

© Коллектив авторов, 2019

И.В. ПОНОМАРЕНКО¹, А.В. ПОЛОНИКОВ², М.И. ЧУРНОСОВ¹**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА**¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия²ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск, Россия

Проведен систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, об этиопатогенезе, факторах риска эндометриоза. Рассмотрены современные данные зарубежных и отечественных статей, найденных в Pubmed по данной теме. Приведены основные этиологические гипотезы, молекулярные механизмы формирования эндометриоза, описаны факторы риска развития заболевания. Согласно современным представлениям, эндометриоз является этиологически гетерогенным заболеванием, в основе развития которого лежит сложный комплекс гормональных, иммунологических, воспалительных, генетических и эпигенетических механизмов. Факторы риска эндометриоза активно изучаются, но полученные результаты неоднозначны и часто имеют противоречивый характер.

Ключевые слова: эндометриоз, этиология, патогенез, факторы риска.

Вклад авторов. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносков М.И.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносков М.И. Молекулярные механизмы и факторы риска развития эндометриоза. *Акушерство и гинекология.* 2019; 3: 26-31. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.3.26-31>

I.V. PONOMARENKO¹, A.V. POLONIKOV², M.I. CHURNOSOV¹**MOLECULAR MECHANISMS OF AND RISK FACTORS FOR ENDOMETRIOSIS**¹Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia²Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia

The paper carries out a systems analysis of the data available in the current literature on the etiopathogenesis and risk factors of endometriosis. It considers the current data of foreign and Russian articles found in Pubmed on this topic. The main etiological hypotheses and molecular mechanisms of endometriosis are given; risk factors for its development are described. According to modern concepts, endometriosis is an etiologically heterogeneous disease, the basis of which is a complex set of hormonal, immunological, inflammatory, genetic, and epigenetic mechanisms. The risk factors for endometriosis are being actively studied, but the results obtained are ambiguous and often contradictory.

Keywords: endometriosis, etiology, pathogenesis, risk factors.

Authors' contributions. Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I.: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, analysis of the obtained data, article writing.

Conflict of interest. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Financing. The study was performed without external funding.

For citation: Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. *Molecular mechanisms of and risk factors for endometriosis.* *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2019; (3): 26-31. (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.3.26-31>

Эндометриоз – процесс, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию [1]. Эндометриоз – это достаточно распространенное гинекологическое заболевание, встречающееся у 10% женщин репродуктивного возраста. Среди подростков с тазовыми болями его частота составляет 50% [2]. Согласно данным литературы, у многих женщин эндометриоз диаг-

ностируется в среднем через 6–12 лет после появления первых признаков заболевания [3]. Общие экономические затраты на лечение женщин с данным заболеванием в США составляют 22 млрд. долларов в год [4].

В зависимости от локализации процесса эндометриоз может быть генитальным и экстрагенитальным. Генитальный эндометриоз, в свою очередь, подразделяется на аденомиоз (эндометриоз тела матки) и наружный эндометриоз (эндо-

триоз шейки матки, влагалища, промежности, ретроцервикальной области, яичников, маточных труб, брюшины, прямокишечно-маточного углубления) [1].

На сегодняшний день существует множество теорий развития эндометриоза: имплантационная теория, теория целомической метаплазии, эмбриональная (или дизонтогенетическая) теория, теория гормональных и иммунологических нарушений, теория генетической предрасположенности и др. [5–11].

Наиболее распространенной является имплантационная теория, согласно, которой, происходит ретроградный заброс менструальной крови из матки через фаллопиевы трубы в брюшную полость (при хирургических абортах, травматичных родах, во время спастических сокращений матки) с последующей имплантацией клеток эндометрия [5–10]. Однако ретроградная менструация встречается у 90% женщин репродуктивного возраста, а эндометриоз, согласно литературным данным, развивается только у 1 из 10 женщин [8]. Это можно объяснить тем, что для адгезии и роста эктопического эндометрия необходимы дополнительные факторы, такие как продолжительность менструального цикла (короткий менструальный цикл, увеличение продолжительности менструации и количества менструальных выделений), аномальные аутопические клетки эндометрия, снижение иммунного контроля, изменения перитонеальной среды или повышение ангиогенного потенциала [7].

Согласно теории целомической метаплазии, эндометриоз развивается в результате перерождения мезотелия брюшины, плевры, эндотелия лимфатических сосудов и других тканей в эндометриоподобную ткань под действием гормональных и/или иммунологических факторов [6, 9]. Подобной является эмбриональная (дизонтогенетическая) теория, которая предполагает, что источником эндометриоидного очага могут быть клетки, оставшиеся от мюллеровых каналов при нарушении эмбриогенеза [9]. Данные гипотезы объясняют развитие эндометриоза у девочек в препубертатном возрасте.

По данным литературы, эндометриоз является эстроген-зависимым заболеванием [5, 10, 12]. В аутопическом и эктопическом эндометрии у женщин с эндометриозом наблюдается повышенная экспрессия фермента ароматазы, по сравнению с нормальным эндометрием здоровых женщин, которая принимает участие в локальном синтезе эстрадиола. Она катализирует превращение циркулирующего андростендиона в эстрон, который под действием фермента 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 1 преобразуется в эстрадиол [9]. Способность эндометриоидных очагов производить эстрадиол *de novo* играет важную роль в распространении фрагментов эндометрия и может облегчить их имплантацию в брюшную полость [13]. Эстрогены стимулируют клеточную пролиферацию, а также активируют киназные сигнальные пути, приводящие к подавлению апоптоза [8, 14].

Согласно литературным данным, эндометриоидная ткань у женщин с эндометриозом резистентна к прогестерону. Это обеспечивает локальное повышение продукции эстрадиола из-за неспособности прогестерона активировать фермент 17 β -гидроксистероиддегидрогеназу типа 2, который катализирует обратное превращение эстрадиола в эстрон. Эндометриоидные гетеротопии не имеют прогестероновых рецепторов-B, а прогестероновые рецепторы-A, экспрессируются незначительно [9]. Таким образом, эндометриоидные очаги являются дополнительным источником локальной гиперэстрогении, что приводит к усилению пролиферативных влияний эстрогенов.

При эндометриозе действие эстрогенов непосредственно связано с воспалением, что подтверждается опосредованным эстрогенами повышением продукции простагландинов, цитокинов и хемокинов в эндометриоидных очагах [14]. В свою очередь, простагландины принимают участие в синтезе эстрадиола в эндометриоидной ткани посредством активации стероидогенного фактора 1 (CYP19A1), а также увеличивают выживаемость клеток эндометрия за счет активации сигнальных путей [14]. Цитокины, такие, как фактор некроза опухоли (TNF) – α , интерлейкин (IL) -1, интерферон-гамма и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор являются ключевыми медиаторами межклеточных взаимодействий, как в иммунной, так и в эндокринной системах. Действуя через определенные рецепторы, цитокины могут оказывать пролиферативное, хемоаттрактантное и/или ангиогенное действие. Цитокины обеспечивают не только первоначальное прикрепление и инвазию клеток эндометрия в мезотелиальную оболочку брюшины, но также и ангиогенез, что способствует росту и развитию эндометриоидного очага [15]. Хемокины, такие как, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), IL-8 и стромальный клеточный фактор-1, сигнализируют иммунным клеткам о месте повреждения и стимулируют их к выработке цитокинов [16]. Согласно литературным данным, у женщин с эндометриозом регистрируются повышенные концентрации TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , общего IL-1, IL-6, IL-8 и MCP-1 в перитонеальной жидкости, по сравнению со здоровыми женщинами [9, 16]. Кроме того, установлена положительная корреляция между концентрацией TNF- α и размером эндометриоидного очага [9].

Согласно данным литературы, наряду с гормональными факторами, пусковым механизмом развития эндометриоза могут служить нарушения в работе иммунной системы, проявляющиеся в угнетении клеточного и гуморального иммунитета [1, 5, 9, 10]. Так, в норме при ретроградном забросе менструальной крови в брюшную полость происходит лизис эндометриальных клеток. Однако при сдвигах в работе иммунной системы может наблюдаться инвазия и дальнейший рост клеток эндометрия. У женщин с эндометриозом в эндометриальных очагах и в перитонеальной жидкости увеличено количество лейкоцитов и макрофа-

гов [8]. Кроме того, натуральные киллеры у этих пациенток проявляют сниженную цитотоксичность. Как иммунные, так и эндометриальные клетки продуцируют цитокины и факторы роста (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , RANTES, сосудисто-эндотелиальный фактор роста), которые вызывают клеточную пролиферацию и ангиогенез, тем самым способствуя имплантации и росту эктопических эндометриоидных клеток [8, 15, 17]. Следует отметить, что аутоиммунные заболевания чаще встречаются у женщин с эндометриозом, что также подтверждает вовлеченность иммунной системы в патогенез данной патологии [6, 8].

В литературе имеются данные о том, что для развития аденомиоза ключевое значение имеет механическое повреждение переходной зоны миометрия, к которому могут приводить многочисленные роды, повторные аборт, особенно, выполненные с помощью кюретажа [6].

Важное значение для развития эндометриоза имеет наследственная предрасположенность (теория генетической предрасположенности) [8]. У родственников первой степени родства женщин с эндометриозом риск развития данной патологии в шесть раз выше [18]. Вклад генетических факторов в развитие эндометриоза составляет 51% [19]. Следует отметить, что молекулярно-генетические детерминанты эндометриоза активно изучаются как зарубежными, так и отечественными учеными [19–22]. Ряд этих полиморфных локусов вовлечены и в формирование гиперплазии эндометрия [23]. Следует отметить, что полученные при этом результаты неоднозначны и слабо воспроизводимы в различных лабораториях. Также при оценке полученных результатов ассоциативных исследований эндометриоза следует учитывать этнический состав изученных групп женщин [24, 25] и функциональное значение, включенных в исследование полиморфных локусов [26].

Наряду с генетическими факторами важное значение в развитии эндометриоза отводится эпигенетическим изменениям [19, 20, 27, 28]. Исследования эпигенетики эндометриоза свидетельствуют о существенных отличиях в профиле CpG метилирования между эндометриоидными стромальными клетками и клетками стромы нормального эндометрия [27]. Показаны различия в дифференциальном метилировании генов, кодирующих транспортные белки (SLC22A23), сигнальные белки (BDNF, DAPK1, ROR1 и WNT5A), транскрипционные факторы (семейство GATA, HAND2, кластер HOXA, NR5A1, OSR2, TBX3), протоонкоген JAZF1. Показаны существенные изменения в модификации гистоновых белков при эндометриозе [28].

Согласно материалам работ последних лет, значимую роль в развитии эндометриоза имеют некодирующие РНК (non-coding RNAs) в частности микро-РНК (miRNAs) [20, 29]. Эти РНК участвуют в регуляции воздействия стероидных гормонов на эндометрий. Установлены различия в экспрессии микро-РНК в эктопическом и эутопическом эндометрии. В нормальной ткани эндометрия повышена экспрессия miR-135a/b,

тогда как в эндометриоидной ткани зарегистрирована более высокая экспрессия miR-29c, miR-145 и пониженная – miR-196b, miR-199a, miR-23a/b. Показана связь между экспрессией miRNA и уровнем транскрипции соответствующих таргетных белков, имеющих важное значение в патогенезе эндометриоза [29].

Итак, к настоящему времени известно значительное число теорий развития эндометриоза, однако лежащие в основе его формирования фундаментальные биологические механизмы остаются до конца не ясными, [1], ни одна из них не объясняет все существующие случаи этого заболевания [11]. При этом изучение генетических и молекулярных аспектов развития эндометриоза является одним из перспективных направлений последнего времени [11].

Следует отметить, что возможности практического использования современных данных геномики и протеомики о механизмах развития эндометриоза весьма ограничены. Диагностировать эндометриоз можно лишь с использованием инвазивных манипуляций и морфологического подтверждения, нет определенных биомаркеров в крови, слюне или моче, по которым можно было бы уверенно поставить данный диагноз, а применяемые методы лечения направлены в основном лишь на уменьшение выраженности симптомов эндометриоза [11]. Однако, как указывается в работе Адамян Л.В. и др. [1] «пришло время для кардинальных научных успехов, основанных на новых методах клеточной и молекулярной биологии, генетики, типировании ткани, иммунологии, которые позволят определить реальные причины возникновения и развития этого загадочного заболевания. Только, когда мы поймем до конца что такое эндометриоз, мы сможем его эффективно лечить». Данные исследования дают надежду на выявление новых молекулярных мишеней для эффективной терапии пациенток с эндометриозом [11].

Литературные данные о факторах риска развития эндометриоза неоднозначны и противоречивы. В ряде работ указывается на связь с развитием эндометриоза массы тела, менархе, длительности менструальных выделений и продолжительности менструального цикла, беременности и паритета, инвазивных внутриматочных вмешательств, отягощенного семейного анамнеза, особенностей питания, приема алкоголя и др. [30–34]. Аденомиоз характерен для много рожавших женщин старшего возраста, имеющих индуцированные и спонтанные аборт и роды путем кесарева сечения [6, 35].

Результаты исследований связи менархе с развитием эндометриоза носят противоречивый характер. В ряде работ раннее менархе ассоциировано с повышенным риском развития эндометриоза [34], в других работах возраст менархе не связан с развитием заболевания [31, 32, 36], или, наоборот, раннее менархе является протективным фактором [37]. Проведенный Nnoaham K.E. et al. [30] мета-анализ 18 публикаций, посвященных исследованию ассоциаций менархе с эндометриозом (3805

больных и 9526 контроль) показал небольшое увеличение риска развития эндометриоза при раннем менархе. В основе этого, как указывается авторами, может лежать увеличение числа менструаций в течение жизни женщин с ранним менархе и, вследствие этого, увеличение вероятности ретроградной менструации, что может повышать риск развития эндометриоза. Следует отметить, что беременности и паритет, обуславливающие уменьшение числа менструаций в течение жизни женщины, снижают риск развития эндометриоза [32, 34]. Показано, что длительные и обильные менструации, короткий менструальный цикл являются факторами риска развития эндометриоза. Считается, что при более коротком менструальном цикле увеличивается частота менструаций, что в свою очередь повышает риск ретроградной менструации. Также, риск ретроградного заброса менструальной крови может увеличиваться при длительных и обильных менструациях [33]. Кроме того, эндометриоидноподобная ткань у женщин с коротким менструальным циклом подвержена более длительному воздействию более высокого уровня эстрогенов, чем у женщин с длинным циклом [33].

В ряде исследований указывается на повышенный риск развития эндометриоза у женщин с низким индексом массы тела [31, 38]. В результате проведенного мета-анализа Yong L. et al. [39] показано снижение риска развития эндометриоза $OR=0,67$ при увеличении индекса массы тела на каждые 5 кг/м². Одним из объяснений ассоциации низкого индекса массы тела с повышенным риском развития эндометриоза может являться тот факт, что более высокий уровень эстрогенов, характерный для женщин с ожирением, может приводить к ановуляторному и нерегулярному менструальному циклу, что обуславливает в конечном итоге снижение вероятности ретроградной менструации [36]. Также, следует отметить, что низкий вес при рождении является фактором риска развития эндометриоза [27]. Наряду с этим, есть работы, сообщающие об отсутствии ассоциации индекса массы тела с формированием заболевания [40, 41].

Изучается связь развития эндометриоза с особенностями питания женщин. В обзорной статье Parazzini F. et al. [42] на основе анализа результатов 11 исследований обсуждается протективное значение для развития заболевания употребления овощей, полиненасыщенных жирных кислот омега-3 и рисковая роль – употребления красного мяса, кофе, транс-жиров. Однако, как подчеркивают авторы, доказательства связи диеты с риском развития эндометриоза сомнительны. Не выявлено связей между употреблением кофе и риском развития эндометриоза и в работе Chiaffarino F. et al. [43]. Проведенный мета-анализ Parazzini F. et al. [44] свидетельствует о том, что употребление алкоголя увеличивает риск развития эндометриоза ($OR=1,24$).

Имеются данные, что на формирование эндометриоза влияют такие факторы как инвазивные

внутриматочные вмешательства (при хирургических абортах, травматичных родах), высокая частота перенесенных и сопутствующих воспалительных заболеваний женских половых органов, способствующие адгезии и инвазии клеток эндометрия [5]. Показано, что наличие абортов в анамнезе повышает риск развития эндометриоза ($OR=2,38$) [36].

Заключение

Таким образом, эндометриоз является этиологически гетерогенным заболеванием, в основе развития которого лежит сложный комплекс гормональных, иммунологических, воспалительных, генетических и эпигенетических механизмов, а факторы риска его развития неоднозначны. Изучение генетических и молекулярных аспектов развития эндометриоза является одним из перспективных направлений последнего времени. Данные исследования дают надежду на выявление новых молекулярных мишеней для эффективной терапии пациенток с эндометриозом.

Литература/References

1. Адамян Л.В., ред. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М.: Российское общество акушеров-гинекологов, ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» Минздрава РФ; 2013. 66с. [Adamyan L.V., ed. Endometriosis: diagnosis, treatment and rehabilitation. Federal clinical guidelines for the management of patients. М.: Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, FSBI Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. V. I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation; 2013. 66p. (in Russian)]
2. Anglesio M.S., Papadopoulou N., Ayhan A., Nazeran T.M., Noë M., Horlings H.M. et al. Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer. N. Engl. J. Med. 2017; 376(19): 1835-48. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1614814>.
3. Surrey E., Carter C.M., Soliman A.M., Khan S., DiBenedetti D.B., Snabes M.C. Patient-completed or symptom-based screening tools for endometriosis: a scoping review. Arch. Gynecol. Obstet. 2017; 296(2): 153-65. <https://dx.doi.org/10.1007/s00404-017-4406-9>.
4. Soliman A.M., Yang H., Du E.X., Kelley C., Winkel C. The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review. Hum. Reprod. 2016; 31(4): 712-22. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dev335>.
5. Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2010. 468с. [Kiselev V.I., Sidorova I.S., Unanyan A.L., Muizhnek E.L. Hyperplastic processes of the organs of the female reproductive system: theory and practice. М.: MEDPRAKTIKA-M; 2010. 468p. (in Russian)]
6. Адамян Л.В., Фархат К.Н., Макиян З.Н., Савилова А.М. Молекулярно-биологическая характеристика эутопического и эктопического эндометрия (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2015; 21(5): 8-16. [Adamyan L.V., Farhat K.N., Makiyan Z.N., Savilova A.M. Molecular-biological characteristics of eutopic and ectopic endometria (literature review). Reproduction problems. 2015; 21 (5): 8-16. (in Russian)] <https://dx.doi.org/10.17116/repro20152158-16>.
7. Mehedintu C., Plotogea M., Ionescu S., Antonovici M. Endometriosis still a challenge. J. Med. Life. 2014; 7(3): 349-57.
8. Sourial S., Tempest N., Napangama D.K. Theories on the pathogenesis of endometriosis. Int. J. Reprod. Med. 2014; 2014: 179515. <https://dx.doi.org/10.1155/2014/179515>.

9. *Ahn S.H., Monsanto S.P., Miller C., Singh S.S., Thomas R., Tayade C.* Pathophysiology and immune dysfunction in endometriosis. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 795976. <https://dx.doi.org/10.1155/2015/795976>.
10. *Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К.* Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор; 2017. 615с. [*Yarmolinskaya M.I., Aylamazyan E.K.* Genital endometriosis. Different facets of the problem. SPb.: Eco-Vector; 2017. 615p. (in Russian)]
11. *Адамян Л.В., Азнаурова Я.Б.* Молекулярные аспекты патогенеза эндометриоза. Проблемы репродукции. 2015; 21(2): 66-77. [*Adamyam L.V., Aznaurova Ya.B.* Molecular aspects of the pathogenesis of endometriosis. *Reproduction problems.* 2015; 21 (2): 66-77. (in Russian)] <https://dx.doi.org/10.17116/repro201521266-77>.
12. *Zhao Y., Gong P., Chen Y., Nwachukwu J.C., Srinivasan S., Ko C.* et al. Dual suppression of estrogenic and inflammatory activities for targeting of endometriosis. *Sci. Transl. Med.* 2015; 7(271): 271ra9. <https://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3010626>.
13. *Han S.J., Jung S.Y., Wu S.-P., Hawkins S.M., Park M.J., Kyo S.* et al. Estrogen Receptor β modulates apoptosis complexes and the inflammasome to drive the pathogenesis of endometriosis. *Cell.* 2015; 163(4): 960-74. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.034>.
14. *Monsivais D., Dyson M.T., Yin P., Coon J.S., Navarro A., Feng G.* et al. ER β - and prostaglandin E2-regulated pathways integrate cell proliferation via Ras-like and estrogen-regulated growth inhibitor in endometriosis. *Mol. Endocrinol.* 2014; 28(8): 1304-15. <https://dx.doi.org/10.1210/me.2013-1421>.
15. *Salmeri F.M., Laganà A.S., Sofò V., Triolo O., Sturlese E., Retto G.* et al. Behavior of tumor necrosis Factor- α and tumor necrosis factor receptor 1/tumor necrosis factor receptor 2 system in mononuclear cells recovered from peritoneal fluid of women with endometriosis at different stages. *Reprod. Sci.* 2015; 22(2): 165-72. <https://dx.doi.org/10.1177/1933719114536472>.
16. *Sikora J., Mielczarek-Palacz A., Kondera-Anasz Z.* Imbalance in cytokines from interleukin-1 family - role in pathogenesis of endometriosis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012; 68(2): 138-45. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0897.2012.01147.x>.
17. *Nothnick W., Alali Z.* Recent advances in the understanding of endometriosis: the role of inflammatory mediators in disease pathogenesis and treatment. *F1000Res.* 2016; 5. pii: F1000 Faculty Rev-186. <https://dx.doi.org/10.12688/f1000research.7504.1>.
18. *Burney R.O., Giudice L.C.* Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2012; 98(3): 511-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.029>.
19. *Rahmioglu N., Montgomery G.W., Zondervan K.T.* Genetics of endometriosis. *Womens Health (Lond.)*. 2015; 11(5): 577-86. <https://dx.doi.org/10.2217/whe.15.41>.
20. *Baranov V., Malysheva O., Yarmolinskaya M.* Pathogenomics of endometriosis development. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(7). pii: E1852. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms19071852>.
21. *Радзинский В.Е., Алтухова О.Б.* Молекулярно-генетические детерминанты бесплодия при генитальном эндометриозе. Научные результаты биомедицинских исследований. 2018; 4(3): 21-30. [*Radzinsky V.E., Altuchova O.B.* Molecular-genetic determinants of infertility in genital endometriosis. *Research Results in Biomedicine.* 2018;4(3):21-30. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3>.
22. *Matalliotakis M., Zervou M.I., Eliopoulos E., Matalliotaki C., Rahmioglu N., Kalogiannidis I.* et al. The role of IL-16 gene polymorphisms in endometriosis. *Int. J. Mol. Med.* 2018; 41(3): 1469-76.
23. *Демакова Н.А.* Молекулярно-генетические характеристики пациенток с гиперплазией и полипами эндометрия. Научный результат. Медицина и фармация. 2018; 4(2):26-39. [*Demakova N.A.* Molecular and genetic characteristics of patients with hyperplasia and endometrial polyps. *Research Result. Medicine and Pharmacy.* 2018; 4 (2): 26-39. (in Russian)]. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4
24. *Рудых Н.А., Сиротина С.С.* Генетические соотношения русских и украинских популяций Белгородской области. Научный результат. Медицина и фармация. 2015; 1(3): 72-79. [*Rudykh N.A., Sirotnina S.S.* Genetic interrelations of Russian and Ukrainian populations of Belgorod region]. *Research Result. Medicine and Pharmacy.* 2015; 1(3): 72-79. (in Russian)]. DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-72-79
25. *Сорокина И.Н., Рудых Н.А., Безменова И.Н., Полякова И.С.* Популяционно-генетические характеристики и генетико-эпидемиологическое исследование ассоциаций генов-кандидатов с мультифакториальными заболеваниями. Научные результаты биомедицинских исследований. 2018; 4 (4): 20-30. [*Sorokina I.N., Rudykh N.A., Bezmenova I.N., et al.* Population genetic characteristics and genetic epidemiological research of candidate genes associations with multifactorial diseases. *Research Results in Biomedicine.* 2018; 4 (4): 20-30 (In Russian)]. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-3
26. *Пономаренко И.В.* Отбор полиморфных локусов для анализа ассоциаций при генетико-эпидемиологических исследованиях. Научный результат. Медицина и фармация. 2018;4(2):40-54. [*Ponomarenko I.V.* Selection of polymorphic loci for association analysis in genetic-epidemiological studies. *Research Result. Medicine and Pharmacy.* 2018;4(2):40-54. (in Russian)]. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5
27. *Yotova I., Hsu E., Do C., Gaba A., Sczabolcs M., Dekan S.* et al. Epigenetic alterations affecting transcription factors and signaling pathways in stromal cells of endometriosis. *PLoS One.* 2017; 12(1): e0170859. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0170859>.
28. *Borghese B., Zondervan K.T., Abrao M.S., Chapron C., Vaiman D.* Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis. *Clin. Genet.* 2017; 91(2): 254-64. <https://dx.doi.org/10.1111/cge.12897>.
29. *Nothnick W.B.* Non-coding RNAs in uterine development, function and disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; 886: 171-89. https://dx.doi.org/10.1007/978-94-017-7417-8_9.
30. *Nnoaham K.E., Webster P., Kumbang J., Kennedy S.H., Zondervan K.T.* Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Fertil. Steril.* 2012; 98(3): 702-12. e6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.035>.
31. *Peterson C.M., Johnstone E.B., Hammoud A.O., Stanford J.B., Varner M.W., Kennedy A.* et al. Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 208(6): 451. e1-11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.02.040>.
32. *Ashrafi M., Sadatmahalleh S.J., Akhoond M.R., Talebi M.* Evaluation of risk factors associated with endometriosis in infertile women. *Int. J. Fertil. Steril.* 2016; 10(1): 11-21.
33. *Wei M., Cheng Y., Bu H., Zhao Y., Zhao W.* Length of menstrual cycle and risk of endometriosis: a meta-analysis of 11 case-control studies. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(9): e2922. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000002922>.
34. *Parazzini F., Esposito G., Tozzi L., Noli S., Bianchi S.* Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017; 209: 3-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.04.021>.
35. *Parazzini F., Mais V., Cipriani S., Busacca M., Venturini P.* Determinants of adenomyosis in women who underwent hysterectomy for benign gynecological conditions: results from a prospective multicentric study in Italy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009; 143(2): 103-6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2008.12.010>.
36. *Moini A., Malekzadeh F., Amirchaghmaghi E., Kashfi F., Akhoond M.R., Saei M.* et al. Risk factors associated with endometriosis among infertile Iranian women. *Arch. Med. Sci.* 2013; 9(3): 506-14. <https://dx.doi.org/10.5114/aoms.2013.35420>.
37. *Buck Louis G.M., Hediger M.L., Peña J.B.* Intrauterine exposures and risk of endometriosis. *Hum. Reprod.* 2007; 22(12): 3232-6. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dem338>.
38. *Backonja U., Buck Louis G.M., Lauver D.R.* Overall adiposity, adipose tissue distribution, and endometriosis: a systematic review. *Nurs. Res.* 2016; 65(2): 151-66. <https://dx.doi.org/10.1097/NNR.0000000000000146>.
39. *Yong L., Weiyuan Z.* Association between body mass index and endometriosis risk: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017; 8(29): 46928-36. <https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.14916>.
40. *Vercellini P., Buggio L., Somigliana E., Barbara G., Viganò P., Fedele L.* Attractiveness of women with rectovaginal endometriosis: a case-control study. *Fertil. Steril.* 2013; 99(1): 212-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.08.039>.

33. *Selmani M., Ghaleh T.D., Darabi M., Darabi M., Rashvand Z., Najafipour R.* H45V polymorphism of CETP gene and lipid profile in women with endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.* 2013; 29(7): 712-5. <https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2013.797396>.
34. *Parazzini F., Viganò P., Candiani M., Fedele L.* Diet and endometriosis risk: a literature review. *Reprod. Biomed. Online.* 2013; 26(4): 323-36. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.12.011>.
35. *Chiapparino F., Bravi F., Cipriani S., Parazzini F., Ricci E., Viganò P.* et al. Coffee and caffeine intake and risk of endometriosis: a meta-analysis. *Eur. J. Nutr.* 2014; 53(7): 1573-9. <https://dx.doi.org/10.1007/s00394-014-0662-7>.
44. *Parazzini F., Cipriani S., Bravi F., Pelucchi C., Chiapparino F., Ricci E.* et al. A metaanalysis on alcohol consumption and risk of endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 209(2): 106. e1-10. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.05.039>

Поступила 12.03.2018

Принята в печать 20.04.2018

Received 12.03.2018

Accepted 20.04.2018

Сведения об авторах:

Пономаренко Ирина Васильевна, к.м.н., доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Адрес: 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85. Телефон: 8 (4722) 30-13-83. E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>.

Полоников Алексей Валерьевич, д.м.н., профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. Телефон: 8 (4712) 58-81-47. E-mail: polonikovav@kursksmu.net.

Чурносов Михаил Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Адрес: 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85. Телефон: 8 (4722) 30-13-83. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. <http://orcid.org/0000-0003-1254-6134>.

About the authors:

Ponomarenko, Irina V., MD, associate professor of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University. Address: Russia, 308015, Belgorod, Pobedy str. 85. Tel.: +74722301383. E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>.

Polonikov, Alexey V., MD, Professor, Head of the Department of Biology, Medical Genetics and Ecology, Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia. Address: Russia, 305041, Kursk, K. Marx str. 3. Tel.: +74712588147. E-mail: polonikovav@kursksmu.net.

Churnosov, Mikhail I., MD, professor, head of the Department of Biomedical Disciplines Medical Faculty, Belgorod State National Research University. Address: Russia, 308015, Belgorod, Pobedy str. 85. Tel.: +74722301383. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. <http://orcid.org/0000-0003-1254-6134>.