УДК 618.14-002-953.7-092.84:611+616-091+612.43/45-612

Молекулярно-генетичні маркери ризику розвитку ендометріозу

Н.Г. Горовенко[1], С.В. Подольська[1], Н.Ф. Захаренко[2]

[1]Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

[2]ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної Академії медичних наук України», м. Київ

Ендометріоз на сьогодні вважають мультифакторним захворюванням, котре може виникнути внаслідок взаємодії багатьох генів, а також вплив чинників навколишнього середовища. У статті розглядається інформаційна цінність деяких генетичних маркерів, асоційованих із ризиком розвитку ендометріозу. Була вивчена частота поліморфних варіантів генів GSTM1, GSTT1, CYP2D6*4 у хворих на ендометріоз. Згідно з результатами нашого дослідження ризик розвитку ендометріозу був вище для носіїв генотипів GSTM1 "+"/ GSTT1 "-"/ CYP2D6wt/wt и GSTM1 "+"/ GSTT1 "+"/ CYP2D6*4/*4 [χ^2 – 6,20; OR – 2,88 (1,30–6,41)] и [χ^2 – 3,93, OR – 8,62 (1,03–72,04)] порівняно із контрольною группою. Наявність генотипу GSTM1"+"/ "+"/ CYP2D6 wt/wt була асоційована зі зниженим ризиком розвитку захворювання.

Ключові слова: *ендометріоз, молекулярно-генетичні маркери, гени, чинники навколишнього середовища.*

Ендометріоз вважають доброякісним гормонзалежним пухлиноподібним захворюванням, що характеризується поширенням ендометріоїдних гетеротопій за межами ендометрія, а також системним патологічним процесом, у який залучені суміжні органи і системи організму жінки. У розвитку ендометріозу певну роль відіграють генетичні фактори, при цьому генна мережа його складна та різноманітна. Вона включає гени системи детоксикації ксенобіотиків, гени, відповідальні за імунний статус, ендокринні функції, гени міжклітинних взаємодій, проонкогени та інші. Забруднення навколишнього середовища призводить до зростання поширеності низки хвороб, в тому числі і ендометріозу. Так, висока частота захворювання в економічно розвинених країнах, а також досліди, проведені на експериментальних моделях, свідчать про те, що ендометріоз можна вважати екогенетичною хворобою. Потрапляння в організм великої кількості ксенобіотиків порушує злагоджену роботу системи детоксикації організму, результатом чого є надлишкове утворення вільних радикалів зі шкідливими наслідками на клітинному рівні [1–4].

Система захисту організму від токсичних речовин складається з фази активації ксенобіотиків, в якій провідне місце посідає система цитохромів Р450 (CYP); фази нейтралізації, яка здійснюється трансферазами і епоксидгідролазами, і фази виведення з організму Нерідко проміжні продукти біотрансформації можуть бути більш токсичними, мати більш виражену мутагенну, канцерогенну дію, ніж вихідні сполуки. Здатність метаболізувати ксенобіотики розрізняється в індивідів через наявність поліморфних варіантів генів, що є причиною зниження активності або відсутності продукту гена, що в багатьох дослідженнях пов'язують з підвищеним ризиком розвитку цілої низки захворювань, в тому числі ендометріозу [3, 5–7].

CYP2D6 – фермент першої фази біотрансформації ксенобіотиків. Метаболізує 20–25% лікарських препаратів та токсичних речовин. У різних осіб активність цього ферменту може сильно варіювати. Це пов'язано з тим, що ген CYP2D6 є високополіморфним: описано більше 70 його алельних варіантів. Найбільш клінічно значущими є мутантні алелі CYP2D6*3 і CYP2D6*4, оскільки вони через відсутність ферментативної активності відповідальні за формування у людини фенотипу «повільних метаболізаторів», який характеризується уповільненням кліренсу лікарських препаратів і зміною відповіді організму на дію ксенобіотиків. 75–90% усіх «повільних метаболізаторів» за CYP2D6 є носіями мутантних алелів CYP2D6*3 і CYP2D6*4. Частота алеля CYP2D6*4 в європейських популяціях досить висока і варіює від 20% до 25% [3, 8]. У жителів України поширеність генотипів за алельним варіантом *4 гена *CYP2D6* становить відповідно: *wt/wt* – 64,79%, *wt/*4* – 31,35% та **4/*4* – 3,86% [9]. Отримані частоти суттєво не відрізняються від частот у білих європейців.

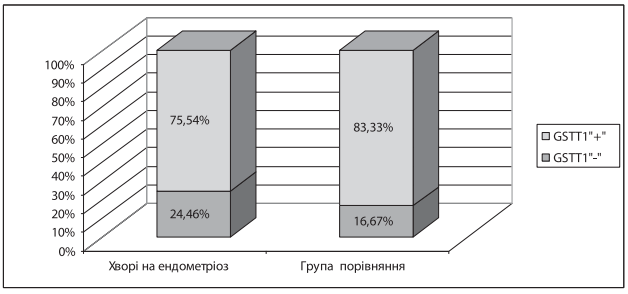
Глутатіон-S-трансферази (GSTs) є ферментами другої фази метаболізму ксенобіотиків. У людини виділяють кілька класів глутатіон-S-трансфераз: alpha (A), kappa (K), mu (M), omega (O), pi (P), theta (T). Ці ферменти каталізують реакцію кон'югації окисненого глутатіону через сульфгідрильні групи з електрофільними центрами великої різноманітності субстратів, тим самим залучаючись у процес захисту організму проти екзогенних субстратів, таких, як канцерогени, лікарські препарати та токсини навколишнього середовища, а також продукти ендогенного походження. Найбільш значущим для генетичних і біомедичних досліджень є функціонально неактивні варіанти генів *GSTM1* та *GSTT1*, які мають значного розміру делеції, внаслідок чого відповідні білкові продукти не синтезуються. Такі генетичні варіанти знижують чутливість індивідів до токсинів, ендогенних метаболітів і лікарських речовин. За даними різних авторів, функціонально неактивний варіант гена GSTM1 у гомозиготному стані присутній у 40–50% білих європейців [3, 10, 11]. Для населення України частота цього генотипу становить 49% [12].

Виявлено, що 15–30% європеоїдів, 22–29% негроїдів і 38–58% монголоїдів є гомозиготними за функціонально неактивним алелем GSTT1[3, 11]. Для населення України частота цього генотипу становить 19% [12].

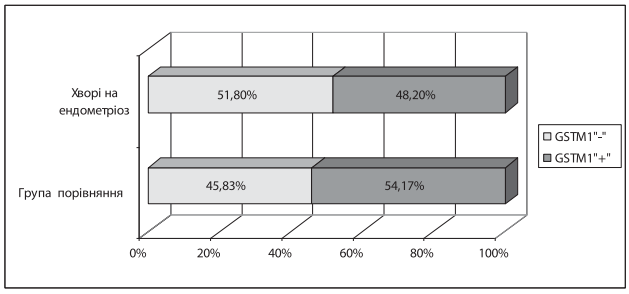
Мета роботи: визначити частоту поліморфних варіантів гена CYP2D6*4, функціонально неактивних алелів генів GSTM1 та GSTT1 у жінок, хворих на ендометріоз.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

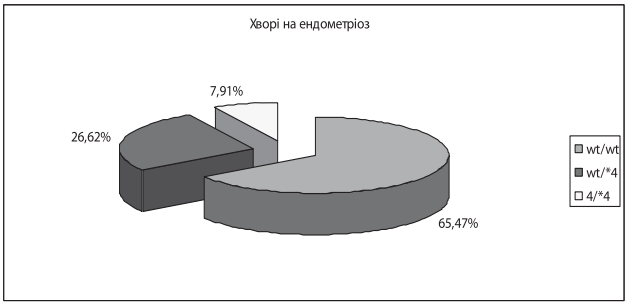
У процесі роботи було виконано комплексне обстеження 139 жінок, хворих на ендометріоз, яким проводили хірургічне лікування. Вік хворих коливався від 20 до 49 років. Для встановлення діагнозу виконували клініко-лабораторне обстеження з вивченням даних гінекологічного, екстрагенітального та сімейного анамнезу, гінекологічного УЗД органів малого таза з використанням абдомінального та вагінального трансд'юсерів, а також допплєрівського ефекту. Діагноз генітального ендометріозу встановлювали при гістологічному дослідженні тканин у разі видалення уражених ендометріозом тканин або під час діагностичної лапароскопії. Хворі жінки були розділені на три підгрупи відповідно до діагнозів «внутрішній ендометріоз (аденоміоз)», «зовнішній ендометріоз», «екстрагенітальний ендометріоз». До групи порівняння (контрольну) увійшли 192 практично здорові жінки репродуктивного віку. Загальна



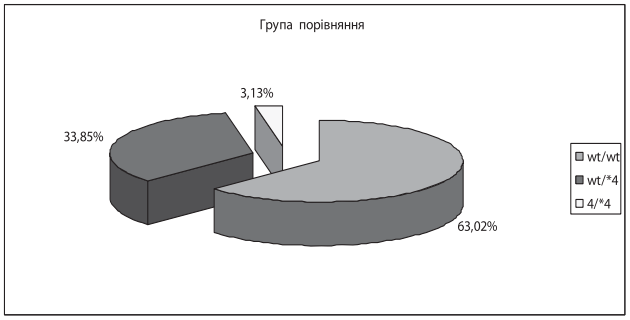
Мал. 1. Частота виявлення поліморфних варіантів гена GSTT1 у хворих на ендометріоз та пацієнтів групи порівняння



Мал. 2. Частота виявлення поліморфних варіантів гена GSTM1 у хворих на ендометріоз та пацієнтів групи порівняння



Мал. 3. Розподіл генотипів за алельними варіантами гена CYP2D6*4 у жінок, хворих на ендометріоз



Мал. 4. Розподіл генотипів за алельними варіантами гена CYP2D6*4 у жінок групи порівняння

кількість жінок, яким було виконано молекулярно-генетичне дослідження, склала 331 особу.

Молекулярно-генетичне дослідження було проведено для визначення частот алельного поліморфізму генів *GSTT1*, *GSTM1* та *CYP2D6* у хворих на ендометріоз та в групі порівняння. Матеріалом для дослідження була периферійна кров, яку забирали у пробірки з ЕДТА у кількості 2,7 мл. Виділення ДНК здійснювали за стандартним методом з використанням комерційної тест-системи „ДНК-сорб-В" (ЦНДІ Епідеміології Міністерства охорони здоров'я РФ). Під час здійснення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) використовували термоциклер GeneAmp 2700 (Applied Biosystems). Для оцінювання наявності делеційного поліморфізму генів *GSTM1* та *GSTT1* застосовували метод мультиплексної ПЛР, умови ампліфікації та послідовності праймерів були взяті з роботи M. Arand та співавторів [13]. Генотипи *wt/wt*, *wt/*4* і **4/*4* гена *CYP2D6* визначали методом ПЛР з подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПЛР-ПДРФ) за методикою, запропонованою M.A. Brown та співавторами [14]. Продукти ампліфікації розділяли відповідно до молекулярної маси за допомогою електрофорезу в 2% горизонтальному агарозному гелі із забарвленням бромистим етидієм, з візулізацією за допомогою трансілюмінатора («Біоком», Росія). Статистичне оброблення отриманих даних проводили з використанням критерію χ^2 та розрахунку співвідношення шансів OR з довірчими інтервалами за допомогою програм SPSS17.0, STATISTICA 10.0 та OR Calculator.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При порівнянні частот алельних варіантів генів *GSTM1*, *GSTT1*, *CYP2D6* у хворих на зовнішній, внутрішній та екстрагенітальний ендометріоз не було виявлено достовірних відмінностей ні між цими трьома групами, ні між кожною з груп і контролем (групою порівняння). Тому в подальшому розрахунки ризику розвитку захворювання проводили для загальної групи жінок з ендометріозом (139 осіб) у порівнянні з контрольною групою (192 практично здорові жінки).

При дослідженні поліморфізму генів *GSTM1*, *GSTT1*, *CYP2D6* у хворих на ендометріоз та в групі порівняння частоти (контролю) функціонально неактивного алеля гена *GSTT1* становили відповідно 24,46% і 16,67%; відмінності між групами були недостовірні [χ^2=2,60; OR=1,62 (0,94-2,78] (мал. 1).

Частоти функціонально неактивного алеля гена *GSTM1* становили відповідно 51,80% і 45,83%; відмінності між групами були недостовірні [χ^2 – 0,92; OR – 1,27 (0,82–1,97] (мал. 2).

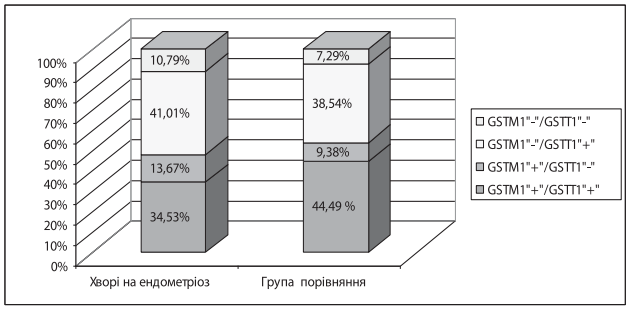
У жінок, хворих на ендометріоз, «дикий тип» гена *CYP2D6* в гомозиготному стані (*wt/wt*) було виявлено у 65,47% випадків, гетерозиготи (*wt/*4*) склали 26,62%, гомозиготи з алелем **4 (*4/*4)* – 7,91% (мал. 3).

У жінок групи порівняння ці показники склали відповідно 63,02%, 33,85% і 3,13% (мал. 4).

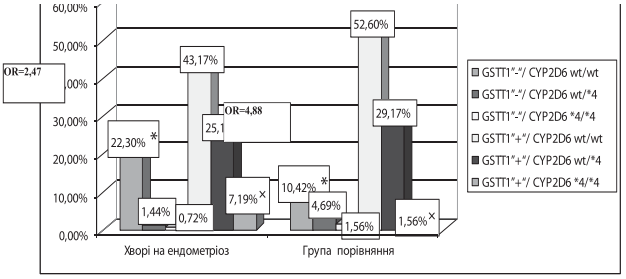
Було проведене порівняння частот поєднань генотипів *GSTM1"+"/GSTT1"+", GSTM1"+"/GSTT1"-", GSTM1"-"/GSTT1"+", GSTM1"-"/GSTT1"-"* у хворих на ендометріоз та в групі порівняння (мал. 5). Достовірних відмінностей в частотах асоціацій алельних варіантів для цих груп виявлено не було.

Було проведене порівняння частот поєднань генотипів *GSTM1"-"/CYP2D6wt/wt, GSTM1"-"/ CYP2D6 wt/*4, GSTM1"-"/ CYP2D6 *4/*4, GSTM1"+"/CYP2D6 wt/wt, GSTM1"+"/CYP2D6wt/*4, GSTM1"+"/CYP2D6*4/*4*, вірогідні відмінності в частотах комбінацій алельних варіантів виявлені не були.

При порівнянні частот поєднань генотипів *GSTT1"-"/CYP2D6wt/wt, GSTT1"-"/ CYP2D6 wt/*4, GSTT1"-"/ CYP2D6*4/*4, GSTT1"+"/ CYP2D6wt/wt, GSTT1"+"/ CYP2D6 wt/*4, GSTT1"+"/ CYP2D6*4/*4* асоціації алельних варіантів *GSTT1"-"/CYP2D6wt/wt та GSTT1"+"/ CYP2D6*4/*4* при ендометріозі зустрічались вірогідно частіше, ніж в контрольній групі: для асоціації алельних варіантів *GSTT1"-"/ CYP2D6wt/wt* – в 22,30% випадків у хворих на ендометріоз та в 10,42% випадків в контрольній групі [χ^2 – 8,74; OR – 2,47 (1,34–4,55)]; для асоціації алельних варіантів *GSTT1"+"/ CYP2D6*4/*4* – в 7,19% випадків у хворих на ендометріоз та в 1,56% випадків в контрольній групі [χ^2 – 5,37; OR – 4,88 (1,32–18,09)], тобто наявність нефункціональних алелей генів



Мал. 5. Частота виявлення асоціацій поліморфних варіантів генів GSTM1 та GSTT1 у хворих на ендометріоз та пацієнтів групи порівняння



Мал. 6. Частота виявлення асоціацій поліморфних варіантів генів GSTT1 та CYP2D6*4 у хворих на ендометріоз та у пацієнтів групи порівняння

1-ї або 2-ї фази детоксикації ксенобіотиків підвищує ризик розвитку ендометріозу (мал. 6).

При аналізі частот поєднань алельних варіантів генів *GSTM1*, *GSTT1* та *CYP2D6*4* у хворих на ендометріоз та пацієнтів групи порівняння було виявлено достовірну різницю між частотами поєднань генотипів *GSTM1"+"/ GSTT1"+"/ CYP2D6 wt/wt* у хворих на ендометріоз та пацієнтів групи порівняння – 17,27% у хворих на ендометріоз та 27,08% у пацієнтів групи порівняння [χ^2 – 3,86; OR – 0,56 (0,33–0,97)], (протективний генотип); *GSTM1"+"/ GSTT1"-"/ CYP2D6 wt/wt* та *GSTM1"+"/ GSTT1"+"/ CYP2D6 *4/*4* – підвищений ризик розвитку захворювання [χ^2 – 6,20; OR – 2,88 (1,30–6,41)] та [χ^2 – 3,93; OR – 8,62 (1,03–72,04)] відповідно (таблиця).

Таким чином, при дослідженні алельного поліморфізму генів *GSTT1, GSTM1* та *CYP2D6* у хворих на ендометріоз та пацієнтів групи порівняння (331 особа, 139 жінок з діагнозом „ендометріоз" та 192 жінки групи порівняння) у хворих на зовнішній, внутрішній та екстрагенітальний ендометріоз не було виявлено достовірних відмінностей ні між цими трьома групами, ні між кожною з груп і групою контролю.

При дослідженні алельного поліморфізму гена *GSTM1* вірогідної різниці між групою жінок, хворих на ендометріоз, та групою порівняння не було виявлено.

Було виявлено вірогідну різницю поєднань алельних варіантів генів *GSTT1* та *CYP2D6* між жінками, хворими на ендометріоз, та контрольною групою: асоціації алельних варіантів *GSTT1"-"/CYP2D6wt/wt* та *GSTT1"+"/ CYP2D6*4/*4* при ендометріозі зустрічались вірогідно частіше, ніж в контрольній групі: для асоціації алельних варіантів *GSTT1"-"/ CYP2D6wt/wt* – в 22,30% випадків у хворих на ендометріоз та в 10,42% випадків в контрольній групі [χ^2 – 8,74; OR – 2,47 (1,34–4,55)]; для асоціації алельних варіантів *GSTT1"+"/ CYP2D6*4/*4* – в 7,19% випадків у хворих на ендометріоз та в 1,56% випадків в контрольній групі [χ^2 – 5,37; OR – 4,88 (1,32–18,09)].

При аналізі частот поєднань алельних варіантів генів *GSTM1, GSTT1* та *CYP2D6*4* у хворих на ендометріоз та пацієнтів групи порівняння було виявлено достовірну різницю між частотами поєднань генотипів *GSTM1"+"/ GSTT1"+"/ CYP2D6 wt/wt* у хворих на ендометріоз та пацієнтів групи порівняння – 17,27% у хворих на ендометріоз та 27,08% в групі порівняння [χ^2 – 3,86; OR – 0,56 (0,33–0,97)], (протективний генотип); *GSTM1"+"/ GSTT1"-"/ CYP2D6 wt/wt* та *GSTM1"+"/ GSTT1"+"/ CYP2D6 *4/*4* – підвищений ризик розвитку захворювання [χ^2=6,20; OR=2,88 (1,30-6,41)] та [χ^2 – 3,93; OR – 8,62 (1,03–72,04)] відповідно, тобто наявність нефункціональних алелів генів 1-ї або 2-ї фази детоксикації ксенобіотиків підвищує ризик розвитку ендометріозу.

Таблиця 1

Розподіл частот поєднань генотипів генів GSTM1, GSTT1, CYP2D6 у хворих на ендометріоз та пацієнтів групи порівняння

Поєднання генотипів	Ендометріоз, N=139		Група порівняння, N=192		χ^2	OR	95%CI	p
	n	%	n	%				
GSTM1"+"/ GSTT1"+"/ CYP2D6 wt/wt	24	17,27	52	27,08	3,86	0,56	0,33-0,97	<0,05
GSTM1"+"/ GSTT1"-"/ CYP2D6 wt/wt	19	13,67	10	5,21	6,20	2,88	1,30-6,41	<0,05
GSTM1"-"/ GSTT1"+"/ CYP2D6 wt/wt	36	25,90	49	25,52	0,00	1,02	0,62-1,68	>0,05
GSTM1"-"/ GSTT1"-"/ CYP2D6 wt/wt	12	8,63	10	5,21	1,02	1,72	0,72-4,10	>0,05
GSTM1"+"/ GSTT1"+"/ CYP2D6 wt/*4	18	12,95	33	17,19	0,81	0,72	0,39-1,33	>0,05
GSTM1"+"/ GSTT1"-"/ CYP2D6 wt/*4	0	0	6	3,13	2,84	-	-	>0,05
GSTM1"-"/ GSTT1"+"/ CYP2D6 wt/*4	17	12,23	23	11,98	0,01	1,02	0,52-2,00	>0,05
GSTM1"-"/ GSTT1"-"/ CYP2D6 wt/*4	2	1,44	3	1,56	0,13	0,92	0,15-5,58	>0,05
GSTM1"+"/ GSTT1"+"/ CYP2D6 *4/*4	6	4,32	1	0,52	3,93	8,62	1,03-72,04	<0,05
GSTM1"+"/ GSTT1"-"/ CYP2D6 *4/*4	0	0	2	1,04	0,24	-	-	>0,05
GSTM1"-"/ GSTT1"+"/ CYP2D6 *4/*4	4	2,88	2	1,04	0,67	2,81	0,51-15,59	>0,05
GSTM1"-"/ GSTT1"-"/ CYP2D6 *4/*4	1	0,72	1	0,52	0,24	1,38	0,09-22,32	>0,05

Молекулярно-генетические маркеры риска развития эндометриоза

Н.Г. Горовенко, С.В. Подольская, Н.Ф. Захаренко

Эндометриоз на сегодняшний день считают мультифакторным заболеванием, которое может возникать вследствие взаимодействия многих генов, а также влияния факторов окружающей среды. В статье рассматривается информационная ценность некоторых генетических маркеров, ассоциированных с риском развития эндометриоза. Была изучена частота полимофных вариантов генов *GSTM1, GSTT1, CYP2D6*4* у больных эндометриозом. Согласно результатам нашего исследовании риск развития эндометриоза был выше для носителей генотипов *GSTM1 "+"/ GSTT1 "-"/ CYP2D6wt/wt* и *GSTM1 "+"/ GSTT1 "+"/ CYP2D6*4/*4* [χ^2 – 6,20; OR – 2,88 (1,30–6,41)] и [χ^2– 3,93, OR – 8,62 (1,03–72,04)] по сравнению с контрольной группой. Наличие генотипа *GSTM1"+"/ GSTT1"+"/ CYP2D6 wt/wt* было ассоциировано с пониженным риском возникновения заболевания.

Ключевые слова: *эндометриоз, молекулярно-генетические маркеры, гены, факторы окружающей среды.*

Molecular genetic risk markers for endometriosis

N.G. Gorovenko, S.V. Podolsky, N.F. Zakharenko

Endometriosis is currently viewed as multifactorial disease, which can appear due to interaction of multiple genes, as well as the environment factors. In the article is reviewed informational value of several genetic markers, associated with risk of development of endometriosis. Frequency of *GSTM1, GSTT1, CYP2D6*4* polymorphisms among the patients with endometriosis was examined. According to the results of the investigation risk of development of the endometriosis was higher for carriers of genotype *GSTM1"+"/GSTT1"-"/CYP2D6wt/wt* and *GSTM1 "+"/GSTT1 "+"/CYP2D6*4/*4* [χ^2 – 6,20; OR – 2,88 (1,30–6,41)] and [χ^2 – 3,93, OR – 8,62 (1,03–72,04)] in comparison to control group. Presence of the genotype *GSTM1"+"/ GSTT1"+"/CYP2D6 wt/wt* was associated with decreased risk of disease development.

Key words: *endometriosis, molecular genetic markers, genes, environmental factors.*

Сведения об авторах

Горовенко Наталия Григорьевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044)205-48-13

Подольская Светлана Владимировна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044)205-48-13

Захаренко Наталия Феофановна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологи НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 440-03-66

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамян Л.В. Генетические аспекты гинекологических заболеваний /Л.В. Адамян, В.А. Спицын, Е.Н. Андреева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 200 с.

2. Баскаков В.П. Эндометриоидная болезнь/ Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. – СПб.: Изд-во Н.-Л, 2002. – 452 с.

3. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009.–528 с.

4. Association between phthalate exposure and glutathione S-transferase M1 polymorphism in adenomyosis, leiomyoma and endometriosis /P.C. Huang, E.M. Tsai, W.F. Li, P.C. Liao, M.C. Chung, Y.H. Wang, S.L. Wang// Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 25, № 4. – P. 986–994.

5. Кулинский В.И. Система глутатиона I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы /В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, № 3. – С. 255–277.

6. Montgomery G.W. The search for genes contributing to endometriosis risk/ G.W. Montgomery, D.R. Nyholt, Z.Z. Zhao, S.A. Treloar, J.N. Painter, S.A. Missmer, S.H. Kennedy, K.T. Zondervan // Hum Reprod Update. – 2008. – Vol. 14, № 5. – P. 447–457.

7. Tempfer C.B. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: part II-endometriosis/ C.B. Tempfer, M. Simoni, B. Destenaves, B.C. Fauser //Hum Reprod Update. – 2009. – Vol. 15, № 1. – P. 97–118.

8. Zhou S.F. Polymorphism of human Cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I / S.F. Zhou // Clin. Pharmacogenet. – 2009. – Vol. 48, № 11. – P. 689–723.

9. Левкович Н.М. Аналіз частоти алельного варіанту *4 гена Cyp2D6 у жителів України / Н.М. Левкович, З.І. Россоха, Н.Г. Горовенко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – 2010. – Вип. 19, кн. 3. – С. 224–234.

10. Hayes J.D. Glutathione transferases / J.D. Hayes, J.U. Flanagan, I.R. Jowsey // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2005. – Vol. 45. – P. 51–88.

11. Metabolic gene polymorphism frequencies in control population / S. Garte, L. Gaspari, A.K. Alexandrie et al. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2001. – № 10. – P. 1239–1248.

12. Горовенко Н.Г. Роль генетично обумовлених змін системи детоксикації у розвитку патологічних станів / Н.Г. Горовенко, С.В. Подольська // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – 2010. – Вип. 19, кн. 3. – С. 88–94.

13. Arand M. A Multiplex Polymerase Chain Reaction Protocol for the Simultaneous Analysis of the Glutathione S-Transferase GSTM11 and GSTT1 Polymorphisms / M. Arand, R. Muhlbauer, J. Hengstler, E. Jager, J. Fuchs, L. Winkler, F.A. Oesch //Analytical Biochemistry. – 1996. – 236. – P. 184–186.

14. Brown M.A. Polymorphisms of the CYP2D6 gene increase susceptibility to ankylosing spondylitis / M.A. Brown, S. Edwards, E. Hoyle, S. Campbell, S. Laval, A.K. Daly [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2000. – Vol. 9. – P. 1563–1566.

15. Dun E.C. Advances in the genetics of endometriosis / E.C. Dun, R.N. Taylor, F. Wieser // Genome Med. – 2010. – Vol. 2, № 10. – P. 75.

16. Stilley J.A. Cellular and molecular basis for endometriosis-associated infertility / J.A. Stilley, J.A. Birt, K.L. Sharpe–Timms // Cell Tissue Res. – 2012. – Vol. 349, № 3. – P. 849–862.

17. Endometriosis and genetics: what responsibility for the genes? / B. Borghese, D. Vaiman, D. de Ziegler et al. // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 2010. – Vol. 39, № 3. – P. 196–207.

Статья поступила в редакцию 06.03.2013