

Е.Д. Дубинская¹, А.С. Гаспаров¹, Т.А. Федорова², Н.В. Лаптева¹

¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

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

Роль генетических факторов, системы детоксикации и оксидативного стресса при эндометриозе и бесплодии (обзор литературы)

14

Целью работы был обзор литературных данных, связанных с изучением роли генетических факторов, системы детоксикации и оксидативного стресса в патогенезе эндометриоза и бесплодия, которые остаются одними из самых неизученных заболеваний в гинекологии. Взаимосвязь между полиморфизмом генов и различными заболеваниями доказана уже давно. В зарубежных исследованиях подтверждены факты наличия полиморфизма генов при поликистозе яичников, эндометриозе, миоме матки, раке яичников и шейки матки, преждевременном истощении яичников, привычном невынашивании и преэклампсии. Существенным доказательством наличия специфического полиморфизма при эндометриозе с позиций доказательной медицины являются нарушения в системе генов второй фазы детоксикации. В зарубежной литературе представлены исследования, подтверждающие наличие генетических причин при формировании мужских факторов бесплодия. Генетические аспекты женского бесплодия как заболевания не изучены. Роль оксидативного стресса при эндометриозе доказана на основании изучения специфических маркеров. Оксидантный-антиоксидантный статус и активность ферментов, метаболизирующих ксенобиотики, взаимосвязаны и могут меняться в зависимости от воздействия факторов внешней среды. Анализ литературных данных демонстрирует, что развитие эндометриоза и бесплодия предопределяется генетически. Немаловажную роль при этом играют факторы внешней среды и уровень эндогенной интоксикации, определяемый в т.ч. скоростью метаболизма ксенобиотиков. Изменения баланса оксидантной-антиоксидантной системы на системном и локальном уровне приводят к нарушениям функций женской репродуктивной системы (снижение фертильности). **Ключевые слова:** эндометриоз, бесплодие, полиморфизм генов, метаболизм ксенобиотиков, оксидативный стресс.

Эндометриоз и бесплодие продолжают оставаться одними из самых неизученных заболеваний в гинекологии. Многочисленные теории, объясняющие их происхождение, до конца не дают объяснения причинам их развития [1, 2].

Согласно определению, «заболевание — любое отклонение или нарушение нормальной структуры или функции любой части, органа или системы тела, проявляющееся характерными симптомами и признаками; этиология, патология и прогноз могут быть известными

E.D. Dubinskaya¹, A.S. Gasparov¹, T.A. Fedorova², N.V. Lapteva¹

¹ People's Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

² Federal State Institution «Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology» of Ministry of Healthcare and Social Development of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Role of the Genetic Factors, Detoxication Systems and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Endometriosis and Infertility (Review)

The aim of this paper is to provide a systematic review of the role of the genetic factors, detoxication systems and oxidative stress in the pathogenesis of endometriosis and infertility. Endometriosis and infertility are still both the most uncommon diseases in gynecology. Many aspects of female reproductive function are strongly influenced by genetic factors, and numerous studies have attempted to identify susceptibility genes for disorders affecting female fertility such as polycystic ovary syndrome, endometriosis, fibroids, cancer (ovarian, vulvar, cervical), premature ovarian failure, recurrent pregnancy loss and pre-eclampsia. The most solid evidence linking specific polymorphisms to endometriosis is showed by the studies investigating a phase II detoxification enzyme. No data were found concerning influences of the genetic factors on the female infertility. Contrary, a lot of studies devoted to the genetic factors of male infertility are presented. It's known that endometriosis associated with increased systemic oxidative stress. The implication of increased systemic oxidative stress in disease progression or the association with other oxidative stress-related pathologic conditions needs to be addressed in further studies. The majority of studies suggest a reduced antioxidant capacity in infertile women with endometriosis. In the present review we discussed the role of the genetic factors in the pathogenesis of endometriosis and infertility. NAT2 polymorphism, xenobiotic metabolism and exogenous factors are somehow related with these diseases. An altered balance between pro-oxidant and antioxidant activities may have an impact on folliculogenesis and adequate embryo development.

Key words: endometriosis, infertility, gene polymorphism, xenobiotic metabolism, oxidative stress.

или нет» (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine). Активные споры вызывает также взаимосвязь между эндометриозом и бесплодием. Известно, что эндометриоз как перитонеальный фактор бесплодия снижает фертильность женщины от 2 до 10% [3]. Основными механизмами, предложенными для объяснения причин бесплодия при эндометриозе, являются следующие: нарушенный фолликулогенез, приводящий к снижению качества ооцитов; нарушение оплодотворения; снижение вероятности имплантации; изменение свойств перитонеальной жидкости; индукция фрагментации ДНК сперматозоидов [4].

В последнее время технологические достижения в области молекулярной биологии позволяют провести более глубокий анализ молекулярного полиморфизма и его влияния на развитие и клинические особенности различных заболеваний. Доказано, что большинство изменений функции женской репродуктивной системы определяется генетическими факторами [5].

Эндометриоз и бесплодие: генетические факторы

Взаимосвязь между полиморфизмом генов и различными заболеваниями доказана уже давно. Так, например, связь между группой крови и высоким риском онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта была установлена еще в 50-х гг. XX в. [6]. В зарубежных исследованиях подтверждены факты наличия полиморфизма генов при поликистозе яичников, эндометриозе, миоме матки, раке яичников и шейки матки, преждевременном истощении яичников, привычном невынашивании и преэклампсии [7–12]. Ряд исследований, посвященных изучению генетического полиморфизма при эндометриозе, не показал достоверных изменений. С другой стороны, существенным фактом, демонстрирующим специфический полиморфизм при эндометриозе с позиций доказательной медицины, являются нарушения в системе генов второй фазы детоксикации. Установлено повышение риска формирования эндометриоза на 29% у больных с полиморфизмом гена *GSTT1* [5].

При этом, согласно данным метаанализов и систематических обзоров, взаимосвязь между полиморфизмом генов при эндометриозе и биосинтезом половых стероидов и их рецепторов отсутствует. Также не выявлена взаимосвязь между специфическим полиморфизмом генов, кодирующих воспалительные медиаторы, и протеинами, участвующими в метаболизме половых гормонов, функции сосудов микроциркуляторного русла и тканевом ремоделировании [14–16].

В конце 90-х гг. прошлого столетия было показано, что недостаточность системы детоксикации, предопределенная генетически, может стать фактором риска развития эндометриоза. Доказано, что ген глутатион-S-трансферазы M_1 (*GST*), связанный со второй фазой детоксикации, играет существенную роль в патогенезе данного заболевания [17]. Более современные исследования с использованием резус-макак также позволили установить роль полиморфизма гена ариламин N-ацетилтрансферазы (*NAT2*) в развитии эндометриоза [18].

Исследования, посвященные изучению взаимосвязи между эндометриозом, миомой матки и генетическим полиморфизмом в системе ферментов детоксикации, включающих гены *NAT2*, *GST* и ген цитохрома P-450, немногочисленны и противоречивы [19]. К примеру,

в ряде исследований не обнаружено взаимосвязи между полиморфизмом генов системы *NAT2* и эндометриозом [20, 21]. В противоречии с ними находятся данные о том, что наличие определенных генов системы *NAT* (при медленном фенотипе ацетилирования) ассоциировано с распространенными стадиями эндометриоза и экстрагенитальным эндометриозом [22, 23].

В доступной литературе результаты исследований о взаимосвязи особенностей фенотипа ацетилирования и бесплодием не представлены. Согласно данным Американского общества репродуктивной медицины, основными факторами внешней среды, влияющими на фертильность женщины, являются:

- ожирение (увеличение длительности периода зачатия в 2 раза);
- недостаточная масса тела (увеличение длительности периода зачатия в 4 раза);
- курение и алкоголь более 2 напитков в день (вероятность бесплодия увеличивается на 60%);
- кофеин более 250 мг (2-3 чашки молотого кофе) в день (фертильность снижается на 45%);
- токсины и растворители при попадании в организм (вероятность бесплодия увеличивается на 40%) [24].

Интересны также данные о том, что полиморфизм генов *GSTM1/GSTT1* достоверно увеличивает риск развития мужского фактора бесплодия [25].

Можно ли говорить о генетических предпосылках для формирования бесплодия? В зарубежной литературе широко освещены исследования, подтверждающие наличие генетических причин при формировании мужских факторов бесплодия [26, 27]. Генетические аспекты женского бесплодия как заболевания не изучены. Исключение составляют данные, посвященные изучению генов, кодирующих рецепторы к лютеинизирующему гормону [28]. По всей вероятности, бесплодие исследуется в тесной взаимосвязи с его причинными факторами, представленными экспертами ВОЗ, с чем и связано отсутствие предметных исследований.

Доказано, что степень выраженности эндометриоза влияет на рост фолликулов и ооцитов, качество эмбрионов и наступление беременности при использовании вспомогательных репродуктивных технологий [29]. Наличие эндометриоза III–IV стадии по классификации American Fertility Society значительно снижает овариальный резерв [30].

Особого внимания заслуживают данные, посвященные изучению генетических aberrаций при распространенных формах эндометриоза и бесплодии. Доказано, что одной из возможных причин бесплодия при эндометриозе может быть повышенная экспрессия генов рецепторов эстрогенов и прогестерона в гранулезных клетках [31]. В последнее время продолжается также активное изучение генов системы детоксикации у женщин с эндометриозом. Так, например, выявлена взаимосвязь между генетическим полиморфизмом генов *PCBs* и *GSTM1 null* (*0/*0) [32].

При изучении особенностей генетического полиморфизма гена ароматазы *CYP19 (TTTA)n* и 2 генов второй фазы детоксикации — глутатион-S-трансферазы *GSTM1* и *GSTT1* — была обнаружена ассоциация сочетания полиморфизма гена ароматазы (*TTTA*)₇/*(TTTA)*₁₁ и «нулевого» варианта гена *GSTM1* с наружным эндометриозом, более тяжелыми стадиями и рецидивирующими формами заболевания [33]. Техника экстракорпорального оплодотворения позволила более детально изучить процесс фолликулярного роста, созревания ооцитов, оплодотворения и расщепления эмбриона. Влияние эн-

дометриоза на эти процессы не совсем ясно, в частности из-за того, что постановка диагноза эндометриоза и возможное его хирургическое или медикаментозное лечение обычно осуществляется за несколько лет до проведения экстракорпорального оплодотворения, и во время его проведения врач не располагает точной информацией о наличии и активности эндометриозных очагов [34, 35].

Полиморфизм гена *NAT 2*

Система генов *NAT* кодирует комплекс энзимов, катализирующих ацетилирование ароматических аминов фармакологической или токсической природы (канцерогены и препараты). Ген *NAT* — первичный детерминант детоксикации и/или биоактивации этих компонентов. Несколько различных *NAT*-изоэнзимов могут быть представлены в одном организме: субстрат-специфичный профиль и тканевая экспрессия определяют их функциональную роль как антиоксидантной системы [36, 37].

Наиболее широко в литературе представлены данные исследований, посвященных изучению роли полиморфизма ацетилирования при развитии онкологических заболеваний легких и кишечника [38, 39], ревматоидном артрите [40], а также при анализе фармакокинетики и гепатотоксичности различных препаратов [41, 42].

Полиморфизм N-ацетилирования был открыт 50 лет назад. Известно, что в зависимости от особенностей фенотипа ацетилирования люди делятся на 3 типа: «быстрые» ацетиляторы, «промежуточные» и «медленные» [43]. Интересны данные о распределении типов ацетилирования среди населения различных стран. Например, в Германии — 46% «быстрых» ацетиляторов и 54% «медленных» (подобное соотношение зарегистрировано также во многих европейских странах — Испании, Бельгии, Франции). В России — 45% «быстрых» и 55% «медленных» ацетиляторов. Наибольшее число людей с фенотипом быстрого ацетилирования зарегистрировано в Таиланде (93%), наименьшее — в Чехии (20%) [44].

Существует более 20 аллельных вариантов *NAT2*. Каждый из них соответствует «быстрому» или «медленному» фенотипу ацетилирования. К аллелям «медленного» ацетилирования относят группы *NAT2**5, *6, *7, *13. Аллельный вариант *5 характеризуется сочетанием мутаций *341T>C*, *481C>T*; *6 — *282C>T*, *590G>A*. Наличие мутации *857G>A* определяет аллельный вариант *7 [45].

Активность фермента N-ацетилтрансферазы 2 различна и зависит от аллельного варианта гена *NAT2*. Так, у гомозигот с быстрым типом ацетилирования (*wild-type / wild-type* — *wt/wt*) ацетилирующая способность значительно выше, чем у гетерозигот (*wild-type/mutation* — *wt/mut*). Среди аллелей, определяющих «медленный» фенотип ацетилирования, также существуют определенные различия. Ферменты, кодируемые аллелями группы *NAT2**5, обладают большей активностью, чем в группах *6, *7 и *13, поэтому лица, имеющие аллельный вариант группы *5, в меньшей степени являются «медленными» ацетиляторами, чем лица с аллельным полиморфизмом *6, *7, *13. Предполагается, что аллель *6 кодирует менее устойчивый фермент, тогда как наличие группы аллелей *5 связывают с уменьшением количества самого фермента за счет нарушения его синтеза в печени [46]. И все же фенотип ацетилирования во много зависит от состояния окружающей среды, диеты, приема некоторых лекар-

ственных препаратов. По данным ряда исследователей, генотип и фенотип ацетилирования не совпадают более чем в 80% случаев [47, 48].

Взаимодействие между чужеродными агентами и биологическим организмом осуществляется посредством различных механизмов. Ксенобиотики, попадая в организм человека, аккумулируются в жировой ткани и могут быть элиминированы в течение 10 лет. Жировая ткань при этом играет ключевую роль, поскольку, обладая большим сродством к персистирующим органическим поллютантам и накапливая их, косвенно защищает другие органы (мозг и репродуктивную систему). Постоянное воздействие ксенобиотиков нарушает работу эндогенных биологических функций. В экспериментах на мышах показано их отрицательное воздействие на некоторые показатели работы печени, сердца и репродуктивной системы [49].

Системы генов *NAT2* и *GST* в целом играют роль антиоксидантных энзимов. Дефицит их изоформ связан с повышенным риском формирования заболеваний, связанных с оксидативным повреждением [50]. Подтверждением существенной роли генетических факторов в развитии эндометриозных поражений является тот факт, что при генеалогическом обследовании у родственниц I степени родства эндометриоз выявляется в 2,7 раза чаще, чем у родственниц II степени родства [35].

Эндометриоз и бесплодие: оксидативный стресс

Оксидативный стресс — один из ключевых факторов, участвующих в патогенезе эндометриоза. Это состояние, при котором реактивные формы кислорода (промежуточные формы метаболизма кислорода) продуцируются значительно быстрее, чем эндогенные системы антиоксидантной защиты могут их нейтрализовать. Реактивные формы кислорода повреждают морфологические и функциональные свойства эндотелиальных клеток, включая экспрессию молекул адгезии, приводя к распространению воспалительного процесса [51]. Роль воспаления, ангиогенеза и оксидативного стресса при эндометриозе фундаментально изучается отечественными исследователями [52, 53]. Не исключено, что установленные изменения предопределены генетически.

В.А. Бурлевым и соавт. еще в 1986 г. в результате проведения фундаментальных исследований был предложен способ диагностики эндометриоза путем определения активности гидроксибутиратдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы в пробе биоптата эндометрия. Учитывая, что определенное соотношение ферментов наблюдается только в тканях с активизированным под действием сниженного содержания кислорода анаэробным гликолизом, была доказана роль гипоксии и оксидантного стресса в генезе эндометриоза [54]. В последние годы исследователями также показана роль антиоксидантных свойств флавоноидов, в т.ч. и при лечении эндометриоза [55].

Роль оксидативного стресса при эндометриозе доказана на основании изучения специфических маркеров, особенно HSP70b. Продемонстрировано, что стадия эндометриоза не связана с количественными характеристиками этого критерия. Причины прогрессирования эндометриоза все еще остаются неизученными [56].

Представляется интересным исследование, посвященное изучению маркеров оксидативного стресса в фолликулярной жидкости и сыворотке крови у пациенток с бесплодием и эндометриозом и связанное

с поиском механизмов, приводящих к снижению фертильности как при естественном зачатии, так и при использовании вспомогательных репродуктивных технологий, в т.ч. к низкому качеству яйцеклеток. Доказано снижение антиоксидантной активности у пациенток с бесплодием и эндометриозом, что влияет как на фолликулогенез, так и на качество ооцитов и эмбрионов [57].

Согласно литературным данным, с одной стороны, оксидативный стресс влияет на активность ферментов, метаболизирующих ксенобиотики, с другой — изменение активности ацетилирования ксенобиотиков и токсинов приводит к усилению оксидативного стресса [58].

Оксидантный-антиоксидантный статус и активность ферментов, метаболизирующих ксенобиотики, взаимосвязаны и могут меняться в зависимости от воздействия факторов внешней среды. Так, например, некоторые продукты могут влиять на их активность: полифенон-Б, содержащийся в черном чае, снижает вероятность развития рака молочной железы, влияя на активность систем ацетилирования, оксидантный статус, ангиогенез и пролиферацию [59]; экстракт полифенола, содержащийся в красном вине, активирует гены системы NAT2 [60].

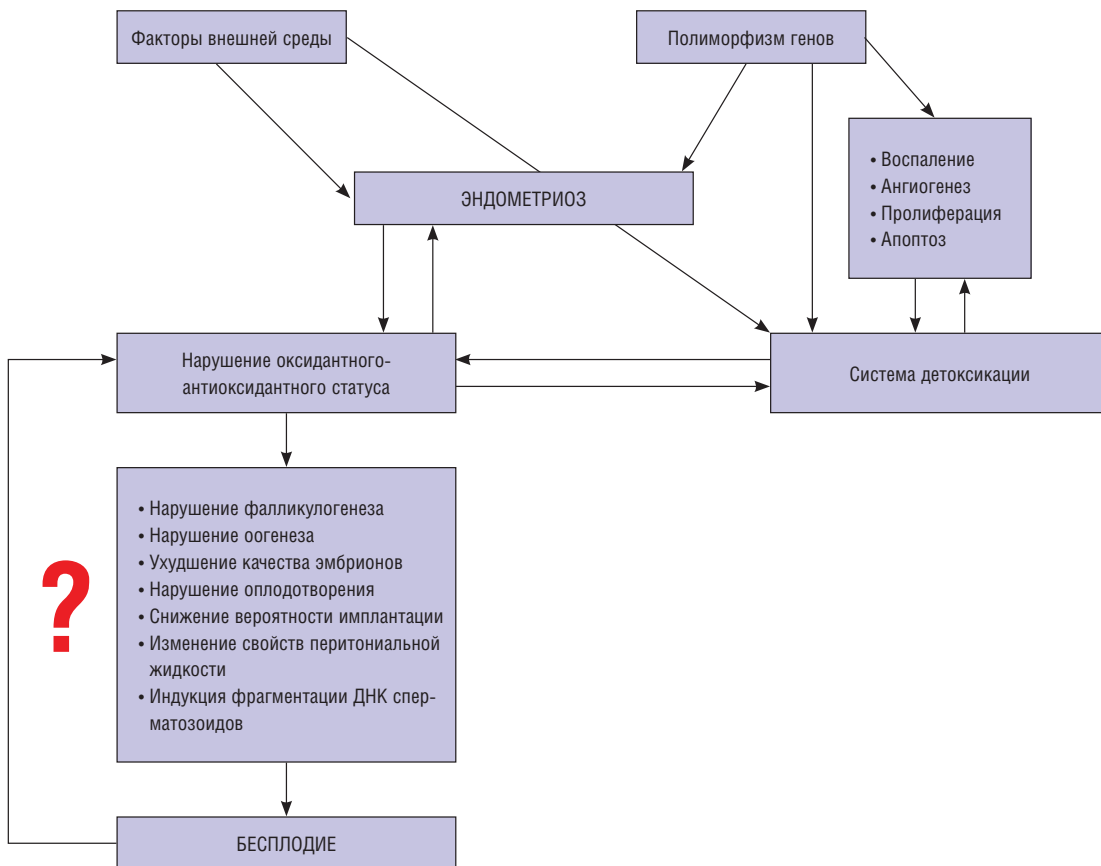
Уровни антиоксидантной активности биологических жидкостей во многом зависят от работы определенных генов, в частности генов системы детоксикации. Установлено, что гомозиготное носительство делеционных вариантов генов II фазы детоксикации — семейства глутатион-S-трансфераз (*GSTM1 0/0*, *GSTT10/0*) — приводит к снижению активности соответствующих фермен-

тов и повышению активности перекисного окисления липидов [61].

Отечественными исследователями установлен факт повышенной встречаемости ослабленного генотипа по генам метаболизма ксенобиотиков у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием и низким качеством эмбрионов, полученных при прохождении процедуры экстракорпорального оплодотворения. Возможно, носительство функционально неполноценных аллелей по генам семейства глутатион-S-трансфераз оказывает негативное влияние на качество ооцита и, как следствие, на качество эмбриона. Вероятно, такой генотип пациенток обуславливает превышение критического уровня свободно-радикальных процессов в развивающемся фолликуле и ведет к повреждению генетического материала яйцеклетки и нарушению процессов раннего эмбрионального развития [62].

Суммарный анализ факторов бесплодия при эндометриозе, по данным литературного обзора, представлен на блок-схеме.

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что развитие эндометриоза и бесплодия определяется генетическими факторами. Немаловажную роль при этом играют факторы внешней среды и уровень эндогенной интоксикации, определяемый в т.ч. скоростью метаболизма ксенобиотиков. Изменение баланса оксидантной-антиоксидантной системы на системном и локальном уровне приводит к нарушениям функций женской репродуктивной системы (снижению фертильности).



Блок-схема. Факторы бесплодия при эндометриозе (по данным обзора литературы)

REFERENCES

1. Gasparov A.S., Dubinskaya E.D. *Endometrioz i besplodie: innovatsionnye resheniya* [Endometriosis and Infertility: Innovative Solutions]. Moscow, MIA, 2013. 128 p.
2. Burlev V.A., Il'yasova N.A., Dubinskaya E.D. *Problemy reproduksii - Russian Journal of Human Reproduction*. 2005; 1: 7–13.
3. Senapati S., Barnhart K.. Managing endometriosis associated infertility. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2011; 54 (4): 720–726. doi: 10.1097/GRF.0b013e3182353e06.
4. Gupta S., Goldberg J.M., Aziz N. et al. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil. Steril.* 2008; 90 (2): 247–257.
5. Tempfer C.B., Simoni M., Destenaves B., Fauser B.C. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: part II — endometriosis. *Hum. Reprod. Update*. 2009; 15 (1): 97–118.
6. Billington B.P. Gastric cancer; relationships between ABO blood groups, site, and epidemiology. *Lancet*. 1956; 271: 859–862.
7. Escobar-Morreale H.F., Luque-Ramirez M., San Millan J.L. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr. Rev.* 2005; 26: 251–282.
8. Ferreira P.M., Catarino R., Pereira D., Matos A., Pinto D., Coelho A., Lopes C., Medeiros R. Cervical cancer and CYP2E1 polymorphisms: implications for molecular epidemiology. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2006; 62: 15–21.
9. Goswami D., Conway G.S. Premature ovarian failure. *Hum. Reprod. Update*. 2005; 11: 391–410.
10. Layman L.C. Editorial: BMP15 — the first true ovarian determinant gene on the X-chromosome? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 1673–1676.
11. Levanat S., Musani V., Komar A., Oreskovic S. Role of the hedgehog/patched signaling pathway in oncogenesis: a new polymorphism in the PTCH gene in ovarian fibroma. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2004; 1030: 134–143.
12. Modugno F. Ovarian cancer and polymorphisms in the androgen and progesterone receptor genes: a HuGE review. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 159: 319–335.
13. Kim J.G., Kim J.Y., Jee B.C., Suh C.S., Kim S.H., Choi Y.M. Association between endometriosis and polymorphisms in endostatin and vascular endothelial growth factor and their serum levels in Korean women. *Fertil. Steril.* 2007; 89: 243–245.
14. He C., Song Y., He X., Zhang W., Liao L. No association of endometriosis with galactose-1-phosphate uridylyl transferase mutations in a Chinese population. *Environ. Mol. Mutagen.* 2006; 47: 307–309.
15. Kiyomizu M., Kitawaki J., Obayashi H., Ohta M., Koshiba H., Ishihara H., Honjo H. Association of two polymorphisms in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene with adenomyosis, glutathione S-transferase M1 gene deletion and genetic susceptibility endometriosis, and leiomyomata in Japanese women. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2006; 13: 372–377.
16. Trabert B., Schwartz S.M., Peters U. et al. Genetic variation in the sex hormone metabolic pathway and endometriosis risk: an evaluation of candidate genes. *Fertil. Steril.* 2011; 96 (6): 1401–1406.
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): 636–641.
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): 181–188.
19. Huang P.C., Tsai E.M., Li W.F. Association between phthalate exposure and glutathione S-transferase M1 polymorphism in adenomyosis, leiomyoma and endometriosis. *Hum. Reprod.* 2010; 25 (4): 986–994.
20. Guo S.W. The association of endometriosis risk and genetic polymorphisms involving dioxin detoxification enzymes: a systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2006 1; 124 (2): 134–143.
21. Matsuzaka Y., Kikuti Y.Y., Goya K. et al. Lack of an association human dioxin detoxification gene polymorphisms with endometriosis in Japanese women: results of a pilot study. *Environ. Health Prev. Med.* 2012; 17 (6): 512–517.
22. Babu K.A., Rao K.L., Reddy N.G. et al. N-acetyl transferase 2 polymorphism and advanced stages of endometriosis in South Indian women. *Reprod. Biomed. Online.* 2004; 9 (5): 533–540.
23. Ivashchenko T.E., Shved N.Iu., Kramareva N.A. et al. Analysis of the polymorphic alleles of genes encoding phase 1 and phase 2 detoxication enzymes in patients with endometriosis. *Genetika.* 2003; 39 (4): 525–529.
24. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Reproductive Endocrinology and Infertility Optimizing Natural Fertility. *Fertil. Steril.* 2008; 90 (Suppl. 5): 1–6.
25. Kan H.P., Wu F.L., Guo W.B. Null genotypes of GSTM1 and GSTT1 contribute to male factor infertility risk: A meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2013; 99 (3): 690–696.
26. Kovac J.R., Pastuszak A.W., Lamb D.J. The use of genomics, proteomics, and metabolomics in identifying biomarkers of male infertility. *Fertil. Steril.* 2013; 99: 998–1007.
27. O'Flynn O'Brien K.L., Varghese A.C., Agarwal A. The genetic causes of male factor infertility: A review. *Fertil. Steril.* 2010; 93: 1–12.
28. Arnhold I.J., Latronico A.C., Batista M.C. et al. Menstrual disorders and infertility caused by inactivating mutations of the luteinizing hormone receptor gene. *Fertil. Steril.* 1999; 71 (4): 597–601.
29. Smol'nikova V.Yu. *Ekstrakorporal'noe oplodotvorenje i perenos embrionov v polost' matki v lechenii besplodiya, obuslovlennogo genital'nym endometrioziem (klinicheskie i embriologicheskie aspekty). Avtoref. dis ... dokt. med. nauk* [In Vitro Fertilization and Embryo Transfer into the Uterus in the Treatment of Infertility Caused by Endometriosis (Clinical and Embryological Aspects). Author's abstract]. 2002. 7–42 p.
30. Boyarskii K.Yu., Gaidukov S.N., Chinchaladze A.S. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei — Journal of obstetrics and women's diseases.* 2009; 58(2): 65–71.
31. Karita M., Yamashita Y., Hayashi A. et al. Does advance stage endometriosis affect the gene expression of estrogen and progesterone receptors in granulosa cells? *Fertil. Steril.* 2011; 95: 889–894.
32. Roy R., Baludu G.S., B. Reddy S. Possible aggravating impact of gene polymorphism in women with endometriosis. *Indian J. Med. Res.* 2009; 129: 395–400.
33. Sonova M.M. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii — Journal of new medical technologies.* 2009; 16 (1): 79–80.
34. Adamyan L.V., Kulakov V.I. *Endometriozy. Ruk-vo dlya vrachei* [Endometriosis. Guide for Physicians]. Moscow, Meditsina, 2006. 416 p.
35. Adamyan L.V., Kalinina E.A., Kolotovkina A.V., Kogan E.A. *Problemy reproduksii — Russian Journal of Human Reproduction.* 2010; 5: 47–51.
36. Kubiak X., Dairou J., Dupret J.M., Rodrigues-Lima F. Crystal structure of arylamine N-acetyltransferases: insights into the mechanisms of action and substrate selectivity. *Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2013; 9 (3): 349–362.
37. Sim E., Walters K., Boukouvala S. Arylamine N-acetyltransferases: from structure to function. *Drug Metab. Rev.* 2008; 40 (3): 479–510.
38. Cai J., Zhao Y., Zhu C.L. et al. The association of NAT1 polymorphisms and colorectal carcinoma risk: evidence from 20 000 subjects. *Mol. Biol. Rep.* 2012; 39 (7): 7497–7503.
39. Zabost A., Roszkowska-Sliz B., Wiatr E. et al. Polymorphism in the N-acetyltransferase 2 gene in patients with lung cancer. Short communication. *Pneumonol. Allergol. Pol.* 2012; 80 (4): 323–328.

40. Oqal M.K., Mustafa K.N., Irshaid Y.M. et al. N-acetyltransferase-2 genotypes among patients with rheumatoid arthritis attending Jordan University Hospital. *Gen. Test Mol. Biomarkers*. 2012; 16 (9): 1007–1010.
41. Kagaya H., Miura M., Niioka T. et al. Influence of NAT2 polymorphisms on sulfamethoxazole pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012; 56 (2): 825–829.
42. Leiro-Fernandez V., Valverde D., Vazquez-Gallardo R. et al. N-acetyltransferase 2 polymorphisms and risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Caucasians. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2011; 15 (10): 1403–1408.
43. Hein D.W., Doll M.A. Accuracy of various human NAT2 SNP genotyping panels to infer rapid, intermediate and slow acetylator-phenotypes. *Pharmacogenomics*. 2012; 13 (1): 31–41.
44. Patin E., Barreiro L.B., Sabeti P.C., Austerlitz F., Luca F., Sajanitla A., Behar D.M., Semino O., Sakuntabhai A., Guiso N., Gicquel B., McElreavey K., Harding R.M., Heyer E., Quintana-Murci L. Deciphering the ancient and complex evolutionary history of human arylamine N-acetyltransferase genes. *Am. J. Hum. Genet.* 2006; 78: 423–436.
45. Ilett K.F., Kadlubar F.F., Minchin R.F. 1998 Meeting on arylamine N-acetyltransferases: synopsis of the workshop on nomenclature, biochemistry, molecular biology, interspecies comparisons, and role in human disease risk. *Drug Metab. Dispos.* 1999; 27: 957–959.
46. Fretland A.J., Leff M.A., Doll M.A., Hein D.W. Functional characterization of human N-acetyltransferase 2 (NAT2) single nucleotide polymorphisms. *Pharmacogenetics*. 2001; 11 (3): 207–215.
47. Hein D.W., Doll M.A., Fretland A.J., Leff M.A., Webb S.J., Xiao G.H., Devanaboyina U.-S., Nangju N.A., Feng Y. Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2000; 9: 29.
48. Straka R.J., Burkhardt R.T., Lang N.P., Hadsall K.Z., Tsai M.Y. Discordance between N-acetyltransferase 2 phenotype and genotype in a population of human subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 2006; 46 (7): 802–811.
49. Gonzalez F.J., Fernandez-Salguero P. The aryl hydrocarbon receptor: studies using the AHR-null mice. *Drug Metab. Dispos.* 1998; 26: 1194–1198.
50. Huber P.C., Almeida W.P., Fatima A. Glutathione and related enzymes: biological roles and importance in pathological processes. *Quim Nova*. 2008; 31: 1170–1179.
51. Nagata M. Inflammatory cells and oxygen radicals. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*. 2005; 4: 503–504.
52. Burlev V.A., Il'yasova N.A., Burlev A.V., Dubinskaya E.D. *Problemy reproduktivnoy — Russian Journal of Human Reproduction*. 2010; 4: 7–15.
53. Burlev V.A. *Problemy reproduktivnoy — Russian Journal of Human Reproduction*. 2011; 5: 25–32.
54. Burlev V.A., Fedorova T.A., Pshenichnikova T.Ya. *Avtorskoe svidetel'stvo* [Certificate of Authorship № 1273799]. Bulletin № 44, 1986.
55. Burlev V.A., Ledina A.V., Il'yasova N.A. *Problemy reproduktivnoy — Russian Journal of Human Reproduction*. 2010; 1: 24–31.
56. Lambrinoudaki I.V., Augoulea A., Christodoulakos G.E. Measurable serum markers of oxidative stress response in women with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2009; 91 (1): 46–50.
57. Prieto L., Quesada J.F., Cambero O. et al. Analysis of follicular fluid and serum markers of oxidative stress in women with infertility related to endometriosis. *Fertil. Steril.* 2012; 98 (1): 126–130.
58. Dairou J., Petit E., Ragunathan N. Arylamine N-acetyltransferase activity in bronchial epithelial cells and its inhibition by cellular oxidants. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2009 1; 236 (3): 366–371.
59. Kumaraguruparan R., Seshagiri P.B., Hara Y. et al. Chemoprevention of rat mammary carcinogenesis by black tea polyphenols: modulation of xenobiotic-metabolizing enzymes, oxidative stress, cell proliferation, apoptosis, and angiogenesis. *Mol. Carcinog.* 2007; 46 (9): 797–806.
60. Noll C., Dairou J., Ripoll C. et al. Effect of red wine polyphenol dietary supplementation on two phase II enzymes in liver of hyperhomocysteinemic mice. *Food Chem. Toxicol.* 2011; 49 (8): 1764–1769.
61. Pasqualotto E.B., Lara L.V., Salvador M. et al. The role of enzymatic antioxidants detected in the follicular fluid and semen of infertile couples undergoing assisted reproduction. *Hum. Fertil. (Camb.)*. 2009; 12 (3): 166–171.
62. Mal'yshkina A.I., Fetisova I.N., Lipin M.A. *Detskaya meditsina Severo-Zapada — Baby medicine North-West*. 2012; 2(3): 24–26.

FOR CORRESPONDENCE

Dubinskaya Ekaterina Dmitrievna, PhD, associate professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Postgraduate Education, People's Friendship University of Russia

Address: 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya St., 8; **tel.:** (495) 434-10-60, **e-mail:** eka-dubinskaya@yandex.ru

Gasparov Aleksandr Sergeevich, PhD, professor, member of RANS, Head of Department of Plastic and Reconstructive Surgery and Reproductive Medicine, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Postgraduate Education, People's Friendship University of Russia

Address: 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya St., 8; **tel.:** (495) 434-10-60, **e-mail:** 7767778@mail.ru

Fedorova Tat'yana Aleksandrovna, PhD, professor, Head of Department of Blood Gravitational Surgery of V.I. Kulakov Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.

Address: 117485, Moscow, Acad. Oparin St., 4; **tel.:** (495) 531-44-44, **e-mail:** tfedorova1@mail.ru

Lapteva Natal'ya Valerievna, assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Postgraduate Education, People's Friendship University of Russia

Address: 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya St., 8; **tel.:** (495) 434-10-60, **e-mail:** nvlapteva@gmail.com