

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ И ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ЭНДОМЕТРИОЗА

Е. Дубинская¹, доктор медицинских наук,
А. Гаспаров¹, доктор медицинских наук, профессор,
Т. Федорова², доктор медицинских наук, профессор,
Н. Лаптева¹,
Д. Титов³

¹Российский университет дружбы народов

²Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова

³Объединенная больница с поликлиникой, Управление делами Президента РФ

E-mail: eka-dubinskaya@yandex.ru

Авторы оценивают клинико-анамнестические характеристики пациенток с бесплодием и перитонеальной формой эндометриоза в сопоставлении с точечными мутациями гена NAT2.

Ключевые слова: эндометриоз, бесплодие, полиморфизм генов NAT2, клинико-анамнестические особенности.

Почти у каждой 4-й пациентки эндометриоз сочетается с бесплодием [1, 2]. Несмотря на многочисленные исследования, роль этого заболевания в механизмах снижения фертильности до настоящего времени не установлена.

Согласно литературным данным, наличие мутаций в генах системы детоксикации ксенобиотиков ассоциировано с распространенными стадиями эндометриоза и экстрагенитальным эндометриозом [3, 4]. Доказано, что определенные мутации в гене NAT2 приводят к формированию медленного фенотипа ацетилирования, обусловленного снижением количества или устойчивости фермента N-ацетилтрансферазы [5]. При подобных изменениях нарушается метаболизм ксенобиотиков, что повышает уровень эндогенной интоксикации, влияя на функционирование ряда систем организма. Возможно, эти нарушения влияют на эффективность лечения бесплодия у пациенток с перитонеальной формой эндометриоза.

Целью настоящего исследования явилась оценка клинико-анамнестических особенностей у пациенток с бесплодием и перитонеальной формой эндометриоза в сопоставлении с точечными мутациями в гене NAT2.

В исследовании участвовали пациентки (n=210) с бесплодием и эндометриозом, верифицированным при лапароскопии. По результатам генетического обследования пациентки в зависимости от наличия или отсутствия точечных мутаций гена NAT2 (с.341Т>С, с.481С>Т, с.590G>А и с.803A>G) были разделены на 2 группы. Основную группу составили 187 (89,0%) пациенток, у которых были выявлены мутации в гене NAT2: 1–2 мутации – у 84 (44,9%), ≥3 – у 103 (55,1%). В группе сравнения были 23 (11,0%) пациентки без указанных мутаций. В каждой группе проводили клинико-

статистический анализ состояния соматического и репродуктивного здоровья.

При сборе анамнеза особое внимание уделяли менструальной и репродуктивной функциям у пациенток, исходя предшествующих беременностей, а также их осложнений. Оценивали частоту инфекционных заболеваний в детстве, характер течения воспалительного процесса, получали данные о сопутствующей экстрагенитальной патологии и перенесенных оперативных вмешательствах, травмах, наследственных заболеваниях. Оценивали индекс массы тела (ИМТ) по G. Vray [6].

Генетическое исследование на наличие полиморфизма генов NAT2 проводили в лаборатории на базе НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи. Информированное согласие на использование крови для проведения исследования получено у всех пациенток.

Материалом для исследования служили образцы ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови пациенток. В качестве консерванта использовали 1 мл 0,5М этилендиаминтетрауксусной кислоты (рН 8,0).

Статистическая обработка результатов проведена с применением компьютерных программ SPSS 13.0 и Statistica 6.0 для Windows. Нормальность распределения в группах оценивали по критерию Шапиро–Уилка (W-тест). Корреляцию количественных показателей оценивали посредством анализа с использованием коэффициента ранговой корреляции (r) по Спирмену, корреляцию дихотомических величин – с использованием коэффициента Пирсона (φ). Определяли также критические значения для полученного коэффициента корреляции с использованием специальных таблиц и построением оси значимости. При значениях коэффициента <0,14 (p<0,05) и >0,18 (p<0,01) он попадал в зону значимости.

Результаты представлены в виде среднего ± стандартное отклонение (M±SD) и среднего ± ошибка среднего (M±m). Различия между группами считали достоверными при p<0,05.

Понятие клинической информативности клинико-анамнестических и лабораторных показателей включало комплекс рассчитываемых с позиций доказательной медицины характеристик – относительного риска (ОР), отношения шансов (ОШ), отношения правдоподобия (ОП).

Частота встречаемости мутаций генов системы NAT2 у обследованных с перитонеальной формой эндометриоза и бесплодием (n=210) составила 89%; это в 1,5 выше среднестатистических данных по точечным мутациям с.341Т>С, с.481С>Т, с.590G>А и с.803A>G в популяции в России [7]. Мутаций в аллельном варианте с.857G>А у больных не выявлено.

Обследованные были в возрасте от 23 до 39 лет; средний возраст – 31,2±0,4 года без достоверных различий в группах (p>0,05). В возрасте от 26 до 30 лет в основной группе было около 30% пациенток, тогда как в группе сравнения – около 40%.

Все пациентки обратились в клинику с жалобами на бесплодие; с первичным бесплодием было 96 (45,7%) больных, с вторичным – 114 (54,3%). При первичном бесплодии средняя его длительность составила 3,6±0,7 года, при вторичном – 3,2±1,3 года, не различаясь достоверно в группах.

При подробном изучении менструальной функции у больных оценивали следующие показатели: возраст менархе, время установления менструального цикла, продолжительность менструаций, болезненность, количество выделений, регулярность и продолжительность менструального цикла, характер имеющихся нарушений.

Оценка менструальной функции показала, что возраст наступления менархе колебался от 13 до 14 лет; средний возраст менархе — около 13,5 года без достоверных различий между группами ($p>0,05$).

Зависимости времени наступления менархе от выраженности стадии эндометриоза и наличия мутаций в гене *NAT2* не выявлено. Менструальный цикл у 68,6% обследованных установился сразу. В основной группе нарушения менструального цикла были выражены несколько больше, чем в группе сравнения. При оценке кровопотери при менструации установлено, что более чем у 2/3 женщин менструации характеризовались как обильные. Средняя продолжительность менструального кровотечения в группах достоверно не различалась.

Выявлена прямая корреляционная зависимость между продолжительностью менструального кровотечения и длительностью цикла, а также количеством гинекологических заболеваний ($r=0,89$).

Продолжительность менструального цикла у большинства обследованных (3/4) была в пределах 26–30 дней. Удлиненный цикл отмечен у каждой 10-й больной. В основном продолжительность менструаций была 4–6 дней (67,6%).

В группе сравнения средняя продолжительность менструального цикла оказалась несколько выше, но без достоверных различий. Общее число женщин с длительностью менструального кровотечения <4 дней было почти в 4 раза меньше, чем при его длительности от 4 до 6 дней.

Установлена прямая зависимость количества регулярных менструальных циклов от возраста женщины, количества гинекологических заболеваний ($r=0,78$) и искусственных медицинских абортов ($r=0,49$).

Таким образом, частота обильных и продолжительных менструальных кровотечений отмечалась одинаково часто в обеих группах, а нерегулярный менструальный цикл превалировал в группе сравнения. Достоверных различий по группам не отмечено ($p>0,05$).

Ациклические кровянистые выделения из половых путей выявлены у 13 (6,2%) больных ($p>0,01$), чаще — у женщин без точечных мутаций гена *NAT2*.

Почти у каждой обследованной установлены нарушения менструального цикла. Так, дисменорея обнаружена более чем в 70% случаев, при этом у женщин с 3 и более мутациями жалобы на болезненные менструации встречались несколько чаще ($p>0,05$). В группе сравнения достоверно чаще, чем в основной ($p<0,05$), регистрировали олигоменорею.

Менометроррагией страдала каждая 6-я больная; меноррагией — каждая 11-я. Выявлена прямая корреляционная зависимость нарушений менструального цикла от возраста женщины и количества гинекологических заболеваний ($r=0,97$).

Таким образом, нарушения менструального цикла, имевшиеся у обследованных, были представлены в основном дисменореей, меноррагией и менометроррагией.

Анализ репродуктивного анамнеза показал, что в основной группе было 116 (62%) пациенток с первичным и 71 (38%) — с вторичным бесплодием; при этом у пациенток с 3 и более точечными мутациями в 1,5 раза чаще встречалось первичное бесплодие. В группе сравнения у 11 (47,8%) пациенток бесплодие было первичным и у 12 (52,2%) — вторичным.

У пациенток с первичным бесплодием средняя его длительность составила $3,6\pm 0,2$ года, с вторичным — $3,2\pm 0,3$ года (без достоверных различий в группах).

Характерным при оценке состояния репродуктивной функции оказалось отсутствие беременности в анамнезе в целом у каждой 2-й пациентки с точечными мутациями гена

NAT2, причем у женщин с 3 и более мутациями оно встречалось в 1,5 раза чаще ($p<0,05$).

Отсутствие родов также было более характерно для пациенток с большим количеством мутаций ($p<0,05$). Наличие в анамнезе 3 и более беременностей встречалось у каждой 16-й пациентки, а хотя бы 1 — более чем у 20% обследованных ($p<0,01$). Отметим, что количество абортов было больше в группе сравнения (но не выше 30%).

Среднее число родов составило $0,13\pm 0,04$ на 1 пациентку. В той и другой группе преобладали женщины с 1 родом в анамнезе. У обследованных с большим количеством точечных мутаций родов было значительно меньше, чем у женщин без мутаций или с 1–2 мутациями ($p<0,05$).

Следует подчеркнуть, что ни в одной из групп среднее количество абортов не превышало количество родов.

К медицинским абортam чаще прибегали женщины из группы сравнения (в среднем — 0,3 случая). Выявлена прямая коррелятивная зависимость между количеством медицинских абортов и беременностей ($r=0,8$).

Больше всего женщин с ранними и поздними самопроизвольными абортam в анамнезе отмечено при наличии 1–2 точечных мутаций ($p>0,05$).

Изучение структуры гинекологических заболеваний показало, что у обследованных преобладали пролиферативные изменения миометрия (аденомиоз, миома матки), воспалительные заболевания, доброкачественные заболевания шейки матки.

Наиболее распространенным был аденомиоз: выявлен у 55% всех обследованных, причем в основной группе — почти у 60%.

Обнаружена прямая корреляционная зависимость между количеством воспалительных заболеваний гениталий и числом медицинских абортов ($r=0,72$), а также возрастом пациенток ($r=0,69$).

У каждой 14-й обследованной выявлены опухоли и опухолевидные образования яичников (без достоверного различия по группам; $p>0,05$). Реже всего встречалась патология эндометрия — у 2,4% женщин ($p>0,01$). Сочетание миомы матки и аденомиоза отмечено у каждой 4-й женщины. Практически каждая 6-я пациентка страдала заболеваниями шейки матки — 34 (16,2%) без достоверных различий в группах.

Среднее значение ИМТ оставалось у обследованных в пределах нормы, хотя в группе сравнения оно было несколько выше усредненного. Наиболее высокий ИМТ выявлен в группе сравнения, самый низкий — у женщин с 3 и более точечными мутациями (соответственно $23,5\pm 0,4$ и $22,7\pm 0,7$ кг/м²).

При анализе соматической патологии установлено, что хронические заболевания органов дыхания у пациенток с 3 и более точечными мутациями встречались гораздо чаще ($p<0,05$), чем у пациенток с 1–2 мутациями в гене *NAT2*, и практически в 4,5 раза превышали показатели у обследованных группы сравнения. Обращалась на себя внимание довольно высокая частота перенесенных острых респираторных заболеваний и вирусных инфекций в основной группе (как в детском, так и в более зрелом возрасте), в их числе коклюш (17,7%), скарлатина (16,8%), ветряная оспа (38,1%), грипп (77,9%), ангина (50,2%), хронический тонзиллит (46,6%), острые респираторные инфекции (82,0%). Всего больных, перенесших инфекционные и воспалительные заболевания, было 178 (95,2%).

Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта ($p<0,05$) отмечались у каждой 5-й обследованной основной группы, т.е. практически в 2,5 раза, чем в группе сравнения.

Заболевания сердечно-сосудистой системы, а также опорно-двигательного аппарата и нервной системы встречались в группах с одинаковой частотой (без достоверных различий).

Инфекционные, аутоиммунные и аллергические поражения кожи (атопический дерматит, псориаз, фурункулез) выявлены почти у каждой 3-й пациентки с мутациями в гене *NAT2*, а заболевания мочевыделительной системы – у каждой 5-й, причем преимущественно – в группе сравнения ($p < 0,05$).

Установлена прямая корреляционная зависимость между количеством экстрагенитальных заболеваний у женщин и их возрастом ($r=0,86$).

Согласно полученным данным (см. таблицу), помимо основной жалобы на бесплодие, у пациенток выявлены сопутствующие жалобы (на дисменорею, диспареунию, хроническую тазовую боль, овуляторные боли, артралгию, головную боль, ухудшение общего самочувствия, снижение концентрации, внимания, памяти). Все сопутствующие жалобы были слабо или умеренно выраженными, не влияли на качество жизни и не являлись причиной обращения к врачу. В основной группе они встречались достоверно чаще, чем в группе сравнения, причем несколько преобладали у женщин с 3 и более точечными мутациями.

Ухудшение общего самочувствия, головная боль, артралгия, снижение концентрации внимания и памяти в основной

группе наблюдались чаще почти в 3,5 раза, диспареуния и хроническая тазовая боль – в 1,5 раза.

По результатам клинико-анамнестического анализа установлено, что в основной группе у ближайших родственников 151 (80,7%) пациентки зарегистрированы мультифакториальные заболевания: онкологические – у 36 (19,2%), органов дыхания – у 20 (10,7%), сердечно-сосудистой системы – у 77 (41,2%), сахарный диабет – у 18 (9,6%). Также у ближайших родственников 155 (82,9%) женщин с мутациями зарегистрированы гинекологические заболевания (миома матки, эндометриоз) и у 125 (66,8%) – отягощенный аллергологический анамнез. Следует отметить, что у пациенток с 1–2 точечными мутациями почти в 1,5 раза реже выявляли родственников с мультифакториальными наследственными заболеваниями, чем при наличии у обследованных 3 и более мутаций, а в группе сравнения – в 4 раза реже, чем в основной.

Отметим, что у 122 (89,7%) женщин с мутациями выявлен отягощенный аллергологический анамнез: у 37 (30,3%) – на лекарственные препараты, у 46 (37,7%) – на бытовую химию, у 39 (38%) – на продукты питания. В группе сравнения аллергологический анамнез оказался отягощен у 2 (8,6%) обследованных, т.е. почти в 11 раз реже.

В целом индекс соматического и гинекологического здоровья оказался самым высоким у пациенток группы сравнения: в 2,8 раза выше, чем у женщин с 3 и более мутациями, и в 1,9 раза – чем при 1–2 мутациях.

С учетом современных позиций доказательной медицины проанализированы показатели ОР, ОШ и ОП для развития субклинических проявлений интолерантности к факторам внешней среды и эндометриоза при наличии экзогенных факторов риска в сочетании с генными мутациями.

Вероятность того, что у пациенток с эндометриозом и точечными мутациями в гене *NAT2* (с.341Т>С, с.481С>Т, с.590G>А и с.803А>G), подвергшихся воздействию антропогенных химических веществ, возникнут определенные клинико-анамнестические особенности (связанные с интолерантностью к факторам внешней среды), выше в 4,3 раза (ОШ), чем у женщин с мутациями, большую часть жизни проживающих в более благоприятных экологических условиях (95% доверительный интервал – ДИ 2,25–8,24; ОП=2,6). В целом ОР развития проявлений эндогенной интоксикации для женщин с эндометриозом и мутациями в гене *NAT2*, подвергшихся воздействию неблагоприятных

Клинико-анамнестические особенности пациенток с перитонеальной формой эндометриоза и бесплодием в зависимости от наличия или отсутствия мутаций в гене *NAT2*, абс. (%)

| Показатель | Основная группа | | Группа сравнения |
|---|-----------------------------------|-------------|------------------|
| | 1-2 мутации | 3-4 мутации | |
| Число больных | 84 (40) | 103 (49) | 23 (11) |
| Жалобы: | | | |
| дисменорея | 59 (69,0) | 77 (74,5) | 13 (56,5) |
| диспареуния | 49 (58,3) | 59 (57,3) | 9 (39,1) |
| хроническая тазовая боль | 37 (44) | 47 (45,6) | 7 (30,4) |
| овуляторные боли | 17 (20,2) | 36 (34,9) | 4 (17,4) * |
| артралгия | 22 (26,2) | 31 (30,1) | 2 (8,6) * |
| головные боли | 61 (72,6) | 79 (76,7) | 5 (21,7) * |
| ухудшение общего самочувствия | 75 (89,3) | 95 (92,2) | 6 (26,1) * |
| снижение концентрации, внимания, памяти | 50 (59,5) | 62 (60,2) | 4 (17,4) * |
| Анамнестические данные | | | |
| Отягощенный наследственный анамнез: | | | |
| заболевания дыхательной системы | 6 (7,1) | 14 (13,6) * | 2 (8,7) |
| онкологические заболевания | 14 (16,7) | 22 (21,4) | 3 (13,0) |
| заболевания сердечно-сосудистой системы | 31 (36,9) | 46 (44,7) | 5 (21,7) * |
| сахарный диабет | 5 (5,9) | 13 (12,6) * | 1 (4,3) |
| гинекологические заболевания | 69 (82,1) | 86 (83,5) | 5 (21,7) * |
| аллергические реакции | 54 (64,3) | 71 (68,9) | 4 (17,4) * |
| Отягощенный аллергологический анамнез | 44 (52,4) | 78 (75,7) | 2 (8,6) * |
| Клинические данные | Индекс соматического здоровья | 1,19 | 1,71 |
| | Индекс гинекологического здоровья | 1,16 | 1,39 |

Примечание. * – $p < 0,05$.

факторов среды, составляет 76,7%. ОШ развития III–IV стадии эндометриоза у них выше в 3,1 раза (95% ДИ 1,64–5,84; ОП=2,1), а ОР составляет 67,7%.

Химическая система защиты многоклеточного организма, состоящая из биосенсорных, трансмиссивных и реагирующих элементов, предназначена для защиты от внешних химических агентов (ксенобиотиков) и обеспечения гомеостаза эндогенных низкомолекулярных метаболитов (эндобиотиков). Как генетические, так и эпигенетические дефекты этой системы интенсивно изучаются в сфере онкологии и индивидуальной чувствительности к противоопухолевой терапии. Сравнительно недавно в литературе появились сведения о неопухолевых заболеваниях, связанных с воздействием факторов внешней среды (множественная химическая аллергия, синдром «войны в заливе»* и фибромиалгия), суммарно называемые идиопатической интолерантностью к факторам внешней среды. По данным литературы, развитие этой категории заболеваний связано с нарушением метаболизма и детоксикации ксенобиотиков и эндогенных токсинов. Специфических симптомов нарушения элиминации вредных агентов не существует, однако они могут включать нарушение концентрации, депрессию, нарушение памяти, слабость, головную боль или артралгии. Доказана взаимосвязь между полиморфизмом генов, кодирующих метаболизм ксенобиотиков и (или) ферменты системы детоксикации, и риском/тяжестью симптомов или заболеваний [8].

Очевидно, что указанные клинические проявления нарушений в работе химических систем организма являются крайними формами, однако возможны и субклинические формы подобных изменений.

В литературе большинство исследований посвящено изучению полиморфизма генов 1-й и 2-й фаз детоксикации при различных онкологических заболеваниях [9–11]. Сочетание генетических факторов и неблагоприятных воздействий внешней среды приводит к формированию так называемых экогенетических заболеваний, среди которых чаще встречается патология иммунной системы (аллергии, аутоиммунные заболевания, иммунодефициты) [12, 13]. Одним из примеров этой взаимосвязи может служить исследование, доказывающее повышение риска рака мочевого пузыря у курильщиков при определенном генетическом полиморфизме (в том числе *NAT2*) [14].

Эндометриоз – одно из хорошо изученных, но до конца не разгаданных заболеваний, этиология, патогенез и прогрессирование которого не ясны. Несмотря на то, что эта патология является доброкачественной, в некоторых случаях ее проявления подобны злокачественной опухоли с быстрой прогрессией, вовлечением смежных органов и активным рецидивированием [15, 16].

В конце 1990-х годов было показано, что недостаточность системы детоксикации, предопределенная генетически, может являться фактором риска развития эндометриоза. Исследователями доказано, что ген глутатион-S-трансферазы M1 (*GST*), связанный со 2-й фазой детоксикации, играет существенную роль в патогенезе данного заболевания [17]. Более современные исследования с использованием макак-резусов доказали роль полиморфизма гена ариламиин-N-ацетилтрансферазы (*NAT2*) в развитии эндометриоза [18].

В последние годы большое значение при исследовании патогенеза эндометриоза отводится влиянию неблагоприятных факторов окружающей среды, в частности антро-

погенным химическим веществам – таким, как диоксин (тетрахлорпроизводное – 2,3,7,8-тетрахлордибензо-[b, e]-1,4-диоксин) [19, 20]. Обращают на себя внимание также исследования, посвященные влиянию на развитие эндометриоза свободных радикалов, оксида азота и активных форм кислорода [21, 22]. Доказано, что эти вещества нарушают перекисное окисление липидов (ПОЛ) клеточных мембран, повреждая ДНК и вызывая канцерогенный, мутагенный и цитотоксический эффекты [23]. Изменения в работе многокомпонентной антиоксидантной системы и регуляции определенного уровня ПОЛ нарушают нормальное функционирование клеток, в том числе эндометрия, что может стать провоцирующим фактором в распространении и прогрессировании генитального эндометриоза. Известно, что многие химические вещества (ртуть, мышьяк, кадмий, формальдегид) характеризуются эмбриотоксичностью, тератогенностью и влиянием на репродуктивную функцию как женщин, так и мужчин [24–29].

Опубликованные данные об особенностях эндометриоза, роли в его развитии полиморфизма ряда генов системы детоксикации, проявлениях нарушения работы химических защитных систем организма стали основанием для поиска субклинических проявлений интолерантности к факторам внешней среды у пациенток с этим заболеванием.

По данным Environmental Performance Index (EPI), в 2012 г. Россия находилась на 106-м месте (из 132 стран) по экологической обстановке в регионах. Общий индекс экологического здоровья в нашей стране едва превышает 45%. При этом тенденции к улучшению экологии за последние годы не наблюдается, и в рейтинге стран, пытающихся изменить экологическую ситуацию, Россия находится на последнем месте. По данным Общероссийской общественной организации «Зеленый патруль», лучшая ситуация среди субъектов Российской Федерации наблюдается в Тамбовской, Белгородской и Курской областях. Москва и Московская область находятся соответственно на 66-м и 70-м местах.

По данным мировых исследований, в промышленно развитых странах (США, Бельгия, Израиль, Италия) частота встречаемости эндометриоза выше, чем в развивающихся [30, 31]. Эти данные подтверждены в ходе экспериментальных исследований по выявлению влияния галогенизированных ароматических углеводородов на этиологию эндометриоза [32].

Таким образом, у пациенток с бесплодием, перитонеальной формой эндометриоза и мутациями гена *NAT2* выявляется ряд клинико-anamnestических особенностей: высокая частота хронических заболеваний органов дыхания и мочеполовой системы, инфекционных, аутоиммунных и аллергических поражений кожи; отягощенный онкологический и аллергологический анамнез. Это может быть связано с нарушением метаболизма ксенобиотиков, обусловленным точечными мутациями в гене *NAT2* и эндогенной интоксикацией [33]. Количество мутаций ассоциировано с клинико-anamnestическими характеристиками пациенток.

На основании проведенного исследования можно предполагать, что эффективность лечения бесплодия, наличие побочных эффектов гормональной терапии у пациенток с перитонеальной формой эндометриоза будет определяться наличием или отсутствием функционально полноценных или неполноценных полиморфных генов, кодирующих ферменты метаболизма. Разработка эффективных методов профилактики и лечения, а также дифференцированный подход с учетом генетических особенностей пациенток станут основой для дальнейших исследований.

* Gulf War Syndrome (GWS).

Литература

1. Бурлев В.А., Гаспаров А. С., Дубинская Е.Д. и др. Варианты ангиогенной активности перитонеальной формы эндометриоза для оценки эффективности лечения бесплодия у женщин // Проблемы репродукции. – 2008; 2: 52–8.
2. Senapati S., Barnhart K. Managing Endometriosis Associated Infertility // Clin. Obstet. Gynecol. – 2011; 54 (4): 720–6.
3. Babu K., Rao K., Reddy N. et al. N-acetyl transferase 2 polymorphism and advanced stages of endometriosis in South Indian women // *Reprod. Biomed. Online.* – 2004; 9 (5): 533–40.
4. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. 2009; 260–71.
5. Шевченко О.В., Бычков Е.Н., Свиштунов А.А. и др. Влияние полиморфизмов гена NAT2 на метаболизм холестерина у больных артериальной гипертензией // *Фунд. исслед.* – 2012; 7: 219–23.
6. Bray G. Definition, measurement, and classification of the syndromes of obesity // *Int. J. Obes.* – 1978; 2 (2): 99–112.
7. Sabbagh A., Darlu P., Crouau-Roy B. et al. ArylamineN-Acetyltransferase 2 (NAT2) Genetic Diversity and Traditional Subsistence: A Worldwide Population Survey // *PLoS One.* – 2011; 6 (4): e18507.
8. Korkina L., Scordo M., Deeva I. et al. The chemical defensive system in the pathobiology of idiopathic environment-associated diseases // *Curr. Drug. Metab.* – 2009; 10 (8): 914–31.
9. Fernandes M., DeCarvalho D., Dos Santos A. et al. Association of Slow Acetylation Profile of NAT2 with Breast and Gastric Cancer Risk in Brazil // *Anticancer. Res.* – 2013; 33 (9): 3683–9.
10. Cui X., Lu X., Hiura M. et al. Association of genotypes of carcinogen-metabolizing enzymes and smoking status with bladder cancer in a Japanese population // *Environ. Health Prev. Med.* – 2013; 18 (2): 136–42.
11. Mahasneh A., Jubaili A., El Bateiha A. et al. Polymorphisms of arylamine N-acetyltransferase2 and risk of lung and colorectal cancer // *Genet. Mol. Biol.* – 2012; 35 (4): 725–33.
12. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. 2009; 260–71.
13. Бочков Н.П. Клиническая генетика. 2001; 227–46.
14. Garcia-Closas M., Rothman N., Figueroa J. Common genetic polymorphisms modify the effect of smoking on absolute risk of bladder cancer // *Cancer. Res.* – 2013; 73 (7): 2211–20.
15. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. 2009; 260–71.
16. Acién P., Velasco I. Endometriosis: a disease that remains enigmatic // *ISRN Obstet. Gynecol.* – 2013; 2013: 242149.
17. Baranova H., Canis M., Ivaschenko T. et al. Possible involvement of arylamine N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferases M1 and T1 genes in the development of endometriosis // *Mol. Hum. Reprod.* – 1999; 5 (7): 636–41.
18. Fakis G., Boukouvala S., Kawamura A. Description of a novel polymorphic gene encoding for arylamine N-acetyltransferase in the rhesus macaque (*Macaca mulatta*), a model animal for endometriosis // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2007; 17 (3): 181–8.

19. Herington J., Bruner-Tran K., Lucas J. et al. Immune interactions in endometriosis // *Exp. Rev. Clin. Immunol.* – 2011; 7 (5): 611–26.
20. Bruner-Tran K., Yeaman G., Crispens M. et al. Dioxin May Promote Inflammation-Related Development of Endometriosis // *Fertil. Steril.* – 2008; 89: 1287–98.
21. Цвелев Ю.В. Перекисное окисление липидов в патогенезе эндометриоза яичников // *Вестн. рос. ассоц. акушеров-гинеколов.* – 1998; 2: 26–31.
22. Sun Y. Free radicals, antioxidant enzymes, and carcinogenesis // *Free Radic. Biol. Med.* – 1990; 8 (6): 583–99.
23. Кольман Я. Наглядная биохимия. Мир. 2000: 469.
24. Gregoraszczuk E., Ptak A. Endocrine-Disrupting Chemicals: Some Actions of POPs on Female Reproduction // *Int. J. Endocrinol.* – 2013; 2013: 828532.
25. Wong E., Cheng C. Impacts of environmental toxicants on male reproductive dysfunction // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2011; 32 (5): 290–9.
26. Rebouret D., Odet F., Vérot A. et al. The effects of an in utero exposure to 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-p-dioxin on male reproductive function: identification of Ccl5 as a potential marker // *Int. J. Androl.* – 2010; 33 (2): 413–24.
27. Moccarelli P., Gerthoux P., Needham L. et al. Perinatal Exposure to Low Doses of Dioxin Can Permanently Impair Human Semen Quality // *Environ. Health Perspect.* – 2011; 119 (5): 713–8.
28. Гуньков С.В., Моисеенко Р.А., Проданчук Н.Г. Влияние органохлоринов на репродуктивную систему женщин // *Соврем. пробл. токсикол.* – 2009; 2: 12–28.
29. Казанцева Е.В., Долгушина Н.В., Ильченко И.Н. Влияние антропогенных химических веществ на течение беременности // *Акуш. и гинекол.* – 2013; 2: 18–23.
30. Foster W. Environmental contaminants and dietary factors in endometriosis // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2002; 955: 213–32.
31. Rier S. Environmental dioxins and endometriosis // *Semin. Reprod. Med.* – 2003; 21 (2): 145–54.
32. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. 2009; 260–71.
33. Dairou J., Petit E., Ragunathan N. et al. Arylamine N-acetyltransferase activity in bronchial epithelial cells and its inhibition by cellular oxidants // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2009; 236 (3): 366–71.

CLINICAL, ANAMNESTIC, AND GENETIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH INFERTILITY AND PERITONEAL ENDOMETRIOSIS

E. Dubinskaya¹, MD; **Professor A. Gasparov**¹, MD; **Professor T. Fedorova**², MD; **N. Lapteva**¹; **D. Titov**³

¹*Peoples' Friendship University of Russia, Moscow*

²*Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology*

³*United Hospital and Polyclinic, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow*

The authors assess the clinical and anamnestic characteristics of patients with infertility and peritoneal endometriosis versus NAT2 gene point mutations.

Key words: endometriosis, infertility, NAT2 gene polymorphism, clinical and anamnestic characteristics.