

## АЛЛЕЛЬНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ *VEGF*, *KDR*, *Ang2* ПРИ ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Кублинский К. С., Евтушенко И. Д., Новицкий В. В., Уразова О. И., Наследникова И.О., Колобовникова Ю. В., Ковалева А. С.

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия, e-mail: rector@ssmu.ru

Проведен анализ эффективности применения различных схем лечения генитального эндометриоза. В лечении синдрома тазовых болей оправдано применение гестагенов и АГнРГ. Частота купирования дисменорей у женщин с эндометриозом при применении любого гормонального лечения является сходной. Наступление беременности наиболее часто отмечалось при включении в состав комбинированной терапии АГнРГ и КОК. С привлечением современных молекулярно-генетических методов исследования показано, что к развитию генитального эндометриоза у женщин предрасполагает носительство аллеля *C* и генотипов *GC* и *CC* полиморфного варианта *G-405C* гена *VEGF*, аллеля *A* и генотипов *GA* и *AA* полиморфного участка *G-1154A* гена *VEGF*, аллеля *C* и генотипов *TC* и *CC* полиморфизма *T-604C* гена *KDR*, а также аллеля *A* и генотипов *CA* и *GA* полиморфизма *G-735A* гена *Ang2*.

Ключевые слова: генитальный эндометриоз, лапароскопия, аллельный полиморфизм генов факторов ангиогенеза.

## *VEGF*, *KDR*, *ANG2* ALLELIC POLYMORPHISM IN CASE OF GENITAL ENDOMETRIOSIS

Kublinskiy K. S., Evtushenko I. D., Novitskiy V. V., Urazova O. I., Naslednikova I. O., Kolobovnikova Y.V., Kovaleva A. S.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia, e-mail: rector@ssmu.ru

The efficacy of various genital endometriosis treatment schemes has been analyzed. It is reasonable to use gestagens and GnRH agonists for the treatment of pelvic pain syndrome. The frequency of dysmenorrhea relief in women with endometriosis treated with any hormonal therapy is similar. Pregnancy is most often registered, if GnRH agonists and COCs are included into combination therapy schemes. Up-to-date molecular genetic methods have allowed revealing that women predisposed to genital endometriosis possess Allele *C* and Genotypes *GC* and *CC* of the polymorphic option *G-405C* of the *VEGF* gene; Allele *A* and Genotypes *GA* and *AA* of the polymorphous region *G-1154A* of the *VEGF* gene; Allele *C* and Genotypes *TC* and *CC* of polymorphism *T-604C* of the *KDR* gene as well as Allele *A* and Genotypes *CA* and *GA* of polymorphism *G-735A* of the *Ang2* gene.

Keywords: genital endometriosis, laparoscopy, allelic polymorphism of genes of factors of an angiogenesis.

Эндометриоз – заболевание, которое характеризуется доброкачественным разрастанием ткани, морфологически и функционально подобной эндометрию, за пределами полости матки [1]. Относится к числу наиболее распространенных гинекологических заболеваний, частота которого у женщин репродуктивного возраста составляет от 7 до 59 % [3, 8].

Основными симптомами эндометриоза являются тазовая боль, бесплодие и нарушение менструального цикла. Принимая во внимание тот факт, что заболевание может протекать бессимптомно, установить истинную его частоту довольно трудно [1, 8].

В современных условиях эндометриоз следует рассматривать как «хирургическое заболевание», требующее комбинированного лечения – проведения лечебно-

диагностической лапароскопии и назначения в послеоперационном периоде гормонотерапии [1, 7, 8]. Однако высокая частота рецидивов и персистенция заболевания [4, 10], требуют углубления исследований и поиска новых стратегий, направленных на повышение эффективности его лечения.

В последние годы большое внимание уделяется изучению роли факторов ангиогенеза в механизмах формирования эндометриодных очагов. Эндометриоз является многофакторным заболеванием, при котором ангиогенез играет важную роль. Ангиогенез является одним из ключевых звеньев развития различных форм генитального эндометриоза. Доказано, что избыточный ангиогенез способствует имплантации аутохтонного эндометрия. Дисбаланс факторов ангиогенеза, в том числе генетически обусловленный, способствует усилению пролиферативной активности сосудов и росту эктопированного эндометрия. В связи с этим представляется актуальным анализ аллельного полиморфизма генов факторов ангиогенеза с целью оценки возможного их вклада в этиологию и патогенез заболевания, а также влияния на эффективность лечения [3,5].

**Цель исследования** – оценить эффективность гормональной терапии и распределение аллельных вариантов генов факторов ангиогенеза *VEGF, KDR, Ang2* при генитальном эндометриозе.

#### **Материал и методы исследования**

Проведено ретроспективное когортное контролируемое открытое параллельное исследование клинической эффективности различных схем лечения эндометриоза в зависимости от клинической картины, локализации и распространенности эндометриодных гетеротопий. В исследование были включены 529 женщин в возрасте от 21 до 40 лет (средний возраст  $31 \pm 1,2$  года).

В основную группу вошли 417 пациенток, страдающих эндометриозом, которые были госпитализированы в гинекологическую клинику ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России в период 2009–2012 гг. для проведения диагностической, либо оперативной лапароскопии и гистероскопии. Лапароскопию и гистероскопию выполняли по стандартной методике с использованием аппаратуры фирмы «KarlStorz» (Германия). На основании их результатов пациентки были разделены на четыре группы: в первую группу вошли 157 (37,6 %) пациенток, которым были назначены агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (АГнРГ); во вторую группу – 137 (32,9 %) пациенток, принимавших комбинированные оральные контрацептивы (КОК); в третью группу – 48 (11,5 %) пациенток, получавших гестагены; в четвертую группу – 75 (18,0 %) пациенток, которые по разным причинам отказались от гормональной терапии.

Группу контроля составили 112 женщин без эндометриоза.

У всех женщин было получено добровольное информированное согласие на забор и использование крови для проведения исследований. Кровь для молекулярно-генетических методов исследования получали из кубитальной вены в стандартных условиях (у женщин с эндометриозом утром в день операции). Образцы крови хранили при  $-70^{\circ}\text{C}$  до момента исследования.

Выделение ДНК из периферической крови проводили сорбентным методом согласно инструкции, прилагаемой к коммерческому набору «ДНК-сорб-В» (ООО «ИнтерЛабСервис», г. Москва).

Исследование полиморфных участков генов факторов ангиогенеза *G-405C VEGF*, *G-1154A VEGF*, *T-604C KDR* и *G-735A Ang2* проводили с использованием ПДРФ-анализа (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) в два этапа. На первом этапе проводили амплификацию фрагмента:

- гена *VEGF*, используя олигонуклеотидные праймеры к специфическому участку гена (forward 5'-TAG-GAG-TCT-TGT-CTC-ATG-CC-3' и reverse 5'-GCA-CTT-AAG-CAG-TCT-GTT-TGA-G-3');
- гена *VEGF*, используя олигонуклеотидные праймеры к специфическому участку гена (forward 5'-GAA-CTG-CCA-CTT-CAG-CTG-TCT-3' и reverse: 5'-GAA-AGA-CCT-CCC-AGC-GGT-CA-3');
- гена *KDR*, используя олигонуклеотидные праймеры к специфическому участку гена (forward 5'-TGG-GAA-CTG-TAC-CTG-TCA-CTC-3' и reverse: 5'-GGC-CCA-GGA-TCC-TGA-GCC-3');
- гена *Ang2*, используя олигонуклеотидные праймеры к специфическому участку гена (forward 5'-GAA-AGA-CCT-CCC-AGC-GGT-CCA-3' и reverse: 5'-GAA-CTG-CCA-CTT-CAG-CTG-CT-3').

Смесь для амплификации объемом 20 мкл содержала 100–200 нг ДНК, 2,5 нМ каждого праймера, 1 мМ смесь четырёх dNTP, 1мМ  $\text{MgCl}_2$ , 1 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы («Лаборатория Медиген», г. Новосибирск) и  $10\times$ буфер, поставляемый производителем с ферментом.

Программа амплификации включала 5 мин предварительной денатурации при  $95^{\circ}\text{C}$  и 35 циклов:  $95^{\circ}\text{C}$  – 40 с,  $55^{\circ}\text{C}$  – 15 с,  $72^{\circ}\text{C}$  – 40 с. Программу завершала элонгация при  $72^{\circ}\text{C}$  в течение 5 мин.

На втором этапе исследования проводили инкубацию ампликона с добавлением рестриктазы *MspI* (для *VEGF*), рестриктазы *MteI* (для *KDR*) и рестриктазы *BlsI* (для *Ang2*) («СибЭнзим», г. Новосибирск) при  $37^{\circ}\text{C}$  в течение 5 ч.

Распределение генотипов по исследуемым полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга с помощью точного теста Фишера. Для сравнения частот аллелей в группах исследования использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса. Обработка результатов генетических исследований осуществлялась с использованием критерия отношения шансов OR(*oddsratio*) с расчетом для него 95 % доверительного интервала.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

В ходе проведенного исследования наличие бесплодия было установлено у 287 (68,8 %) женщин с эндометриозом: из них у 170 (59,2 %) пациенток бесплодие было первичным, у 117 (40,8 %) женщин – вторичным. Средняя его продолжительность составляла  $3,6 \pm 1,1$  лет. Болевой синдром регистрировался у 229 (54,9 %), дисменорея – у 203 (48,7 %) женщин. Несколько реже предъявлялись жалобы на наличие диспареунии и нарушения менструального цикла (в 12,9 % и 13,9 % случаев соответственно).

Наиболее часто – в 85,1 % случаев (у 355 у женщин основной группы) во время лапароскопии диагностировались малые формы эндометриоза, у 57,3 % (239 пациенток) – эндометриомы, из них двусторонние – в 27,2 % случаев. Спаечный процесс органов малого таза различной степени выраженности встречался у 255 (61,2 %) пациенток. В соответствии с выявленной патологией пациенткам проводилась хирургическая коррекция. Термокаутеризация и эксцизия очагов эндометриоза выполнялась в 74,1 % случаев, цистэктомия – в 56,8 %, разделение спаек – у 60,4 % больных женщин.

Последнее время особое внимание многих исследователей уделяется вопросам своевременной диагностики и эффективного лечения заболеваний органов репродуктивной системы. В этой связи важное значение представляет оценка генетического риска и предрасположенности к развитию генитального эндометриоза. Исследования последних лет доказывают, что подверженность заболеванию зависит от определенных аллельных вариантов генов, формирующих неблагоприятный наследственный фон. Поиск маркеров предрасположенности к эндометриозу среди аллелей генов факторов ангиогенеза – новый и перспективный раздел исследований [9].

Доказана роль ангиогенеза и ангиогенных факторов в развитии пролиферативных заболеваний женской половой сферы. Из множества проангиогенных факторов, участвующих в физиологическом и патологическом ангиогенезе, наиболее важным медиатором является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF, *Vascular endothelial growth factor*) А. Являясь гликозилированным митогеном, он специфически воздействует на эндотелиальные клетки и обладает плеiotропными эффектами, в том числе опосредует повышение проницаемости стенки сосудов, индуцирует васкулогенез, ангиогенез и рост

эндотелиальных клеток, ингибирует их апоптоз. Ген *KDR* кодирует один из трех рецепторов VEGF – VEGFR-2, при связывании с которым VEGF проявляет свою активность, ориентированную на активацию пролиферации эндотелиоцитов, поддержание их жизнеспособности и миграции, трубчатого морфогенеза и прорастания сосудов. Активация эндотелиоцитов и образование новых кровеносных сосудов – строго регулируемые процессы; эндотелиоциты, утратившие способность к межклеточным и клеточно-матриксным взаимодействиям, погибают. Взаимодействие эндотелиоцитов с перицитами (клетки Руже – отростчатые клетки соединительной ткани) и гладкомышечными клетками осуществляется как за счет ростовых факторов, так и посредством ангиопоэтинов. Ангиопоэтин-1 высвобождается перицитами (входят в состав стенки микрососудов, в частности капилляров) и усиливает ангиогенез. Ангиопоэтин-2 связывается с тем же рецептором, что и ангиопоэтин-1, однако является его антагонистом, поскольку под его влиянием происходит атрофия сосудов. По мнению ряда авторов, в основе патогенеза эндометриоза лежит дисбаланс между факторами, регулирующими процессы пролиферации клеток и ангиогенеза [2, 5, 6]. Очевидно, что гены, вовлечённые в ангиогенез, оказывают значительное влияние на подверженность к эндометриозу.

В результате проведенного нами молекулярно-генетического исследования установлено, что среди женщин контрольной группы превалировал генотип *GG* (75,93 %) полиморфного участка *G-405C* гена *VEGF*, реже обнаруживались генотипы *GC* и *CC* (табл. 1). У женщин с эндометриозом распределение аллелей ( $\chi^2=10,380$ ;  $p=0,006$ ) и генотипов ( $\chi^2=8,334$ ;  $p=0,004$ ) полиморфизма *G-405C* гена *VEGF* отличалось от такового в группе сравнения. Генотип *GG* полиморфного участка *G-405C* гена *VEGF* у них также был преобладающим (в 58,17 % случаев), однако частота генотипов *GC* и *CC* была выше, чем в контрольной группе. Кроме того, выявлялась положительная ассоциация эндометриоза с аллелем *C* (OR=1,92) и генотипами *GC* (OR=2,24) и *CC* (OR=1,50) данного полиморфизма, в то время как генотип *GG* (OR=0,44) промоторного региона *G-405C* гена *VEGF* оказывал протективный эффект в отношении заболевания (табл. 1).

**Таблица 1**

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *G-405C* гена *VEGF*  
(абс., %) у женщин с эндометриозом

Генотипы и аллели полиморфизма <i>G-405C</i> гена <i>VEGF</i>	Группы обследованных лиц		$\chi^2$ ; p	OR(95% CI)
	Женщины без эндометриоза (n=108)	Женщины с эндометриозом (n=251)		
<b><i>GG</i></b>	82 (75,93)	146 (58,17)	10,380; 0,006	0,44 (0,26-0,75)

<b>GC</b>	21 (19,44)	88 (35,06)		2,24 (1,26-3,99)
<b>CC</b>	5 (4,63)	17 (6,77)		1,50 (0,50-4,78)
<b>C</b>	31 (14,35)	122 (24,30)	8,334; 0,004	1,92 (1,22-3,02)

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3, 4: n – количество человек в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. p – уровень статистической значимости различий между группами. Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ . OR – критерий отношения шансов, отражающий относительный риск развития заболевания при определенном генотипе по сравнению с группой контроля с 95% доверительным интервалом.

Что касается полиморфизма *G-1154A* гена *VEGF*, то у пациенток с эндометриозом, как и у женщин контрольной группы, генотип *GG* встречался наиболее часто – у 87,96 % и 53,39 % соответственно, однако распределение аллелей ( $\chi^2=39,288$ ;  $p < 0,001$ ) и генотипов ( $\chi^2=40,719$ ;  $p < 0,001$ ) данного полиморфизма у них различалось (табл. 2). Частота регистрации генотипов *GA* и *AA* полиморфизма *G-1154A* гена *VEGF* при эндометриозе была выше, чем в группе сравнения. Носительство аллеля *A* (OR=5,44) и указанных генотипов (OR=4,84 при генотипе *GA* и OR=6,65 при генотипе *AA*) предрасполагало к эндометриозу, а гомозиготного генотипа *GG* (OR=0,16) полиморфизма *G-1154A* гена *VEGF* – напротив, обуславливало протективный эффект в отношении его развития (табл. 2).

**Таблица 2**

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *G-1154A* гена *VEGF*  
(абс., %) у женщин с эндометриозом

Генотипы и аллели полиморфизма <i>G-1154A</i> гена <i>VEGF</i>	Группы обследованных лиц		$\chi^2$ ; p	OR(95% CI)
	Женщины без эндометриоза (n=108)	Женщины с эндометриозом (n=251)		
<b>GG</b>	95 (87,96)	134 (53,39)	39,288; <0,001	0,16 (0,08-0,31)
<b>GA</b>	11 (10,19)	89 (35,46)		4,84 (2,37-10,11)
<b>AA</b>	2 (1,85)	28 (11,16)		6,65 (1,50-41,19)
<b>A</b>	15 (6,94)	145 (28,88)	40,719; <0,001	5,44 (3,03-9,93)

У женщин с эндометриозом распределение генотипов ( $\chi^2=25,099$ ;  $p < 0,001$ ) и аллелей ( $\chi^2=27,552$ ;  $p < 0,001$ ) полиморфизма *T-604C* гена *KDR* существенно отличались по сравнению с группой контроля. По результатам молекулярно-генетического исследования было установлено, что среди женщин без эндометриоза превалировал генотип *TT* (80,33 %) полиморфного участка *T-604C* гена *KDR*, генотип *TC* обнаруживался у 12,96 %, а генотип *CC*

– у 3,70 % женщин. У пациенток с генитальным эндометриозом генотип *TT* полиморфного участка *T-604C* гена *KDR* также был преобладающим и встречался в 55,78 % случаев, а частота генотипов *TC* и *CC* оказалась существенно выше, чем в контрольной группе (31,47 % и 12,75 % соответственно). Кроме того, выявлялась ассоциация аллеля *C* (OR=3,51) и генотипов *TC* (OR=3,08) и *CC* (OR=3,80) полиморфизма *T-604C* гена *KDR* с эндометриозом. При этом фактором, обуславливающим протективный эффект в отношении заболевания, оказался генотип *TT* (OR=0,25) полиморфизма *T-604C* гена *KDR* (табл. 3).

**Таблица 3**

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *T-604C* гена *KDR*  
(абс., %) у женщин с эндометриозом

Генотипы и аллели полиморфизма <i>T-604C</i> гена <i>KDR</i>	Группы обследованных лиц		$\chi^2$ ;p	OR(95% CI)
	Женщины без эндометриоза (n=108)	Женщины с эндометриозом (n=251)		
<i>TT</i>	90 (83,33)	140 (55,78)	25,099; <0,001	0,25 (0,14-0,46)
<i>TC</i>	14 (12,96)	79 (31,47)		3,08 (1,60-6,04)
<i>CC</i>	4 (3,70)	32 (12,75)		3,80 (1,24-13,02)
<i>C</i>	22 (10,19)	143 (28,49)	27,552; <0,001	3,51 (2,12-5,86)

Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма *G-735A* гена *Ang2* также выявил статистически значимые различия между контрольной и основной группами обследованных женщин ( $\chi^2=207,560$ ;  $p<0,001$  и  $\chi^2=297,017$ ;  $p<0,001$  соответственно) (табл. 4). Гомозиготный генотип *AA* встречался существенно чаще у пациенток с эндометриозом (62,55 %), реже выявлялись генотипы *GG* и *GA* (табл. 4). Носительство аллеля *A* (OR=56,81) и генотипов *AA* (OR=178,71) и *GA* (OR=3,76) полиморфизма *G-735A* гена *Ang2* предрасполагало к развитию эндометриоза (табл. 4).

**Таблица 4**

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *G-735A* гена *Ang2*  
(абс., %) у женщин с эндометриозом

Генотипы и аллели полиморфизма <i>G-735A</i> гена <i>Ang2</i>	Группы обследованных лиц		$\chi^2$ ;p	OR (95 % CI)
	Женщины без эндометриоза (n=108)	Женщины с эндометриозом (n=251)		
<i>GG</i>	98 (90,74)	30 (11,59)	207,560; <0,001	0,01 (0,01-0,03)
<i>GA</i>	9 (8,33)	64 (25,50)		3,76 (1,72-8,48)
<i>AA</i>	1 (0,93)	157 (62,55)		178,71 (26,41-3505,18)

<b>A</b>	11 (5,09)	378 (75,30)	297,017; <0,001	56,81 (29,03-114,00)
----------	-----------	-------------	--------------------	-------------------------

Через 6–12 месяцев после окончания комбинированного лечения у обследованных женщин его эффективность оценивали, учитывая купирование болей и симптомов дисменореи, частоту наступления маточной беременности.

Сравнивая эффективность терапии синдрома тазовых болей, нами были получены убедительные статистические данные, свидетельствующие в пользу применения гестагенов и АГнРГ (табл. 5).

**Таблица 5**

Эффективность купирования синдрома тазовых болей у обследованных женщин в подгруппах лечения

Болевой синдром		Тазовые боли (n=229)			
		Гормонотерапия			Без гормонов (n=31)
		АГнРГ (n=97)	КОК (n=72)	Гестагены (n=29)	
Купирован	абс.	41	17	14	3
	%	42,2	23,6	48,2	9,7
Не купирован	абс.	56	55	15	28
	%	57,8	76,4	51,8	90,3
p		0,0009 <sup>1</sup>	0,172 <sup>2</sup>	0,0013 <sup>3</sup>	

Примечание. Здесь и в табл. 6 и 7: n – количество женщин в группе. Анализ качественных независимых данных проводили с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. p – уровень статистической значимости между группами: **p<sup>1</sup>** – с применением АГнРГ по сравнению с группой без гормонотерапии, **p<sup>2</sup>** – с применением КОК по сравнению с группой без гормонотерапии, **p<sup>3</sup>** – с применением гестагенов по сравнению с группой без гормонотерапии. Статистически значимыми различия считали при p<0,05. АГнРГ – агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, КОК – комбинированные оральные контрацептивы.

При оценке отдаленных результатов лечения дисменореи статистически значимые различия были получены после применения любой гормонотерапии в послеоперационном периоде (табл. 6).

**Таблица 6**

Эффективность купирования дисменореи у обследованных женщин в подгруппах лечения

Симптомы		Дисменорея (n=203)			
		Гормонотерапия			Без гормонов (n=30)
		АГнРГ (n=94)	КОК (n=55)	Гестагены (n=24)	



Купированы	абс.	58	33	18	7
	%	61,7	60,0	66,6	23,3
Не купированы	абс.	36	22	6	23
	%	38,3	40,0	33,4	76,7
$\chi^2; p$		11,93; 0,0003 <sup>1</sup>	9,06; 0,026 <sup>2</sup>	8,54; 0,0035 <sup>3</sup>	

По частоте наступления беременности наилучшие результаты были достигнуты после приема АГнРГ – у 62,2 % женщин. После лечения КОК она соответствовала 51,5 %, после приема гестагенов – 37,8 %, без гормонального лечения – не превышала 20,6 %. При этом статистически значимые различия по эффективности различных видов лечения были получены после применения АГнРГ и КОК (табл. 7).

**Таблица 7**

Частота наступления беременности у обследованных женщин в подгруппах лечения, планирующих беременность

Беременность		Женщины с эндометриозом (n=326)			
		Гормономодулирующая терапия			Без гормонов (n=63)
		АГнРГ (n=127)	КОК (n=99)	Гестагены (n=37)	
После лечения	абс.	79	51	14	13
	%	62,2	51,5	37,8	20,6
$\chi^2; p$		29,14; 0,000 <sup>1</sup>	15,36; 0,000 <sup>2</sup>	3,50; 0,0614 <sup>3</sup>	

На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. Наиболее часто (в 85,1 % случаев) у женщин диагностируются малые формы генитального эндометриоза, в том числе (у 57,3 %) – эндометриомы. Болевой синдром, симптомы дисменореи и первичное или вторичное бесплодие (со средней продолжительностью 3,6 лет) выявляются практически в 50 % случаев заболевания.
2. К развитию генитального эндометриоза у женщин предрасполагает носительство аллеля *C* и генотипов *GC* и *CC* полиморфного варианта *G-405C* гена *VEGF*, аллеля *A* и генотипов *GA* и *AA* полиморфного участка *G-1154A* гена *VEGF*, аллеля *C* и генотипов *TC* и *CC* полиморфизма *T-604C* гена *KDR*, а также аллеля *A* и генотипов *CA* и *GA* полиморфизма *G-735A* гена *Ang2*.
3. В лечении синдрома тазовых болей оправдано применение гестагенов и АГнРГ. Частота купирования дисменореи у женщин с эндометриозом при применении любого гормонального лечения является сходной. Наступление беременности наиболее часто отмечалось при включении в состав комбинированной терапии АГнРГ и КОК.

## Список литературы

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: руководство для врачей. – 2-е изд. – М.: Медицина, 2006. – 416 с.
2. Волкова Л.В., Аляутдина О.С. Клинико-диагностическое значение сосудисто-эндотелиального фактора роста при неудачных попытках ЭКО // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 126-129.
3. Дамиров М.М. Современная тактика ведения больных с аденомиозом: практическое руководство. – М.: Изд-во БИНОМ, 2015. – 112 с.
4. Крутова В.А., Галустьян С.А., Белкина Н.В. Комплексное лечение женщин, страдающих бесплодием, ассоциированным с генитальным эндометриозом // Вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 2. – С. 46-49.
5. Кузнецова И.В. Роль ангиогенеза в патогенезе эндометриоза // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С. 16-22.
6. Чехонин В.П., Шеин С.А., Корчагина А.А., Гурина О.И. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза // Вестник РАМН. – 2012. – № 2. – С. 23-34.
7. Harada T., Iwabe T., Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis // Fertil. Steril. – 2001. – Vol. 76, № 1. – P. 1-10.
8. Iwabe T., Harada T., Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis-associated infertility // Gynec. Obstet. Invest. – 2002. – Vol. 53, № 1. – P. 19-25.
9. Nisolle M., Alvarez M.L., Colombo M., Foidart J.M. Pathogenesis of endometriosis // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2007. – Vol. 35 (9). – P. 898-903.
10. Senapati S., Barnhart K. Managing endometriosis-associated infertility // Clin. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 54, № 4. – P. 720-726.

### Рецензенты:

Сотникова Л.С., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии СибГМУГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск;  
Дмитриева А.И., д.м.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией Областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Томский областной онкологический диспансер», г. Томск.