

Данилова Л.Н., Артымук Н.В.
 Кемеровский государственный медицинский университет,
 Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского,
 г. Кемерово, Россия

ФАКТОРЫ РИСКА ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННОГО БЕСПЛОДИЯ И КОМПЬЮТЕРНАЯ ПРОГРАММА ДООПЕРАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭНДОМЕТРИОЗА ПРИ ИНФЕРТИЛЬНОСТИ

Цель исследования – оценить факторы риска эндометриоз-ассоциированного бесплодия и разработать компьютерную программу дооперационной диагностики эндометриоза у инфертильных пациенток.

Материалы и методы. Проведено изучение клиничко-анамнестических и молекулярно-генетических особенностей 150 пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием и 150 пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием. Всем пациенткам, включенным в исследование, проводилось клиническое и генетическое обследование. С применением бинарной логистической регрессии были отобраны наиболее значимые факторы риска и разработана компьютерная программа.

Результаты исследования. Наиболее значимыми факторами в дооперационной диагностике эндометриоза у инфертильных пациенток является наличие синдрома хронических тазовых болей ($\chi^2 = 21,677$, $p < 0,001$), возраст ($\chi^2 = 14,172$, $p < 0,001$) и наличие сопутствующих гинекологических заболеваний ($\chi^2 = 11,185$, $p = 0,001$), проживание в городе ($\chi^2 = 6,788$, $p = 0,009$), наличие диспареурии ($\chi^2 = 6,954$, $p = 0,008$), АМК ($\chi^2 = 3,848$, $p = 0,050$), возраст полового дебюта ($\chi^2 = 4,271$, $p = 0,039$), наличие сальпингэктомии в анамнезе ($\chi^2 = 1,126$, $p = 0,04$). На основании полученных данных с применением логистической регрессии разработана компьютерная программа «Дооперационная диагностика эндометриоза у инфертильных пациенток», обладающая чувствительностью – 81,5 %, специфичностью – 71,4 %, прогностической вероятностью – 91,2 %.

Заключение. Таким образом, результаты проведенного исследования позволили выявить основные факторы риска эндометриоз-ассоциированного бесплодия и разработать компьютерную программу дооперационной диагностики эндометриоза, обладающую высокой прогностической ценностью.

Ключевые слова: эндометриоз; эндометриоз ассоциированное бесплодие; факторы риска; дооперационная диагностика; компьютерная программа

Danilova L.N., Artyumuk N.V.

Kemerovo State Medical University,
 Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia

RISK FACTORS OF ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY AND A COMPUTER PROGRAM FOR PREOPERATIVE DIAGNOSIS OF ENDOMETRIOSIS IN INFERTILITY

The aim was to assess risk factors for endometriosis-associated infertility and to create a computer program for preoperative diagnosis of endometriosis in infertile patients.

Materials and methods. Clinical-anamnestic and molecular-genetic characteristics of 150 patients with endometriosis-associated infertility and 150 patients with tubal-peritoneal infertility were studied. All patients included in the study underwent clinical and genetic examination. The most significant risk factors were selected using binary logistic regression. A computer program was created based on these data.

Results. The most significant factors in the preoperative diagnosis of endometriosis in infertile patients were chronic pelvic pain ($\chi^2 = 21.677$, $p < 0.001$), age ($\chi^2 = 14.172$, $p < 0.001$) and concomitant gynecological diseases ($\chi^2 = 11.185$, $p = 0.001$), living in the city ($\chi^2 = 6.788$, $p = 0.009$), the presence of dyspareuria ($\chi^2 = 6.954$, $p = 0.008$), AUB ($\chi^2 = 3.848$, $p = 0.050$), the age of sexual debut ($\chi^2 = 4.271$, $p = 0.039$), a history of salpingectomy ($\chi^2 = 1.126$, $p = 0.04$). Based on the data obtained with the use of logistic regression and ROC-analysis, a computer program «Preoperative diagnosis of endometriosis in infertile patients» was create, which has a sensitivity of 81.5 %, specificity of 71.4 %, and a predictive probability of 91.2 %.

Conclusion. Thus, the results of the study made it possible to identify the main risk factors for endometriosis-associated infertility and to create a computer program for the preoperative diagnosis of endometriosis, which has a high prognostic value.

Key words: endometriosis; endometriosis-associated infertility; risk factors; preoperative diagnostics; computer program

Корреспонденцию адресовать:

АРТЫМУК Наталья Владимировна,
 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
 ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
 Тел: 8 (3842) 73-48-56
 E-mail: artymuk@gmail.com

Информация для цитирования:

Данилова Л.Н., Артымук Н.В. Факторы риска эндометриоз-ассоциированного бесплодия и компьютерная программа дооперационной диагностики эндометриоза при инфертильности //Мать и Дитя в Кузбассе. 2020. №3(82). С. 61-66.
 DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10037

Эндометриозом страдают 5-10 % женщин репродуктивного возраста и не менее одной трети женщин с бесплодием [1]. По данным литературы, 25-50 % *инфертильных женщин страдают эндометриозом*, а 30-50 % женщин с *эндометриозом имеют бесплодие* [2]. При этом, согласно исследованию Yin Mon Khine (2016), частота эндометриоза увеличилась в настоящее время до 50 % у женщин с бесплодием [3].

В исследовании же А. Pantou (2019) было показано, что эндометриоз выявляется у 58 % женщин, подвергшихся лапароскопии, как конечному этапу обследования по поводу бесплодия [4]. Доля эндометриоз-ассоциированного бесплодия, по-видимому, имеет расовые и географические особенности: так, например, в Корее эндометриозом страдают около 20-30 % женщин с бесплодием [5].

Несмотря на установленную связь эндометриоза с бесплодием, точная причина инфертильности при эндометриозе однозначно не определена. У некоторых женщин с эндометриозом беременность наступает без проблем, однако у других требуется значительно больше времени для зачатия.

Гипотеза о том, что эндометриоз вызывает бесплодие, до конца не доказана. Однако предположительно несколько механизмов могут объяснить взаимосвязь между эндометриозом и бесплодием [3].

В настоящее время генетическая теория остается одной из основных в патогенезе эндометриоза [6]. Особый интерес при эндометриозе представляет изучение полиморфизма генов, участвующих в метаболизме эстрогенов [7-9].

Цель исследования – оценить факторы риска эндометриоз-ассоциированного бесплодия и разработать компьютерную программу дооперационной диагностики эндометриоза у инфертильных пациенток.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено изучение клинико-анамнестических и молекулярно-генетических особенностей 150 пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием и 150 пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием. Всем пациенткам, включенным в исследование, проводился сбор анамнеза, общеклиническое и специальное гинекологическое исследование.

Для анализа аллельных вариантов генов ферментов, участвующих в метаболизме эстрогенов: *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* (I фаза) и *SULT1A1* (II фаза) произведен забор буккального эпителия у пациенток обеих групп. Геномную ДНК из буккального эпителия выделяли методом высокосолевого осаждения белков. Амплификацию специфических участков исследуемых генов проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в

режиме реального времени (Real-Time PCR) с использованием конкурирующих TaqMan зондов, комплементарных полиморфной последовательности ДНК. Генотипирование проводили методом ПДРФ (полиморфизм длины рестриционных фрагментов)-анализа. Использованы коммерческие тест-системы ООО «СибДНК». Исследовались следующие замены в генах-мишенях: для *CYP1A1* нуклеотидная замена T264C в 3' фланкирующем районе, приводящая к возникновению сайта узнавания эндонуклеазой рестрикции Msp1; для *CYP1A2* нуклеотидная замена С→А в 734 положении от старта транскрипции, приводящая к исчезновению сайта узнавания эндонуклеазой рестрикции ApaI; для *CYP19* нуклеотидная замена С→Т в нетранслируемом районе 10-го экзона; нуклеотидная замена G638A замена в белке Arg 213 на His, приводящая к исчезновению сайта узнавания эндонуклеазой рестрикции HhaI. Выделение РНК выполнялось гуанидин-фенольным методом (*hSULT1E1* и *hSTS*). Основным параметром, который учитывался для каждой реакции, являлось соотношение значений флуоресценции (relative fluorescence unit или RFU). Критерием достоверности генотипирования служила кластеризация генотипов в группы, строившиеся на основе показателей интенсивности флуоресценции (в относительных единицах флуоресценции – RFU).

Для оценки вероятности наступления события в зависимости от сочетания ряда факторов применялся метод бинарной логистической регрессии. Качество созданной модели оценивали при помощи ROC-анализа на основании величины площади под ROC-кривой (AUC, area under curve).

При формировании модели с помощью статистики Вальда осуществлялось ранжирование значимости предикторов. В процессе создания прогностической модели использовалось уравнение регрессии:

$$y = a + b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + \dots + b_i * x_i,$$

где y – зависимая переменная, принимающая два значения: 0 – нет эндометриоза, 1 – есть эндометриоз; a – константа; b_i – коэффициенты регрессии; X_i – независимые переменные.

Расчёт вероятности диагностики эндометриоза проводился по формуле:

$$P = \frac{1}{(1 + e^{-y})},$$

где P – прогностическая вероятность, e – экспонента, приближенное значение которой равно 2,72.

Для изучения ценности прогностической модели проводился расчёт следующих операционных характеристик: чувствительности (Sensitivity, Se), специфичности (Specificity, Sp).

На основе полученной информационной базы была разработана компьютерная программа с

Сведения об авторах:

ДАНИЛОВА Лариса Николаевна, зав/ гинекологическим отделением, ГАУЗ ККБСМП, г. Кемерово, Россия. E-mail: lar.danilova@mail.ru

АРТЫМУК Наталья Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: artymuk@gmail.com

использованием метода бинарной логистической регрессии для вероятности наличия эндометриоза у инфертильных пациенток. Вероятность наступления события (наличия эндометриоза) позволил прогнозировать метод логистической регрессии в зависимости от значений имеющихся факторов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа 77 клинико-анамнестических факторов риска с помощью метода бинарной логистической регрессии были определены 9 статистически значимых: возраст, место жительства, наличие болевого синдрома, диспареурии, АМК, возраст коитархе, наличие других гинекологических заболеваний, сальпингэктомия в анамнезе. Результаты бинарной логистической регрессии в рамках дооперационной диагностики эндометриоза представлены в таблице 1.

Наиболее значимыми факторами в дооперационной диагностике эндометриоза у инфертильных пациенток является наличие синдрома хронических

тазовых болей ($\chi^2 = 21,677$, $p < 0,001$), возраст ($\chi^2 = 14,172$, $p < 0,001$) и наличие сопутствующих гинекологических заболеваний ($\chi^2 = 11,185$, $p = 0,001$).

Кроме того, статистически значимыми факторами в дооперационной диагностике эндометриоза были проживание в городе ($\chi^2 = 6,788$, $p = 0,009$), наличие диспареурии ($\chi^2 = 6,954$, $p = 0,008$), АМК ($\chi^2 = 3,848$, $p = 0,050$), а также возраст полового дебюта ($\chi^2 = 4,271$, $p = 0,039$), наличие сальпингэктомии в анамнезе ($\chi^2 = 1,126$, $p = 0,04$).

На основании полученных данных с применением логистической регрессии разработана компьютерная программа «Дооперационная диагностика эндометриоза у инфертильных пациенток».

Результаты проведенного исследования показали, что программа «Дооперационная диагностика эндометриоза у инфертильных пациенток», основанная на определении клинико-анамнестических факторов, обладает чувствительностью – 81,5 % и специфичностью – 71,4 % (табл. 2).

На основании рассчитанных коэффициентов регрессии определялась прогностическая вероятность диагностики эндометриоза по уравнению:

$$P = \frac{1}{(1 + 2,72^{-(0,129 \cdot x_1 - 1,354 \cdot x_2 + 2,899 \cdot x_3 + 1,888 \cdot x_4 - 1,260 \cdot x_5 - 0,178 \cdot x_6 - 1,439 \cdot x_7 + 3,261 \cdot x_8 + 0,925 \cdot x_9 + 7,425)})} * 100\%$$

Таблица 1
Основные результаты бинарной логистической регрессии, прогнозирующей наличие эндометриоза у инфертильной пациентки

Table 1
Main results of binary logistic regression predicting the presence of endometriosis in an infertile patient

Признаки	х	В	σ	Вальд	ст. св.	р	Exp (В)
Возраст	X1	-0,129	0,034	14,172	1	< 0,001	0,879
Житель: 0 - город; 1 - село	X2	-1,354	0,520	6,788	1	0,009	3,873
Синдром хронической тазовой боли: 0 - нет; 1 - да	X3	2,899	0,623	21,677	1	< 0,001	0,055
Диспареуния: 0 - нет; 1 - да	X4	1,888	0,716	6,954	1	0,008	0,151
АМК: 0 - нет; 1 - да	X5	-1,260	0,642	3,848	1	0,050	0,284
Половой дебют: (лет)	X6	-0,178	0,086	4,271	1	0,039	0,837
Гинекологические заболевания: 0 - нет; 1 - да	X7	-1,439	0,430	11,185	1	0,001	0,237
Сальпингэктомия: 0 - нет; 1 - да	X8	3,261	1,126	8,390	1	0,004	26,085
Гинекологические операции в анамнезе: 0 - нет; 1 - да	X9	0,925	0,435	4,532	1	0,033	2,523
Константа		7,425	1,992	13,895	1	< 0,001	1677,570

Таблица 2
Таблица классификации
Table 2
Classification table

Наблюдаемые	Предсказанные		
	Эндометриоз	Без эндометриоза	Процент правильных
Группа			
Эндометриоз	106	44	70,7
Без эндометриоза	24	126	84,0
Общая процентная доля			77,3

Information about authors:

DANILOVA Larisa Nikolaevna, head of the gynecology department, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia. E-mail: lar.danilova@mail.ru

ARTYMUК Natalya Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: artymuk@gmail.com

где p – вероятность диагностики эндометриоза;
 e – математическая константа 2,72.

Прогностическая вероятность программы составила 0,912 или 91,2 %.

Пример 1. При обращении пациентки в возрасте 32 лет, жительницы села, у которой в анамнезе боли, диспареурия, нерегулярный цикл, возраст коитархе 16 лет, при наличии других заболеваний, без различных оперативных вмешательств, вероятность развития эндометриоза составила 91,3 %.

Пример 2. При обращении пациентки в возрасте 25 лет, жительницы города, у которой в анамнезе отсутствуют боли, диспареурия, регулярный цикл, возраст коитархе 18 лет, при отсутствии других заболеваний, без различных оперативных вмешательств, вероятность развития эндометриоза составила 46,4 %.

Полученные результаты были подвергнуты ROC-анализу, на основании которого построены ROC-кривые (рис.).

В разработанной прогностической модели площадь под ROC-кривой составила $0,968 \pm 0,020$ [0,829; 0,906] (табл. 3), что свидетельствует о высокой прогностической способности разработанной модели.

Результаты проведенного анализа 77 клинико-анамнестических и молекулярно-генетических факторов, включая наличие полиморфизмов генов метаболизма эстрогенов: *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* и *SULT1A1*, с помощью метода бинарной логистической регрессии исследования показали, что, несмотря на очевидное участие в патогенезе развития эндометриоза этих полиморфизмов, данные нарушения не являются статистически значимыми факторами, позволяющими осуществлять дооперационную диагностику эндометриоза у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием.

Ранее в исследовании Vozdag G (2010) была показана взаимосвязь между наличием полиморфизма A2A2 гена *CYP17* и развитием эндометриоза. При этом наличие этой мутации не влияло на степень тяжести заболевания.

Li YG [10] показано, что полиморфизмы генов *CYP1B1* в кодоне 119 экзона 2 могут быть генетическим фактором риска эндометриоза. Комбинация *CYP1B1-GT* и *CYP1B1-CC* может действовать как фактор риска в развитии этого заболевания.

В настоящее время доказана взаимосвязь повышенного риска эндометриоза и гена *CYP19A1* у

пациенток с впервые диагностированным, подтвержденным хирургическим путем эндометриозом ($n = 256$) по сравнению с женщинами контрольной группы ($n = 567$) [11].

В исследовании AM Barbosa [12] показана взаимосвязь эндометриоза и полиморфизма *CYP1A1 (cytochrome P450) MspI*.

Известно, что ароматаза (эстроген-синтетаза, *CYP 19*) катализирует деметилирование углерода 19 андрогенов, продуцируя фенольные 18-углеродные эстрогены. Ароматаза наиболее широко известна своей ролью в репродукции и заболеваниях репродуктивной системы, а также в качестве мишени для ингибиторной терапии при эстрогензависимых заболеваниях, включая рак, эндометриоз и лейомиому [13].

В исследовании Painter JN [14], включавшем 2271 женщину с подтвержденным хирургическим путем эндометриозом и 939 женщин контрольной группы, показано, что функциональные варианты

Рисунок
ROC-кривые разработанной компьютерной программы
«Дооперационная диагностика эндометриоза у
инфертильных пациенток»
Picture
ROC-curves of the developed computer program
«Preoperative diagnosis of endometriosis in infertile
patients»

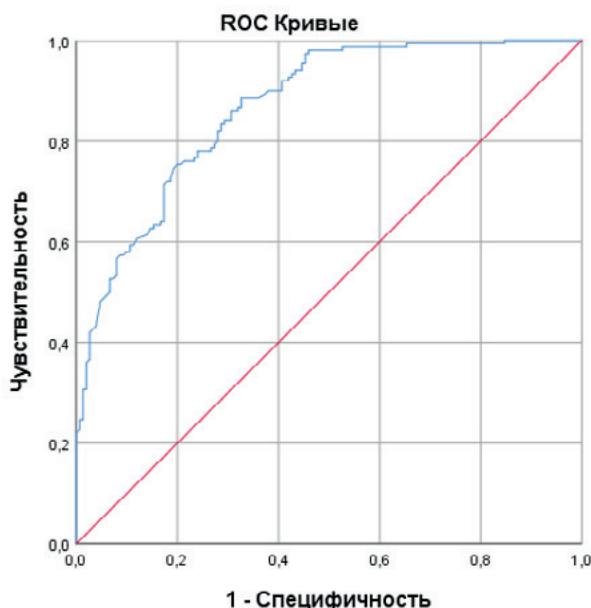


Таблица 3
Площадь под ROC-кривой компьютерной программы «Дооперационная диагностика эндометриоза у
инфертильных пациенток»

Table 3
The area under the ROC-curve of the computer program «Preoperative diagnosis of endometriosis in infertile patients»

Область	Стандартная ошибка	p	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,868	0,020	0,000	0,829	0,906

гена *CYP2C19* могут способствовать восприимчивости к эндометриозу как в семейных, так и в спорадических случаях заболевания.

Результаты Wang HS [15] исследования показывают, что несинонимичные полиморфизмы генов *FSHR*, *HSD17B3* и *CYP19* могут модулировать риск эндометриоза у тайваньских китайцев.

Однако мета-анализ, проведенный Yi K [16], включающий 8 исследований случай-контроль (993 случаев эндометриоза и 1956 контрольных случаев), показал отсутствие взаимосвязи полиморфизма *CYP19 rs10046* и риска эндометриоза.

В исследовании Artymuk N. и соавт. [8] показано, что пациентки с аденомиозом имеют более высокую частоту встречаемости мутантного аллеля С гена *CYP1A1* генотипа Т/С и С/С (8,8%), мутантного аллеля А гена *CYP1A2* генотипов А/А и С/А, мутантного аллеля Т гена *CYP19* и генотипов С/Т и Т/Т; более низкую частоту гомозигот Т/Т гена *CYP1A1*, генотипов А/А гена *CYP1A2* и С/А относительно женщин без пролиферативных заболеваний матки.

В работе Cardoso JV [17] показано, что комбинированный анализ полиморфизмов *PGR-CYP17A1-CYP19A1* позволяет предположить влияние этих генов на предрасположенность к эндометриозу.

В настоящем исследовании наиболее значимыми факторами в дооперационной диагностике эндометриоза у инфертильных пациенток являются только клинико-анамнестические факторы: наличие синдрома хронических тазовых болей ($\chi^2 = 21,677$, $p < 0,001$), возраст ($\chi^2 = 14,172$, $p < 0,001$) и наличие сопутствующих гинекологических заболеваний ($\chi^2 = 11,185$, $p = 0,001$), проживание в городе

($\chi^2 = 6,788$, $p = 0,009$), наличие диспареурии ($\chi^2 = 6,954$, $p = 0,008$), АМК ($\chi^2 = 3,848$, $p = 0,050$), возраст полового дебюта ($\chi^2 = 4,271$, $p = 0,039$), наличие сальпингэктомии в анамнезе ($\chi^2 = 1,126$, $p = 0,04$). Ранее о наибольшей значимости в прогнозировании и диагностике эндометриоза и аденомиоза именно клинических факторов сообщалось и в других публикациях [18, 19]. Полученные результаты не исключают возможность участия полиморфизма генов метаболизма эстрогенов в патогенезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия, однако эти полиморфизмы не являются значимыми в дооперационной диагностике заболевания.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили определить основные факторы, позволяющие прогнозировать наличие эндометриоза у инфертильных пациенток. На основании полученных данных с применением бинарной логистической регрессии разработана компьютерная программа «Дооперационная диагностика эндометриоза у инфертильных пациенток», которая обладает высокой чувствительностью, специфичностью и прогностической способностью в прогнозировании наличия эндометриоза у пациенток с бесплодием, которая может быть полезна в работе врача женской консультации для принятия своевременного решения о проведении лечебно-диагностической лапароскопии.

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:

1. Senapati S, Barnhart K. Managing Endometriosis Associated Infertility. *Clin Obstet Gynecol*. 2011; 54(4): 720-726. doi: 10.1097/GRF.0b013e3182353e06.
2. Endometriosis: A Concise Practical Guide to Current Diagnosis and Treatment Editors: Liselotte Mettler, İbrahim Alkatout, Jörg Keckstein and Ivo Meinhold-Heerlein Publisher: Endo Press GmbH (Edition 1). 2018. Number of pages: 480 ISBN: 978-3-89756-819-8
3. Yin Mon Khine, Fuminori Taniguchi, Tasuku Harada. Clinical management of endometriosis-associated infertility. *Reprod Med Biol*. 2016; 15: 217-225. doi: 10.1007/s12522-016-0237-9.
4. Pantou A, Simopoulou M, Sfakianoudis K, Giannelou P, Rapani A, Maziotis E et al. The Role of Laparoscopic Investigation in Enabling Natural Conception and Avoiding in vitro Fertilization Overuse for Infertile Patients of Unidentified Aetiology and Recurrent Implantation Failure Following in vitro Fertilization. *J Clin Med*. 2019; 8(4). pii: E548. doi: 10.3390/jcm8040548.
5. Hyejin Hwang, Youn-Jee Chung, Sa Ra Lee, Hyun-Tae Park, Jae-Yen Song, Hoon Kim et al. Clinical evaluation and management of endometriosis: guideline for Korean patients from Korean Society of Endometriosis. *Obstet Gynecol Sci*. 2018; 61(5): 553-564. <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.5.553> pISSN 2287-8572 eISSN 2287-8580.
6. Vargas E, Aghajanova L, Gemzell-Danielsson K, Altmäe S, Esteban FJ. Cross-disorder analysis of endometriosis and its comorbid diseases reveals shared genes and molecular pathways and proposes putative biomarkers of endometriosis. *Reprod Biomed Online*. 2020; 40(2): 305-318. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.11.003.
7. Bozdag G, Alp A, Saribas Z, Tuncer S, Aksu T, Gurgan T. CYP17 and CYP2C19 gene polymorphisms in patients with endometriosis. *Reprod Biomed Online*. 2010; 20(2): 286-290. doi: 10.1016/j.rbmo.2009.11.007
8. Artymuk N, Zotova O, Gulyaeva L. Adenomyosis: genetics of estrogen metabolism. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2019; 37(2): /j/hmbci.2019.37.issue-2/hmbci-2018-0069/hmbci-2018-0069.xml. doi: 10.1515/hmbci-2018-0069.
9. Artymuk NV. Endometriosis. Pathogenesis, diagnosis, treatment /NV Artymuk, VF Bezhenar, YuD Gimbut [and others]. М.: GEOTAR, 2020. 352 p. (Артымук Н. В. Эндометриоз. Патогенез, диагностика, лечение / Н.В. Артымук, В.Ф. Беженарь, Ю.Д. Гимбут [и др.]. М.: ГЭОТАР, 2020. 352 с).

10. Li YG, Wang X. Association of the CYP1B1 gene polymorphism with susceptibility to endometriosis. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2009; 26(1): 66-69. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2009.01.015.
11. Trabert B, Schwartz SM, Peters U, et al. Genetic variation in the sex hormone metabolic pathway and endometriosis risk: an evaluation of candidate genes. *Fertil Steril*. 2011; 96(6): 1401-1406.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.004.
12. Barbosa AM, de Souza SR, Frare AB, et al. Association of CYP1A1 (cytochrome P450) MspI polymorphism in women with endometriosis. *Genet Mol Res*. 2016; 15(3): 10.4238/gmr.15038389. Published 2016 Aug 26. doi: 10.4238/gmr.15038389
13. Blakemore J, Naftolin F. Aromatase: Contributions to Physiology and Disease in Women and Men. *Physiology (Bethesda)*. 2016; 31(4): 258-269. doi: 10.1152/physiol.00054.2015.
14. Painter JN, Nyholt DR, Krause L, et al. Common variants in the CYP2C19 gene are associated with susceptibility to endometriosis. *Fertil Steril*. 2014; 102(2): 496-502.e5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.015.
15. Wang HS, Wu HM, Cheng BH, et al. Functional analyses of endometriosis-related polymorphisms in the estrogen synthesis and metabolism-related genes. *PLoS One*. 2012; 7(11): e47374. doi: 10.1371/journal.pone.0047374.
16. Yi K, Yang L, Lan Z, Xi M. The association between CYP19 polymorphism and endometriosis risk: a system review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; 199: 42-48. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.01.010.
17. Cardoso JV, Machado DE, Ferrari R, Silva MCD, Berardo PT, Perini JA. Combined Effect of the PGR +331C>T, CYP17A1-34A>G and CYP19A1 1531G>A Polymorphisms on the Risk of Developing Endometriosis. Efeito combinado dos polimorfismos PGR +331C>T, CYP17A1-34A>G e CYP19A1 1531G>A no risco de desenvolvimento da endometriose. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017; 39(6): 273-281. doi: 10.1055/s-0037-1604097.
18. Zotova OA, Artymuk NV. Adenomyosis: clinical picture, risk factors, problems of diagnosis and treatment. *Gynecology*. 2013; 15(6): 31-34. (Зотова О.А., Артымук Н.В. Аденомиоз: клиника, факторы риска, проблемы диагностики и лечения // Гинекология. 2013. Т. 15, № 6. С. 31-34.)
19. Endometriosis: A Concise Practical Guide to Current Diagnosis and Treatment Editors: Liselotte Mettler, İbrahim Alkatout, Jörg Keckstein and Ivo Meinhold-Heerlein Publisher: Endo Press GmbH (Edition 1). 2018. Number of pages: 480 ISBN: 978-3-89756-819-8.

* * *