0,05$ . В том случае, если число ожидаемого явления было меньше 10 хотя бы в одной ячейке, при анализе четырехпольных таблиц рассчитывали критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой Йейтса. При частотах меньше 5 применялся двусторонний точный критерий Фишера. Для выявления пороговых значений уровней АТ (cut-off) был проведен ROC-анализ и рассчитаны величины АUC, характеризующие прогностическую значимость показателей [7].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ уровней эстрадиола, прогестерона, а так же Ig классов А и G к данным гормонам и бензо[а]пирену. Количественные данные уровней E2 и P, Ig классов А и G к E2, P и химическому канцерогену Bp у женщин с НГЭ и пациенток контрольной группы представлены в таблице 1.

В результате проведенного исследования выявлено, что женщины с НГЭ имеют статистически значимо более высокие уровни АТ Ig класса А к эстрадиолу и бензо[а]пирену, Ig класса G к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену в сравнении с женщинами контрольной группы ( $p < 0,0001$ ). Эта же закономерность прослеживается в уровне Ig класса А к прогестерону ( $p = 0,0009$ ). При анализе гормонального статуса в исследуемых группах (уровни стероидных гормонов) статистически значимых различий выявлено не было.

С помощью ROC-анализа определены критические точки – границы между нормой и патологией по выявленным значениям уровней АТ к E2, P и Bp в исследуемых группах. Рассчитана величина АUC для каждого маркера и риски НГЭ –

**Таблица 1**  
**Уровень E2, P, IgA и IgG к E2, P и Bp в исследуемых группах**

**Table 1**  
**The level of E2, P, IgA and IgG to E2, P and Bp in the studied groups**

Антитела / Гормоны (YE)	I группа (n=100)		II группа (n=100)		p
	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	
IgA-Bp	6,0	3,9-7,5	3,9	2,5-5,5	< 0,0001
IgA-E2	5,1	3,3-7,5	3,4	2,6-4,9	< 0,0001
IgA-P	4,9	2,8-7,3	3,5	2,1-5,3	0,0009
IgG-Bp	9,8	5,8-14,3	6,1	3,2-8,3	< 0,0001
IgG-E2	9,2	5,8-13,0	6,1	3,9-8,4	< 0,0001
IgG-P	8,3	4,5-12,7	4,7	2,8-6,9	< 0,0001
E2	491,8	274,4-643,8	518,2	277,4-739,2	0,349
P	1,1	0,7-3,9	1,7	0,8-5,3	0,284

отношение шансов (ОШ) при определенных уровнях АТ, превышающих или не достигающих этих критических точек (табл. 2).

Результаты проведенного ROC-анализа показали, что пороговые значения для АТ IgA-Bp, -E2, -P составляют > 5 YE, для АТ IgG-Bp, -E2 > 9 YE, а для IgG-P > 8 YE.

Выявлено, что у женщин I группы достоверно чаще встречаются повышенные уровни АТ IgA к стероидным гормонам и бензо[а]пирену, чем у пациен-

**Таблица 2**  
**Частота встречаемости низких ( $\leq$ ) и высоких ( $>$ ) уровней АТ к Bp, E2 и P у женщин I и II групп**

**Table 2**  
**Frequency of low ( $\leq$ ) and high ( $>$ ) levels of antibodies to Bp, E2 and P in women of groups I and II**

Антитела (YE)	I группа (n = 100)		II группа (n = 100)		$\chi^2$ (p)	ОШ (95%ДИ)	AUC
	n / %	n / %	n / %	n / %			
IgA-Bp $\leq$ 5	41 / 41,0	68 / 68,0	13,6 (0,0002)	0,3 (0,2-0,6)	0,72		
IgA-Bp > 5	59 / 59,0	32 / 32,0	3,1 (1,7-5,5)				
IgA-E2 $\leq$ 5	49 / 49,0	76 / 76,0	14,4 (0,0001)	0,3 (0,2-0,6)	0,68		
IgA-E2 > 5	51 / 51,0	24 / 24,0	3,3 (1,8-6,0)				
IgA-P $\leq$ 5	50 / 50,0	71 / 71,0	8,4 (0,004)	0,4 (0,2-0,7)	0,69		
IgA-P > 5	50 / 50,0	29 / 29,0	2,4 (1,4-4,4)				
IgG-Bp $\leq$ 9	48 / 48,0	84 / 84,0	27,3 (< 0,0001)	0,2 (0,1-0,3)	0,74		
IgG-Bp > 9	52 / 52,0	16 / 16,0	5,7 (2,9-11,0)				
IgG-E2 $\leq$ 9	47 / 47,0	80 / 80,0	22,1 (< 0,0001)	0,2 (0,1-0,4)	0,73		
IgG-E2 > 9	53 / 53,0	20 / 20,0	4,5 (2,4-8,5)				
IgG-P $\leq$ 8	46 / 46,0	87 / 87,0	35,9 (< 0,0001)	0,1 (0,1-0,3)	0,77		
IgG-P > 8	54 / 54,0	13 / 13,0	7,9 (3,9-15,9)				

### Information about authors:

ARTYMUК Natalia Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology N 2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: roddom\_kokb@mail.ru

CHERVOV Vitaliy Olegovich, postgraduate student, the department of obstetrics and gynecology N 2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: v.chervov@mail.ru

DANILOVA Larisa Nikolaevna, head of the department gynecological, Regional Clinical Perinatal Center of L.A. Reshetova, Kemerovo, Russia. E-mail: lar.danilova@mail.ru

POLENOK Elena Gennadjevna, candidate of pharmacy sciences, chief of immunochemistry laboratory, Institute of Human Ecology, Kemerovo, Russia. E-mail: egpolenok@mail.ru

ток контрольной группы. При этом шансы возникновения НГЭ увеличиваются в 2,4-3,3 раза. При анализе антител класса G была обнаружена такая же закономерность. У женщин с НГЭ чаще встречались АТ к БП, ЭС и ПГ выше пороговых значений, чем у женщин группы сравнения. Но при этом шансы развития НГЭ были значительно выше (в 4,5-7,9 раз).

Уровень АТ IgA к E2, ПГ и БП в зависимости от стадии НГЭ (R-AFS) представлен в таблице 3.

Установлена тенденция к увеличению уровня IgA-E2, отсутствие статистически значимых различий уровня АТ IgA к E2, ПГ и БП в зависимости от стадии НГЭ.

Уровень АТ IgG к E2, ПГ и БП в зависимости от стадии НГЭ (R-AFS) представлен в таблице 4.

Установлено статистически значимое увеличение уровня IgG-P у пациенток с III стадией заболевания – 8,9 (5,4-13,4) относительно II стадии – 5,3 (4,1-8,3) ( $p = 0,01$ ) и у пациенток с IV стадией – 10,0 (4,5-12,7) относительно III стадии ( $p = 0,04$ ).

При III и IV стадиях НГЭ зарегистрирована тенденция к наличию более высоких уровней IgG-E2 и IgG-Bp, однако различия не были статистически значимы.

В ранее проведенных исследованиях была выявлена взаимосвязь между повышенным содержанием АТ к эндо- и экзобиотикам, в частности к бензо[а]пирену, и риском возникновения различных патологических состояний со стороны органов женской репродуктивной системы, таких как рак молочной железы, дородовое излитие околоплодных вод при недоношенной беременности, привычное невынашивание, врожденные пороки развития плода [8-10].

Большинство исследований патогенеза эндометриоза в настоящее время сосредоточены на изучении роли фталата и его метаболитов [3, 11]. А среди ПАУ – на диоксине и диоксиноподобных ПХБ [12-14]. Исследование случай-контроль, проведенное в Италии, показало положительную связь между диоксиноподобными ПХБ и повышенным риском эндометриоза [13]. Кроме того, исследование Martinez-Zamoga M.A. et al. [14] показало, что общая эквивалентность и концентрация диоксинов и ПХБ были выше у пациентов с глубоким инфильтративным эндометриозом, по сравнению с контрольной группой женщин без эндометриоза.

Изучение взаимосвязи между бензо[а]пиреном и риском развития НГЭ, в том числе определение иммунологических особенностей влияния эндо- и экзобиотиков, нами было проведено впервые.

Таким образом, в результате проведенного исследования, у женщин с НГЭ выявлены статистически значимо более высокие уровни АТ IgA и IgG к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену, по сравнению с женщинами контрольной группы. Пороговыми уровнями IgA-E2, IgA-E2 и IgA-P является  $> 5$  УЕ, IgG-

**Таблица 3**  
Уровень АТ IgA к E2, P и Bp в зависимости от стадии НГЭ (R-AFS, 1996)

**Table 3**  
The level of AT IgA to E2, P and Bp, depending on the stage of NEG (R-AFS, 1996)

Стадия НГЭ	IgA-Bp	IgA-E2	IgA-P
	Me (Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> )	Me (Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> )	Me (Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> )
I стадия (n = 20)	6,6 (3,9-7,4)	6,1 (4,2-7,6)	4,8 (3,6-6,3)
II стадия (n = 15)	5,0 (3,4-6,6)	4,1 (2,5-6,6)	3,0 (2,1-5,8)
III стадия (n = 40)	6,0 (3,9-7,9)	4,6 (3,5-7,9)	5,4 (2,6-7,7)
IV стадия (n = 25)	6,4 (4,1-7,7)	5,6 (3,1-7,7)	5,4 (3,3-7,8)
p (1-2)	0,24	0,12	0,08
p (1-3)	0,66	0,49	0,91
p (1-4)	0,82	0,62	0,85
p (2-3)	0,37	0,28	0,13
p (2-4)	0,43	0,29	0,13
p (3-4)	0,92	0,82	0,92

**Таблица 4**  
Уровень АТ IgG к E2, P и Bp в зависимости от стадии НГЭ (R-AFS, 1996)

**Table 4**  
Level of AT IgG to E2, P and Bp depending on the stage of NEG (R-AFS, 1996)

Стадия НГЭ	IgG-Bp	IgG-E2	IgG-P
	Me (Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> )	Me (Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> )	Me (Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> )
I стадия (n = 20)	9,2 (5,8-13,4)	9,0 (5,6-14,9)	7,4 (4,3-11,7)
II стадия (n = 15)	8,0 (5,7-12,3)	8,0 (4,3-9,2)	5,3 (4,1-8,3)
III стадия (n = 40)	10,3 (6,4-15,8)	9,4 (6,8-13,1)	8,9 (5,4-13,4)
IV стадия (n = 25)	10,3 (6,2-14,3)	10,7 (5,2-13,8)	10,0 (4,5-12,7)
p (1-2)	0,71	0,16	0,93
p (1-3)	0,41	0,90	0,47
p (1-4)	0,93	0,95	0,46
p (2-3)	0,18	0,06	<b>0,01</b>
p (2-4)	0,50	0,09	<b>0,04</b>
p (3-4)	0,43	0,83	0,97

Bp, IgG-E2  $> 9$  УЕ и IgG-P  $> 8$  УЕ. Уровень IgG-P у пациенток с тяжелыми формами эндометриоза статистически значимо выше, чем при малых формах заболевания. При тяжелых формах эндометриоза имеется также тенденция к увеличению других классов антител. Полученные данные могут быть положены в основу системы диагностики и прогнозирования развития эндометриоза. Необходимы дальнейшие расширенные исследования в данном направлении.

#### Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Giudice LC. Endometriosis. *New Engl J of Med.* 2010; 362(25): 2389-2398.
- Carpinello OJ, Sundheimer LW, Alford CE, Taylor RN, DeCherney AH. Endometriosis. *Endotext [Internet].* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278996/>

3. Buck Louis GM, Peterson CM, Chen Z, Croughan M, Sundaram R, Stanford J et al. Bisphenol A and phthalates and endometriosis: the Endometriosis: Natural History, Diagnosis and Outcomes Study. *Fertil Steril*. 2013; 100(1): 162-169. e1-2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.026. Epub 2013 Apr 8.
4. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine Reviews*. 2015; 36(6): E1-E150. DOI: 10.1210/er.2015-1010.
5. Smarr MM, Kannan K, Buck Louis GM. Endocrine disrupting chemicals and endometriosis. *Fertil Steril*. 2016; 106(4): 959-966. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.034.
6. Ewa B, Danuta M-S. Polycyclic aromatic hydrocarbons and PAH-related DNA adducts. *J Appl Genetics*. 2017; 58(3): 321-330. DOI: 10.1007/s13353-016-0380-3. Epub 2016 Dec 12.
7. Greiner M, Pfeiffer D, Smith RD. Principles and practical application of the receiver-operating characteristic analysis for diagnostic test. *Prev Vet. Med.* 2000; 45(1-2): 23-41.
8. Krasylnikova KS, Polenok YeG, Anosova TP, Kostyanko MV, Goreyeva YuV, Sutulina IM et al. The characteristics of formation of antibodies to xeno- and endobiotics in women with inherent malformation of fetus. *Clinical laboratory diagnostics*. 2012; (4): 24-25. Russian (Красильникова К.С., Поленок Е.Г., Аносова Т.П., Костянко М.В., Гореева Ю.В., Сутулина И.М. и др. Особенности образования антител к ксено- и эндобиотикам у женщин с врожденными пороками развития плода // Клиническая лабораторная диагностика. 2012. № 4. С. 24-25.)
9. Polenok EG, Anosov MP, Krasilnikova KS, Kostyanko MV, Verzhbitskaya NE, Gurov EA et al. Estimation of antibodies levels to xenoand endobiotics at the patients with breast cancer. *Izvestia RAS SamSC*. 2012; 14(5-2): 440-443. Russian (Поленок Е.Г., Аносов М.П., Красильникова К.С., Костянко М.В., Вержбицкая Н.Е., Гуров Е.А. и др. Антитела к ксено- и эндобиотикам у больных раком молочной железы // Известия Самарского научного центра РАН. 2012. Т. 14, № 5-2. С. 440-443.)
10. Elizarova NN, Artyumuk NV, Polenok EG, Kolesnikova NB, Pavlovskaya DV, Grishkevich EV. Limited meanings of antibodies to estradiol, progesterone and benzo[a]pyrene as a risk factor for premature rupture of membranes in women with preterm pregnancy. *Mother and Child in Kuzbass*. 2016; (4): 23-27. Russian (Елизарова Н.Н, Артымук Н.В., Поленок Е.Г, Колесникова Н.Б., Павловская Д.В., Гришкевич Е.В. Пороговые значения антител к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену как факторы риска преждевременного излития околоплодных вод при недоношенной беременности // Мать и Дитя в Кузбассе. 2016. № 4. С. 23-27.)
11. Urson K, De Roos AJ, Thompson ML, Sathyanarayana S, Scholes D, Barr DB, Holt VL. Organochlorine pesticides and risk of endometriosis: findings from a population-based case-control study. *Environ Health Perspect*. 2013; 121(11-12): 1319-1324. DOI: 10.1289/ehp.1306648. Epub 2013 Nov 5.
12. Wang Y, Yu J, Luo X, Wang X, Li M, Wang L, Li D. Abnormal regulation of chemokine TECK and its receptor CCR9 in the endometriotic milieu is involved in pathogenesis of endometriosis by way of enhancing invasiveness of endometrial stromal cells. *Cell Mol Immunol*. 2010; 7(1): 51-60. DOI: 10.1038/cmi.2009.102.
13. Porpora MG, Medda E, Abballe A, Bolli S, De Angelis I, di Domenico A et al. Endometriosis and organochlorinated environmental pollutants: a case-control study on Italian women of reproductive age. *Environ Health Perspect*. 2009; 117: 1070-1075. DOI: 10.1289/ehp.0800273. Epub 2009 Mar 31.
14. Martinez-Zamora MA, Mattioli L, Parera J, Abad E, Coloma JL, van Babel B et al. Increased levels of dioxin-like substances in adipose tissue in patients with deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod*. 2015; 30(5): 1059-1068. DOI: 10.1093/humrep/dev026. Epub 2015 Mar 4.

\* \* \*