

Ассоциация уровня цитокина VEGF и одиночных нуклеотидных полиморфизмов гена *VEGF-A* с развитием генитального эндометриоза у женщин популяции Северо-Западного федерального округа России

Н.В. Куликова^{✉1,2}, Л.С. Литвинова¹, Н.В. Шперлинг³, А.В. Иванов²

¹ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта», Калининград, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

³ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Найти ассоциацию полиморфизмов гена неонангиогенеза *VEGF-A* C(-460)T (rs833061), C(+936)T (rs3025039) с риском развития генитального эндометриоза в популяции Северо-Западного федерального округа; изучить взаимосвязь полиморфных вариантов гена неонангиогенеза *VEGF-A* C(-460)T (rs833061), C(+936)T (rs3025039) с содержанием фактора VEGF-A в крови у женщин с генитальным эндометриозом.

Материалы и методы. В исследовании приняли добровольное участие 85 пациенток с гистологически подтвержденным диагнозом «генитальный эндометриоз», возраст пациенток колебался от 19 до 44 лет, средний возраст составил 32,9 (5,8) года, а также 79 женщин, не имеющих очагов эндометриоза в результате проведенной диагностической лапароскопии по поводу бесплодия или внематочной беременности, в возрасте от 20 до 42 лет, средний возраст составил 32,5 (7,2) года ($p=0,71$). Полученные данные подвергались обработке с помощью пакета статистических программ SPSS 20.0, где оценивали значение χ^2 , достигнут уровень значимости p .

Результаты. В ходе проведенного исследования нами обнаружена взаимосвязь аллеля С и генотипа СС полиморфизма C(+936)T (rs3025039) гена *VEGF-A* с генитальным эндометриозом: отношение шансов (ОШ) 2,35, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03–4,61, $p=0,023$; ОШ 1,89, 95% ДИ 1,03–4,61, $p=0,048$. Генотип ТТ полиморфизмов C(-460)T (rs833061) и генотип ТТ и аллель Т полиморфизма C(+936)T (rs3025039) гена *VEGF-A* встречались реже среди пациенток с генитальным эндометриозом: ОШ 0,43, 95% ДИ 0,14–1,29, $p=0,023$; ОШ 0,06, 95% ДИ 0,04–3,18, $p=0,001$; ОШ 0,43, 95% ДИ 0,23–1,29, $p=0,023$. Установлено, что концентрация цитокина VEGF-A в крови у пациенток с генитальным эндометриозом по всем генотипам локуса C(-460)T (rs833061) гена *VEGF-A* ниже, чем у женщин без эндометриоза. При анализе распределения частот генотипов полиморфного сайта C(+936)T гена *VEGF-A* выявлено, что в группе сравнения при наличии гетерозиготного генотипа СТ уровень цитокина VEGF-A в 1,5 раза выше относительно гомозиготных генотипов. Проведенный иммуноферментный анализ у обследованных женщин показал снижение (в 2,5 раза) уровня ангиогенного цитокина VEGF-A в сыворотке крови у пациенток, страдающих эндометриозом, в сравнении с группой пациенток без эндометриоза.

Заключение. С целью большего понимания патогенетических особенностей течения эндометриоза и индивидуализации прогноза течения и эффективности терапии заболевания необходим дополнительный анализ ассоциаций полиморфизмов перечисленных генов и уровня фактора ангиогенеза.

Ключевые слова: эндометриоз, полиморфизм, одиночные нуклеотидные полиморфизмы, неонангиогенез, цитокины, VEGF-A

Для цитирования: Куликова Н.В., Литвинова Л.С., Шперлинг Н.В., Иванов А.В. Ассоциация уровня цитокина VEGF и одиночных нуклеотидных полиморфизмов гена *VEGF-A* с развитием генитального эндометриоза у женщин популяции Северо-Западного федерального округа России. Гинекология. 2022;24(4):289–293. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201771

Введение

Эндометриоз является мультифакторным, рецидивирующим, дисгормональным, иммунозависимым и генетически детерминированным заболеванием, при котором ткань, морфологически и функционально схожая с эндометрием, аберрантно расположена вне матки. Клиническая картина данного заболевания разнообразна, что затрудняет постановку диагноза. Синдром тазовой боли, дисменорея, бесплодие значимо влияют на качество жизни женщин с данной патологией [1–3]. Основу патофизиологии данного заболевания

составляют воспалительная реакция, нарушение апоптоза, пролиферация и адгезия клеток, а также инвазия эктопического эндометрия в подлежащие ткани и неонангиогенез [4, 5]. Отмечается, что ключевую роль в развитии и росте эндометриотических гетеротопий играют процессы неонангиогенеза.

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные эндометриозу, многие аспекты его патофизиологии и развития остаются до конца не изученными, а практические достижения в прогнозировании, профилактике и лечении эндометриоза до сих пор остаются несовершенными [6, 7].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Куликова Наталья Владимировна – аспирант ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта», врач – акушер-гинеколог амбулаторно-диагностического отделения эндокринной гинекологии Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: dockulikova@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-8640-0934

Литвинова Лариса Сергеевна – д-р биол. наук, проф., зав. базовой лаб. иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта». ORCID: 0000-0001-5231-6910

Шперлинг Наталья Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической медицины ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз». E-mail: shperling2@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7865-486X

Иванов Андрей Владимирович – канд. биол. наук, биолог Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. ORCID: 0000-0002-1676-7754

[✉]Natalia V. Kulikova – Graduate Student, Kant Baltic Federal University, Saint Petersburg State University. E-mail: dockulikova@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-8640-0934

Larisa S. Litvinova – D. Sci. (Biol.), Prof., Kant Baltic Federal University. ORCID: 0000-0001-5231-6910

Natalia V. Shperling – D. Sci. (Med.), Medical University «Reaviz». E-mail: shperling2@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7865-486X

Andrei V. Ivanov – D. Sci. (Biol.), Saint Petersburg State University. ORCID: 0000-0002-1676-7754

Association of VEGF cytokine levels and single nucleotide polymorphisms of the *VEGF-A* gene with the genital endometriosis in the female population of the Northwestern Federal District of Russia

Natalia V. Kulikova^{✉1,2}, Larisa S. Litvinova¹, Natalia V. Shperling³, Andrei V. Ivanov²

¹Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia;

²Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia;

³Medical University "Reaviz", Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To study the association of neoangiogenesis *VEGF-A* gene polymorphisms C(-460)T (rs833061), C(+936)T (rs3025039) with the risk of genital endometriosis in the population of the Northwestern Federal District; to examine the relationship of polymorphic variants of the *VEGF-A* neoangiogenesis gene C(-460)T (rs833061), C(+936)T (rs3025039) with the concentration of VEGF-A factor in the blood of females with genital endometriosis.

Materials and methods. Eighty-five female volunteers aged from 19 to 44 (mean age 32.9 (5.8) years) with a histologically confirmed diagnosis of genital endometriosis were included in the study; also, 79 females without endometriosis according to diagnostic laparoscopy for infertility or ectopic pregnancy, aged 20 to 42 (mean age 32.5 (7.2) years, $p=0.71$) were included in the study. The obtained data were analyzed using SPSS 20.0 statistical software package; χ^2 value and p value were estimated.

Results. In our study, we found an association between the C allele and the CC genotype of the C(+936)T (rs3025039) polymorphism of the *VEGF-A* gene with genital endometriosis: odds ratio (OR) 2.35, 95% confidence interval (CI) 1.03–4.61, $p=0.023$; OR 1.89, 95% CI 1.03–4.61, $p=0.048$, respectively. The TT genotype of the C(-460)T (rs833061) polymorphisms and the TT genotype and the C(+936)T (rs3025039) allele of the *VEGF-A* gene were less common in patients with genital endometriosis: OR 0.43, 95% CI 0.14–1.29, $p=0.023$; OR 0.06, 95% CI 0.04–3.18, $p=0.001$; OR 0.43, 95% CI 0.23–1.29, $p=0.023$ respectively. The blood concentration of VEGF-A cytokine was lower in patients with genital endometriosis at all genotypes of C(-460)T (rs833061) locus of *VEGF-A* gene than that in females without endometriosis. The analysis of genotype frequency distribution of polymorphic site C(+936)T of the *VEGF-A* gene showed that the VEGF-A cytokine level was 1.5 times higher in the comparison group with heterozygous ST genotype versus that in homozygous genotypes. Enzyme immunoassay in the examined females showed a 2.5-fold decrease in the level of the VEGF-A angiogenic cytokine in blood serum in patients with endometriosis compared to those without endometriosis.

Conclusion. To better understand the pathogenetic features of the endometriosis course and to make an individual prognosis of the course and therapy efficacy, an additional analysis of the associations between the polymorphisms of the listed genes and the angiogenesis factor level is required.

Keywords: endometriosis, polymorphism, single nucleotide polymorphisms, neoangiogenesis, cytokines, VEGF-A

For citation: Kulikova NV, Litvinova LS, Shperling NV, Ivanov AV. Association of VEGF cytokine levels and single nucleotide polymorphisms of the *VEGF-A* gene with the genital endometriosis in the female population of the Northwestern Federal District of Russia. *Gynecology*. 2022;24(4):289–293. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201771

В ходе многочисленных исследований, посвященных основанию происхождения и развития эндометриозных поражений, изучены различные факторы, в том числе эндокринные, экологические, иммунные, генетические и эпигенетические [8]. В настоящее время существует достаточно информации о генетическом вкладе в развитие эндометриозной болезни, однако унифицированной гипотезы, объясняющей все факторы риска, не существует [9].

Известно, что основой этиопатогенеза наружного генитального эндометриоза является отсутствие качественного контроля со стороны иммунной и гормональной систем над пролиферацией и дифференцировкой эндометриозных гетеротопий [10]. В связи со сказанным перспективным направлением является изучение процессов регуляции апоптоза и элиминации поврежденных и функционально неполноценных клеток эндометрия.

Повышенный адгезивный и инвазивный потенциал клеток эндометрия способствует формированию эндометриозных гетеротопий, сопровождающихся ангиогенезом, который является необходимым условием данного процесса [11]. Образование *de novo* кровеносных сосудов регулируется различными ангиогенными молекулами, в том числе фактором роста эндотелия сосудов (VEGF). VEGF является одним из самых мощных ангиогенных медиаторов и стимулирует пролиферацию, миграцию, дифференцировку эндотелиальных клеток, увеличивает проницаемость сосудов и индуцирует образование капилляров, способствуя формированию эндометриозных поражений [12].

В связи со сказанным для выявления новых механизмов развития и прогрессирования эндометриоза необходимы детальные молекулярно-генетические исследования.

В основу настоящего исследования легло предположение, что наличие минорных аллелей гена *VEGF-A* замедляет формирование сосудов на пике роста при изменениях гормонального фона. Патогенетическое значение изменений уровня белка VEGF охватывает обширные группы многих мультифакторных заболеваний, в частности онкологических, где VEGF-A играет ключевую роль в метастазировании [13], аутоиммунных нарушений функционирования женской репродуктивной системы, метаболического синдрома и др. [14]. Основой молекулярного механизма нарушения синтеза белка VEGF является наличие минорных аллелей соответствующего гена, которые представляют собой одиночные нуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphism – SNP).

Исходя из сказанного, для выявления новых механизмов развития и прогрессирования эндометриоза необходимы детальные молекулярно-генетические исследования.

Материалы и методы

В исследование включили 85 пациенток с диагнозом «генитальный эндометриоз», возраст пациенток колебался от 19 до 44 лет, средний возраст составил 31,5±12,5 года, и 79 здоровых женщин, возраст колебался от 20 до 42 лет, средний возраст составил 31,0±11,0 года.

Все женщины, включенные в исследование, не имели аллергических и воспалительных заболеваний любой локализации, экстрагенитальных заболеваний в стадии декомпенсации, онкологических заболеваний, наследственных, психических заболеваний, алкогольной и наркотической зависимостей, также в исследование не включены пациентки, участвующие в другом клиническом исследовании и/или отказавшиеся от участия в данном исследовании.

Таблица 1. Концентрация (пг/мл) VEGF-A в крови в исследуемых группах (Me[Q1-Q3])**Table 1. VEGF-A blood concentration (pg/ml) in the study groups (Me[Q1-Q3])**

Показатель	Группа сравнения (n=79)	Пациентки с генитальным эндометриозом (n=85)	p*
VEGF-A	341,9 (187,4–625,0)	83,7 (63,9–201,3)	p<0,001

*Согласно критерию Манна–Уитни.

Таблица 2. Распределение частот (%) аллелей и генотипов полиморфизмов гена VEGF-A в исследуемых группах**Table 2. Frequency distribution (%) of alleles and genotypes of VEGF-A gene polymorphisms in the study groups**

Полиморфизм	Распределение частот генотипов и аллелей		p, χ^2
	группа сравнения (n=79)	пациентки с генитальным эндометриозом (n=85)	
C(-460)T (rs833061) гена VEGF-A	ТТ – 31,6	ТТ – 16,5	p=0,023*, $\chi^2=5,2$
	ТС – 46,8	ТС – 50,6	p=0,63, $\chi^2=0,23$
	СС – 21,5	СС – 32,9	p=0,10, $\chi^2=2,68$
	Т – 55,1 С – 44,9	Т – 41,8 С – 58,2	p=0,08, $\chi^2=2,92$
C(+936)T (rs3025039) гена VEGF-A	СС – 40,6	СС – 68,2	p<0,001*, $\chi^2=12,71$
	СТ – 38,0	СТ – 30,6	p=0,32, $\chi^2=0,99$
	ТТ – 21,4	ТТ – 1,2	p<0,001*, $\chi^2=17,34$
	С – 59,4 Т – 40,6	Т – 83,5 С – 16,5	p<0,001*, $\chi^2=10,4$

*p<0,05.

План и дизайн исследования согласованы и одобрены локальным этическим комитетом (протокол №7 заседания локального этического комитета Инновационного парка ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта» от 9 декабря 2015 г.).

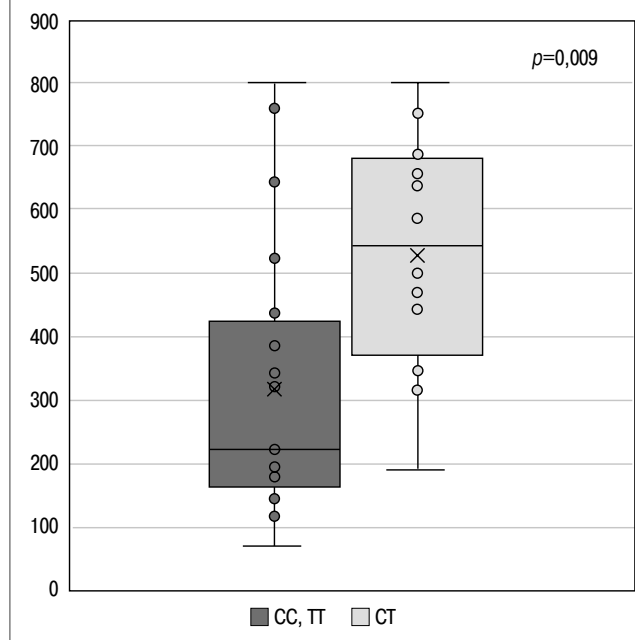
Биологический материал (удаленные участки тканей оперированных органов), полученный во время оперативного вмешательства, подвергали гистологическому исследованию, результаты которого во всех случаях подтвердили наличие эндометриоза.

Группу контроля составили пациентки, которым проводилось хирургическое исследование по поводу эндометриоз-неассоциированного бесплодия, внематочной беременности и хирургической стерилизации.

Образцы геномной ДНК выделены из лейкоцитов венозной крови с использованием коммерческих наборов «ДНК-Экстрен-1» согласно протоколу производителя (ЗАО «Синтол», Москва). Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью амплификатора ДТ-Прайм («ДНК-Технология», Москва) и наборов для определения полиморфизмов VEGF-A T(-460)C (rs833061), VEGF-A C936T (rs3025039); ЗАО «Синтол», Москва.

Определение уровня белка VEGF в крови проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА). Применены набор реактивов производства «Вектор-Бест», Новосибирск, автоматическое устройство для промывки Infinite F-50 и автоматический ридер с программным обеспечением Magellan F-50, Tecan, Швейцария.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics v.20.0. Для измеряемых показателей рассчитывались среднее значение и стандартное отклонение. Оценку

Рис. 1. Содержание (пг/мл) VEGF-A в крови женщин группы сравнения с генотипами полиморфизма C(+936)T (rs3025039) гена VEGF-A.**Fig. 1. VEGF-A blood concentration (pg/ml) in comparison group females with C(+936)T (rs3025039) polymorphism genotypes of VEGF-A gene.**

распределений переменных на соответствие нормальному закону распределения проводили с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Статистическую значимость отличий в группах определяли по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных данных. Проверку гипотезы о разности частот осуществляли с помощью критерия χ^2 , кроме случая, когда хотя бы одна из ожидаемых частот меньше 10. В этом случае использовали точный критерий Фишера. За уровень статистической значимости принято p<0,05.

Результаты

Проведенный ИФА у обследованных женщин показал изменение содержания ангиогенного фактора VEGF-A в сыворотке крови у обследованных лиц. Так, у женщин, составивших группу сравнения, уровень VEGF-A в сыворотке крови равен 341,9 (187,4–625,0) пг/мл. У пациенток, страдающих генитальным эндометриозом, содержание VEGF-A в сыворотке крови оказалось значимо ниже по сравнению с показателями в группе женщин без эндометриоза и равным 83,7 (63,9–201,3) пг/мл (p<0,001); табл. 1.

Исследование полиморфных вариантов гена VEGF-A выявило взаимосвязь генотипа ТТ полиморфизма C(-460)T (rs833061) гена VEGF-A с пониженным риском развития генитального эндометриоза (табл. 2). Аллель С и генотип СС полиморфизма C(+936)T (rs3025039) гена VEGF-A ассоциированы с повышенным, а генотип ТТ и аллель Т полиморфизма C(+936)T (rs3025039) гена VEGF-A – с пониженным риском развития генитального эндометриоза (табл. 2).

Полиморфизм C(-460)T (rs833061) гена VEGF-A находился в неравновесном сцеплении в группах пациенток с эндометриозом и женщин без эндометриоза, что не оказывало влияния на содержание фактора VEGF-A в сыворотке крови.

При анализе распределения частот генотипов полиморфного сайта C(+936)T (rs3025039) гена VEGF-A выявлено, что в группе сравнения при наличии гетерозиготного генотипа СТ

уровень цитокина VEGF-A в 1,5 раза выше в сравнении с гомозиготными генотипами (рис. 1). Проведенный ИФА позволил выявить значимое снижение (в 2,5 раза) уровня ангиогенного цитокина VEGF-A в крови у всех пациенток, страдающих эндометриозом, относительно значений группы женщин без эндометриоза.

Роль факторов ангиогенеза в патогенезе пролиферативных заболеваний репродуктивной системы является неоспоримой. Как описано выше, наиболее значимым из известных факторов ангиогенеза является VEGF-A, способный не только инициировать митогенную активность и подавлять апоптоз эндотелиальных клеток, но и повышать перфузию сосудов (что изначально определено как основной механизм его действия). Местная гиперэстрогения сопровождается повышением уровня VEGF-A в эндометриальных клетках и усилением процессов неоангиогенеза вокруг эндометриоидной гетеротопии. Также у пациенток с эндометриозом отмечается более высокий уровень VEGF-A в перитонеальной жидкости, который взаимосвязан со степенью тяжести эндометриоза. VEGF-A посредством неоангиогенеза способствует имплантации эктопического эндометрия [15].

VEGF-A кодируется геном на хромосоме 6p12, который включает кодирующую область размером 14 тыс. пар нуклеотидов из 8 экзонов и демонстрирует альтернативный сплайсинг с образованием семейства белков. Путем активации и образования связей с мембранными тирозинкиназными рецепторами (рецептором-1 VEGF и рецептором-2 VEGF) VEGF-A влияет на формирование и пролиферацию новых кровеносных сосудов. В 3' - нетранслируемом регионе гена полиморфная позиция в положении C(+936)T влияет на уровень VEGF-A в сыворотке крови [16]. По данным литературы, полиморфизм промоторного региона гена неоангиогенеза VEGF-A в позиции +405G/C (rs2010963) ассоциирован с повышением выработки VEGF-A стимулированными мононуклеарными фагоцитами крови [17]. В ходе изучения зарубежной литературы однозначных сведений об ассоциации полиморфизма G(-405)C гена VEGF с риском развития генитального эндометриоза не обнаружено, напротив, встречались как опровергающие, так и подтверждающие взаимосвязь исследования. Поскольку генетические полиморфизмы часто различаются среди этнических групп, столь вариабельные результаты влияния SNP на развитие эндометриоза в разных популяциях могут быть ассоциированы с различным генетическим фоном. Проведенное исследование уточнило, что аллель С и генотип СС полиморфизма C(+936)T (rs3025039) гена VEGF-A повышают риск формирования эндометриоза у женщин славянской популяции Северо-Западного федерального округа. При наличии генотипа ТТ полиморфизма C(-460)T (rs833061), генотипа ТТ и аллеля Т полиморфизма C(+936)T (rs3025039) гена VEGF-A вероятность формирования эндометриоза, наоборот, снижается. Как уже упоминалось ранее, неоангиогенез создает благоприятные условия для выживания и пролиферации эктопического эндометрия, которая невозможна без усиленной продукции факторов ангиогенеза посредством гиперэстрогении [18]. Выявленные полиморфные варианты гена неоангиогенеза VEGF-A: полиморфизм C(+936)T (rs3025039), полиморфизм C(-460)T (rs833061) – ассоциированные с генитальным эндометриозом, вероятно, способствуют усилению образования VEGF, а также инициации ангиогенеза при эндометриозе.

Заключение

При анализе распределения частот генотипов полиморфного сайта C(+936)T гена VEGF-A выявлено, что в группе

сравнения при наличии гетерозиготного генотипа СТ уровень цитокина VEGF-A в 1,5 раза выше относительно гомозиготных генотипов. Проведенный ИФА у обследованных женщин показал снижение (в 2,5 раза) уровня ангиогенного цитокина VEGF-A в сыворотке крови у пациенток, страдающих эндометриозом, в сравнении с группой пациенток без эндометриоза. Очевиден вклад изученных полиморфизмов генов в патогенез эндометриоза.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (протокол №7 заседания локального этического комитета Инновационного парка ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта» от 9 декабря 2015). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Compliance with the ethics principles. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee (protocol №7 of the Local Ethics Committee Meeting of the Innovation Park of I. Kant Baltic Federal University dated 9 December 2015).

Литература/References

- Shubina AN, Egorova AA, Baranov VS, Kiselev AV. Recent advances in gene therapy of endometriosis. *Recent Pat DNA Gene Seq.* 2013;7:169-78. DOI:10.2174/18722156113079990021
- Szuber M, Suzin J, Duechler M, et al. Evaluation of selected angiogenic and inflammatory markers in endometriosis before and after danazol treatment. *Reprod Fertil Dev.* 2014;26:414-20. DOI:10.1071/RD12258
- Скуратовская Д.А., Юрова К.А., Куликова Н.В., и др. Исследование взаимосвязи полиморфных вариантов генов VEGF и MUC2 с риском развития эндометриоза. *Медицинская генетика.* 2018;17(8):48-52 [Skuratovskaia DA, Iurova KA, Kulikova NV, et al. Issledovanie vzaimosvazi polimorfnykh variantov genov VEGF i MUC2 s riskom razvitiia endometrioza. *Meditsinskaiia genetika.* 2018;17(8):48-52 (in Russian)].
- Тагиева Ф.А. Метаболический синдром в акушерстве и гинекологии. *Світ медицини та біології.* 2016;56(2):204-6 [Tagieva FA. Metabolic syndrome in obstetrics and gynecology. *The world of medicine and biology.* 2016;56(2):204-6 (in Russian)].
- Karaman S, Leppänen VM, Alitalo K. Vascular endothelial growth factor signaling in development and disease. *Development.* 2018;145(14):pii: dev151019. DOI:10.1242/dev.151019

6. Liang S, Huang Y, Fan Y. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and endometriosis risk: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286:139-46. DOI:10.1007/s00404-012-2270-1
7. Saliminejad K, Memariani T, Ardekani AM, et al. Association study of the TNF-alpha -1031T/C and VEGF +450G/C polymorphisms with susceptibility to endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29:9747.
8. Smith GA, Fearnley GW, Harrison MA, et al. Vascular endothelial growth factors: multitasking functionality in metabolism, health and disease. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(4):753-63. DOI:10.1007/s10545-015-9838-4
9. Куликова Н.В., Коваленко И.И., Литвинова Л.С., и др. Исследование ассоциации одиночных нуклеотидных полиморфизмов генов MUC2 и CYP11B2 с развитием наружного генитального эндометриоза у пациенток славянской популяции Северо-Западного федерального округа России. *Гинекология.* 2020;22(2):22-5 [Kulikova NV, Kovalenko II, Litvinova LS, et al. A study of the association of single nucleotide polymorphisms of the MUC2 and CYP11B2 genes with the development of external genital endometriosis in patients of the Slavic population of the Northwestern Federal District of Russia. *Gynecology.* 2020;22(2):22-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.2.200011
10. Braza-Boils A, Gilabert-Estelles J, Ramon LA, et al. Peritoneal fluid reduces angiogenesis-related micro RNA expression in cell cultures of endometrial and endometriotic tissues from women with endometriosis. *PLoS One.* 2013;8:62370. DOI:10.1371/journal.pone.0062370
11. Pupo-Nogueira A, de Oliveira RM, Petta CA, et al. Vascular endothelial growth factor concentrations in the serum and peritoneal fluid of women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;99:33-7. DOI:10.1016/j.ijgo.2007.04.033
12. Capobianco A, Rovere-Querini P. Endometriosis, a disease of the macrophage. *Frontiers in Immunology.* 2013;28(4):9. DOI:10.3389/fimmu.2013.00009
13. Králíčková M, Fiala L, Losan P, et al. Altered Immunity in Endometriosis: What Came First? *Immunological Investigations.* 2018;47(6):569-82. DOI:10.1080/08820139.2018.1467926
14. Matsumoto K, Ema M. Roles of VEGF-A signalling in development, regeneration, and tumours. *J Biochem.* 2014;156(1):1-10. DOI:10.1093/jb/mvu031
15. Soriano D, Schonman R, Gat I, et al. Thoracic endometriosis syndrome is strongly associated with severe pelvic endometriosis and IFN γ positivity. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(6):742-8.
16. Khan KN, Fujishita A, Hiraki K, et al. Bacterial contamination hypothesis: A new concept in endometriosis. *Reprod Med Biol.* 2018;17:125-33.
17. D'Hooghe TM, Bamba CS, Raeymaekers BM, et al. Intrapelvic injection of menstrual endometrium causes endometriosis in baboons (*Papio cynocephalus* and *Papio anubis*). *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:125-34.
18. Feghali J, Baker J, Mayenga JM, et al. Systematic hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Gynecol Obstet Fertil.* 2003;31:127-31.

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2022