

УДК 618.146-007.415:575.174.015.3

DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-184–194

Для цитирования: Кублинский К.С., Уразова О.И., Евтушенко И.Д., Куценко И.Г., Ковалева А.С. Связь аллельного полиморфизма генов ангиогенных факторов с развитием генитального эндометриоза, его клиническими проявлениями и эффективностью лечения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (4): 184–194.

## Связь аллельного полиморфизма генов ангиогенных факторов с развитием генитального эндометриоза, его клиническими проявлениями и эффективностью лечения

Кублинский К.С., Уразова О.И., Евтушенко И.Д., Куценко И.Г., Ковалева А.С.

*Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)*  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Проанализировать связь аллельных вариантов генов ангиогенных факторов с развитием генитального эндометриоза (ГЭ), его клиническими проявлениями и эффективностью лечения.

**Материал и методы.** Обследованы 417 женщин с лапароскопически верифицированным ГЭ (основная группа) и 112 женщин без ГЭ (группа контроля). Из них у 358 женщин обеих групп (251 с ГЭ и 107 без ГЭ) определялись полиморфные участки генов ангиогенных факторов G-1154A *VEGF*, 405C *VEGF*, T-604C *KDR* и G-735A *Ang2* с помощью ПДРФ-анализа.

**Результаты.** Установлено, что носительство отдельных полиморфных генов факторов ангиогенеза *VEGF* G-1154A (аллеля А и генотипов GA, AA) и G-405C (С и генотипа GC), *KDR* T-604C (аллеля С и генотипов TC и CC), *Ang2* G-735A (аллеля А и генотипов CA и GA) и их комбинаций предрасполагает к развитию ГЭ у женщин репродуктивного возраста. К развитию дисменореи при ГЭ предрасполагает носительство генотипа GA полиморфизма G-1154A гена *VEGF*. При этом тазовые боли и бесплодие при ГЭ и эффективность их гормонального лечения не ассоциированы с носительством отдельных полиморфизмов G-405C и G-1154A гена *VEGF*, T-604C гена *KDR*, G-735A гена *Ang2*. Наиболее значимой комбинацией полиморфизмов генов ангиогенных факторов, предрасполагающей к развитию ГЭ, является комбинация VEGF1154GA/KDRTC/Ang2AA, к развитию эндометриоз-ассоциированного бесплодия – комбинация VEGF1154AA/KDRCC/Ang2GG, к эффективному лечению бесплодия при ГЭ – комбинация VEGF1154GG/KDRTC/Ang2AA.

**Заключение.** Полиморфные варианты генов факторов ангиогенеза G-1154A и 405C *VEGF*, T-604C *KDR*, G-735A *Ang2* (в отдельности или при их комбинации) предрасполагают к развитию ГЭ, ассоциированы с его клиническими проявлениями и эффективностью лечения. Для формирования групп риска развития ГЭ с целью первичной его профилактики и эффективного лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия целесообразно определение комбинаций факторов ангиогенеза VEGF1154GA/KDRTC/Ang2AA, VEGF1154AA/KDRCC/Ang2GG, VEGF1154GG/KDRTC/Ang2AA.

**Ключевые слова:** генитальный эндометриоз, факторы ангиогенеза, аллельный полиморфизм генов.

✉ Кублинский Константин Сергеевич, e-mail: kublinskiy@gmail.com.

## ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз – хроническое эстроген-зависимое воспалительное заболевание, связанное с доброкачественным эктопическим разрастанием подобной эндометрию ткани [1–4]. Эндометриоз является одним из самых распространенных заболеваний женской половой сферы, поражая каждую десятую женщину репродуктивного возраста [5, 6].

Развитию эндометриоза способствуют повышение адгезивной способности клеток эндометрия и структурно-функциональные особенности его кровоснабжения. Именно поэтому процессы ангиогенеза при эндометриозе являются чрезвычайно важными и характеризуются ростом новых кровеносных сосудов из уже существующих [7]. Генетически обусловленное увеличение продукции ангиогенных факторов создает благоприятные условия для развития и поддержания жизнеспособности клеток эндометриозных очагов. В этой связи особого внимания заслуживает изучение аллельного полиморфизма генов факторов ангиогенеза и его роли в патогенезе эндометриозной болезни, ее течения и возможных исходах заболевания [5, 8].

Цель исследования – проанализировать связь аллельных вариантов генов ангиогенных факторов с развитием генитального эндометриоза, его клиническими проявлениями и эффективностью гормонального лечения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 529 женщин репродуктивного возраста. Из них основную группу составили 417 пациенток в возрасте 18–42 лет,  $(31,0 \pm 1,2)$  года, которым была проведена диагностическая либо оперативная лапароскопия в гинекологической клинике СибГМУ и гинекологическом отделении Центра женского здоровья. Выявлен наружный генитальный эндометриоз (ГЭ) с I–IV стадиями распространения согласно классификации Revised Classification of American Fertility Society (R-AFS), 1985.

В контрольную группу вошли 112 женщин сопоставимого возраста  $((30,0 \pm 1,3)$  года), у которых при проведении лапароскопии (показанием для которой была хирургическая стерилизация в случае реализованной репродуктивной функции) не выявлено органической патологии. У женщин обеих групп проводился сравнительный анализ предъявляемых жалоб на тазовые боли, дисменорею и бесплодие.

После лапароскопии 342 женщинам с ГЭ проводилась гормономодулирующая терапия с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (157 женщин) или гестагенов (48 женщин), комбинированных оральных контрацептивов (137 женщин). Эффективность лечения оценивали через 6–12 мес по исчезновению тазовых болей, дисменореи и наступлению маточной беременности (в случае предшествующего лечению эндометриоз-ассоциированного бесплодия).

Критерии исключения женщин из исследования: возраст до 18 и после 42 лет; другая патология органов малого таза (воспалительные заболевания в фазе обострения, миома матки); аномалии развития половых органов; мужской фактор бесплодия; тяжелые экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации; онкологические заболевания; наследственные болезни; отказ от исследования.

В молекулярно-генетическом исследовании приняли участие 358 женщин европеоидного происхождения: 251 с ГЭ и 107 с лапароскопически верифицированным отсутствием эндометриоза. Проводили сравнительную оценку частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов *G-405C VEGF*, *G-1154A VEGF*, *T-604C KDR* и *G-735A Ang2*, их связь с развитием ГЭ, его симптомами (тазовые боли, дисменорея, бесплодие) и эффективностью гормонального лечения. У всех женщин было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Кровь для молекулярно-генетических методов исследования получали из кубитальной вены в стандартных условиях (у женщин с эндометриозом утром в день операции). Образцы крови хранили при  $-70^\circ\text{C}$  до момента исследования.

Выделение ДНК из периферической крови проводили сорбентным методом по инструкции к коммерческому набору «ДНК-сорб-В» (ООО «ИнтерЛабСервис», г. Москва).

Полиморфные участки генов факторов ангиогенеза *G-405C VEGF*, *G-1154A VEGF*, *T-604C KDR* и *G-735A Ang2* определяли методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) в два этапа. На первом этапе проводили амплификацию фрагмента гена с использованием олигонуклеотидных праймеров к его специфическому участку (см. в скобках): *VEGF* (forward 5'-TAG-GAG-TCT-TGT-CTC-ATG-CC-3' и reverse 5'-GCA-CTT-AAG-CAG-TCT-GTT-TGA-G-3'); *VEGF* (forward 5'-GAA-CTG-CCA-CTT-CAG-CTG-TCT-3' и reverse: 5'-GAA-AGA-CCT-CCC-AGC-GGT-CA-3'); *KDR* (forward 5'-TGG-GAA-CTG-TAC-CTG-TCA-CTC-3' и reverse:

5'-GGC-CCA-GGA-TCC-TGA-GCC-3'); *Ang2* (forward 5'-GAA-AGA-CCT-CCC-AGC-GGT-CCA-3' и reverse: 5'-GAA-CTG-CCA-CTT-CAG-CTG-CT-3'). Смесь для амплификации (20 мкл) содержала 100–200 нг ДНК, 2,5 нМ праймера, 1 мМ смеси четырех высокоочищенных 2'-дезоксинуклеозид-5'-трифосфатов (dNTP), 1мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы и 10× буфер («Лаборатория Медиген», г. Новосибирск). Программа амплификации включала 5 мин предварительной денатурации при 95 °С и 35 последующих ее циклов: 40 с при 95 °С, 15 с при 55 °С, 40 с при 72 °С. Программу завершала элонгация в течение 5 мин при 72 °С.

На втором этапе исследования проводили инкубацию ампликона с добавлением рестриктазы MspI (для *VEGF*), рестриктазы MteI (для *KDR*) и рестриктазы BlnI (для *Ang2*) («СибЭнзим», г. Новосибирск) в течение 5 ч при 37 °С. Продукты ампликации и рестрикции фракционировали в 3%-м агарозном геле с бромистым этидием в течение 30 мин при напряжении 130 В и визуализировали в ультрафиолетовом свете.

Для анализа качественных независимых данных использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона либо точный критерий Фишера. Проверку соответствия наблюдаемых частот генотипов исследуемых полиморфизмов генов ожидаемым их частотам при соответствии равновесию Харди – Вайнберга проводили с помощью точного теста Фишера. Для сравнения частот аллелей, генотипов и их комбинаций в группах исследования использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность или точный тест Фишера (когда значение, по крайней мере, в одной из ячеек таблиц сопряженности было менее 5). Об ассоциации разных генотипов (или их комбинаций) с заболеванием, его основными симптомами и эффективностью лечения судили по величине отношения шансов (odds ratio, OR) с расчетом 95%-го доверительного интервала. При OR < 1 судили об отрицательной связи между признаками, при OR > 1 – о положительной. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Тазовые боли разной интенсивности, согласно шкале С.М. MacLavery, R.W. Shaw (1995), регистрировались у 229 (54,9%;  $\chi^2 = 94,439$ ;  $p < 0,001$ ), дисменорея – у 203 (48,7%;  $\chi^2 = 78,578$ ;  $p < 0,001$ ) женщин с ГЭ. Бесплодие диагностировали у 287 (68,8%) женщин с ГЭ: первичное – у 170 (40,7%), вторичное – у 117 (28,1%) в отсутствии связи со

стадией распространения патологического процесса ( $\chi^2 = 0,42$ ;  $p = 0,519$ ). Средняя продолжительность бесплодия ( $Me (Q_1; Q_3)$ ) составляла 3 (2; 5) года.

При проведении молекулярно-генетического обследования в ходе анализа распространенности полиморфизма G-1154A гена *VEGF* у женщин с ГЭ было выявлено статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение частоты встречаемости генотипа GG (53,4%), а также увеличение частоты встречаемости генотипов AA (11,2%) и GA (35,5%) по сравнению с группой женщин без ГЭ (соответственно 87,9, 1,9 и 10,3%) (рис. 1). Сравнение частоты встречаемости аллеля A также показало статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) ее повышение в основной группе (28,9%) по сравнению с группой контроля (7%). По результатам расчета OR выявлено, что носительство аллеля A (OR = 5,39), генотипов GA (OR = 4,79) и AA (OR = 6,59) предрасполагает к ГЭ, а гомозиготного генотипа GG полиморфизма G-1154A гена *VEGF*, напротив, обуславливает протективный эффект в отношении развития болезни (OR = 0,16).



Рис. 1. Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма G-1154A гена *VEGF* у женщин с генитальным эндометриозом и без эндометриоза (группа контроля), %. Здесь и в рисунках 2–6: \* уровень статистической значимости различий между группами  $p < 0,05$

Fig. 1. Incidence of genotypes and alleles of G-1154A polymorphism of the *VEGF* gene in women with genital endometriosis and without endometriosis (control group), %. Here and in fig. 2–6: \* the level of statistical significance of the differences between groups  $p < 0,05$

При исследовании частоты встречаемости полиморфного участка G-405C гена *VEGF* показано, что у женщин с ГЭ частота встречаемости аллеля C (24,3% пациенток;  $\chi^2=9,49$ ;  $p = 0,002$ ) и гетерозиготного генотипа GC (35,1% пациенток;  $\chi^2 = 11,218$ ;  $p = 0,004$ ) была достоверно выше по сравнению с таковыми в контрольной группе (рис. 2). Выявлялась положительная ассоциация ГЭ с аллелем C (OR = 1,97) и генотипом GC (OR = 2,35) данного полиморфизма. Генотип

GG полиморфизма G-405C гена *VEGF* встречался достоверно чаще у женщин группы контроля (76,6%) и оказывал протективный эффект в отношении развития заболевания (OR = 0,42).



Рис. 2. Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма G-405C гена *VEGF* у женщин с генитальным эндометриозом и без эндометриоза (группа контроля), %

Fig. 2. Incidence of genotypes and alleles of G-405C polymorphism of the *VEGF* gene in women with genital endometriosis and without endometriosis (control group), %

Вместе с тем выявлено, что у женщин с ГЭ и без ГЭ распределение генотипов ( $\chi^2 = 25,099$ ;  $p < 0,001$ ) и аллелей ( $\chi^2 = 27,552$ ;  $p < 0,001$ ) полиморфизма T-604C гена *KDR* также существенно различалось: среди пациенток с ГЭ отмечалось снижение распространенности генотипа TT (55,8%) и увеличение частоты встречаемости генотипов TC, CC (31,5 и 12,8% соответственно) и аллеля C (28,5%) (рис. 3). Их носительство оказалось взаимосвязанным с развитием заболевания (для аллеля C OR = 3,48, для генотипа TC OR = 3,05, для генотипа CC OR = 3,76).



Рис. 3. Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма T-604C гена *KDR* у женщин с генитальным эндометриозом и без эндометриоза (группа контроля), %

Fig. 3. Incidence of genotypes and alleles of polymorphism T-604C of *KDR* gene in women with genital endometriosis and without endometriosis (control group), %

При анализе распределения аллелей и генотипов наиболее распространенного полиморфизма G-735A гена *Ang2*, вовлеченного в процессы ангиогенеза, выявлено статистически достовер-

ное ( $p < 0,05$ ) повышение частоты встречаемости аллеля A (24,7%), гомозиготного генотипа AA (12,0%) и гетерозиготного генотипа GA (25,5%) в основной группе по сравнению с группой контроля (соответственно 5,1, 0,9 и 8,4%) (рис. 4). У больных женщин-носителей вариантного генотипа AA риск развития ГЭ оказался в 14,39 раза выше, чем у женщин без ГЭ. Носительство аллеля A и генотипа генотипа GA полиморфного участка G-735A гена *Ang2* также предрасполагало к ГЭ (OR = 6,05 и OR = 3,73 соответственно), в то время как генотип GG (OR = 0,17) проявлял протективные свойства в отношении развития заболевания.



Рис. 4. Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма G-735A гена *Ang2* у женщин с генитальным эндометриозом и без эндометриоза (группа контроля), %

Fig. 4. Incidence of genotypes and alleles of polymorphism G-735A of the gene *Ang2* in women with genital endometriosis and without endometriosis (control group), %

Для комплексной оценки влияния полиморфных вариантов G-405C и G-1154A гена *VEGF*, T-604C гена *KDR* и G-735A гена *Ang2* на развитие ГЭ был проведен анализ распространенности их комбинаций. Результатом проведенного исследования явились следующие сочетания генотипов, предрасполагающие к развитию заболевания:

- VEGF405GC/KDRTC/Ang2AA (у женщин без эндометриоза два случая (1,9%), больных ГЭ 21 случай (8,4%) ( $p < 0,01$  по критерию Фишера)) (OR = 4,84);

- VEGF405GG/KDRTC/Ang2AA (у женщин без эндометриоза пять случаев (4,6%), больных ГЭ 36 случаев (14,3%) ( $\chi^2 = 6,114$ ;  $p = 0,013$ )) (OR = 3,45);

- VEGF405GG/KDRTT/Ang2GA (у женщин без эндометриоза пять случаев (4,6%), а у больных ГЭ 31 случай (12,4%) ( $\chi^2 = 4,170$ ;  $p = 0,041$ )) (OR = 2,90);

- VEGF1154GA/KDRTC/Ang2AA (у больных ГЭ 21 случай (8,4%), женщин без эндометриоза не обнаруживалось);

– VEGF1154GA/KDR TT/Ang2AA (у женщин без эндометриоза три случая (2,8%), больных ГЭ 26 случаев (10,2%) ( $p < 0,01$  по критерию Фишера)) (OR = 4,04);

– VEGF1154GG/KDR TC/Ang2AA (у женщин без эндометриоза восемь случаев (7,4%), больных ГЭ 46 случаев (18,3%) ( $\chi^2 = 6,217$ ;  $p = 0,013$ )) (OR = 2,81);

– VEGF1154GG/KDR TT/Ang2GA (у женщин без эндометриоза четыре случая (3,7%), больных ГЭ 27 случаев (10,8%) ( $p < 0,01$  по критерию Фишера)) (OR = 3,13).

При сопоставлении распределения генотипов и аллелей полиморфизмов G-405C гена *VEGF*, G-1154A гена *VEGF*, T-604C гена *KDR*, G-735A гена *Ang2* у женщин с ГЭ в зависимости от проявлений заболевания статистически значимых его различий у пациенток с тазовыми болями и бесплодием и у пациенток без данных симптомов не установлено ( $p > 0,05$ ).

Вместе с тем при анализе данных, полученных в результате молекулярно-генетического тестирования, у пациенток без дисменореи и с дисменореей зарегистрировано значимое увеличение ( $\chi^2 = 7,754$ ;  $p = 0,021$ ) частоты генотипа GA (47,1%) и снижение частоты генотипа AA полиморфизма G-1154A гена *VEGF* (рис. 5). При этом носительство генотипа GA предрасполагало к наличию дисменореи у пациенток с эндометриозом (OR = 1,96).

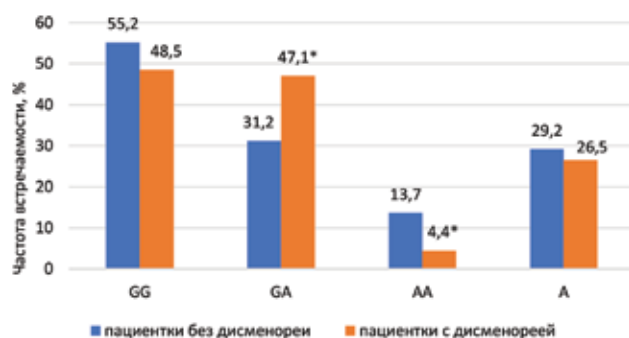


Рис. 5. Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма G-1154A гена *VEGF* у женщин с дисменореей при генитальном эндометриозе, %

Fig. 5. Incidence of genotypes and alleles of G-1154A polymorphism of the *VEGF* gene in women with dysmenorrhea in genital endometriosis, %

Кроме того, у пациенток с дисменореей и без данного симптома при ГЭ выявлены статистически значимые различия характера распределения генотипов и аллелей полиморфизма T-604C гена *KDR* ( $\chi^2 = 8,131$ ;  $p = 0,017$  и  $\chi^2 = 6,82$ ;  $p = 0,009$  соответственно) (рис. 6). Установлено, что у пациенток с ГЭ без дисменореи частота встречаемости генотипа CC существенно выше, чем в группе

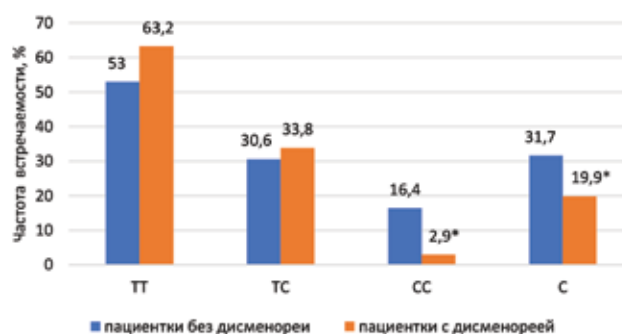


Рис. 6. Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма T-604C гена *KDR* у женщин с дисменореей при генитальном эндометриозе, %

Fig. 6. Incidence of genotypes and alleles of polymorphism T-604C of *KDR* gene in women with dysmenorrhea in genital endometriosis, %

больных с дисменореей (16,4%). Факторами, обуславливающими протективный эффект в отношении развития дисменореи при ГЭ, оказались генотип CC (OR = 0,15) и аллель C (OR = 0,53) полиморфизма T-604C гена *KDR*.

Проведенный анализ распределения генотипов и аллелей полиморфизма G-405C гена *VEGF* и G-735A гена *Ang2* не установил статистически значимых различий у пациенток основной группы с дисменореей и без нее ( $p > 0,05$ ).

При оценке отдаленных результатов применения гормонотерапии после оперативной лапароскопии выявлено, что на сохранение болевого синдрома достоверно чаще указывали пациентки с ГЭ, не получавшие гормонотерапию в послеоперационном периоде (90,3%), чем получавшие ее женщины (60,3%) ( $p = 0,0034$ ). Дисменорея сохранялась в основном у пациенток с ГЭ, отказавшихся от гормонального лечения (76,7% против 37,0% после гормонального лечения;  $\chi^2 = 14,85$ ;  $p < 0,001$ ). При сравнении эффективности лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия показано, что беременность у пациенток на фоне гормонотерапии наступала достоверно чаще (51,4%), чем у пациенток без применения гормонов после операции (20,3%) ( $\chi^2 = 18,13$ ;  $p < 0,001$ ).

Наряду с этим не установлено статистически значимых различий распределения генотипов и аллелей полиморфизма G-405C гена *VEGF*, G-1154A гена *VEGF*, T-604C гена *KDR*, G-735A гена *Ang2* ( $p > 0,05$ ) у страдающих ГЭ женщин с эффективным и неэффективным лечением синдрома тазовых болей, дисменореи и эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

Для комплексной оценки связи носительства полиморфных вариантов G-405C и G-1154A гена

VEGF, T-604C гена *KDR* и G-735A гена *Ang2* с развитием бесплодия при ГЭ и эффективностью его лечения был проведен анализ распространенности комбинаций их генотипов. Результатом проведенного исследования явились выявленные сочетания генотипов, предрасполагающие к развитию эндометриоз-ассоциированного бесплодия:

– VEGF405GG/KDRCC/Ang2GG (у женщин без бесплодия при эндометриозе два случая (2,6%), больных ГЭ и бесплодием 19 случаев (11,0%) ( $p < 0,01$  по критерию Фишера)) (OR = 4,69);

– VEGF405GG/KDRTT/Ang2AA (у женщин без бесплодия при эндометриозе пять случаев (23,1%) ( $\chi^2 = 9,099$ ;  $p = 0,003$ )) (OR = 4,39);

– VEGF1154AA/KDRCC/Ang2GG (у женщин без бесплодия при эндометриозе два случая (2,6%), больных ГЭ и бесплодием 21 случай (12,1%) ( $p < 0,01$  по критерию Фишера)) (OR = 5,25);

– VEGF1154GA/KDRTC/Ang2AA (у женщин без бесплодия при эндометриозе четыре случая (5,1%), больных ГЭ и бесплодием 27 случаев (15,6%) ( $p < 0,01$  по критерию Фишера)) (OR = 3,42);

– VEGF1154GG/KDRTT/Ang2AA (у женщин без бесплодия при эндометриозе семь случаев (9,0%), больных ГЭ и бесплодием 42 случая (24,3%) ( $\chi^2 = 7,069$ ;  $p = 0,008$ )) (OR = 3,25).

Выявлены также сочетания генотипов, предрасполагающие к наступлению беременности у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием после лечения:

– VEGF405GC/KDRTC/Ang2AA (частота наступления беременности после лечения у пациенток с ГЭ и бесплодием составила 17 случаев (22,7%); в четырех случаях (4,1%) у больных с эндометриоз-ассоциированным бесплодием наступление беременности не зафиксировано ( $p < 0,01$  по критерию Фишера)) (OR = 6,89);

– VEGF1154GG/KDRTC/Ang2AA (частота наступления беременности после лечения у пациенток с ГЭ и бесплодием составила 18 случаев (24,0%); в четырех случаях (4,1%) у больных с эндометриоз-ассоциированным бесплодием наступление беременности не зафиксировано ( $p < 0,01$  по критерию Фишера)) (OR = 7,42).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Поиск ранних маркеров ГЭ среди аллельных вариантов генов ангиогенных факторов относится к перспективному разделу современных исследований, поскольку позволяет оценить генетический риск развития данного заболевания у женщин репродуктивного возраста [8].

Роль факторов ангиогенеза в развитии пролиферативных заболеваний женской половой сферы, равно как и других локализаций, является уже доказанной. Регуляция физиологического и патологического ангиогенеза – динамический процесс, представляющий собой совокупность позитивных (стимулирующих) и негативных (подавляющих) сигналов, генерируемых множеством факторов микроокружения. Наиболее важным из изученных факторов ангиогенеза является фактор роста сосудистого эндотелия (vascular endothelial growth factor, VEGF). Данный фактор отличается способностью стимулировать не только митогенную активность, но и подавлять апоптоз клеток эндотелия, а также (что изначально было определено как основной механизм его действия) вызывать повышение сосудистой проницаемости. Кроме того, VEGF опосредует мобилизацию и эмиграцию клеток-предшественниц эндотелиоцитов из костного мозга в очаги неоангиогенеза, активирует моноциты (клетки, регулирующие ангиогенез) и транспорт энергетических субстратов в эндотелиоциты [9, 10, 11].

VEGF способен проявлять свою биологическую активность при связывании с экстраклеточным фрагментом комплементарного рецептора VEGFR-2, или kinase insert domain receptor (KDR). Образование комплекса «лиганд – рецептор» (VEGF/VEGF-R2) опосредует димеризацию и аутофосфорилирование каталитического домена рецептора, запуск каскада внутриклеточных сигнальных молекул, активирующих транскрипцию генов, кодирующих процессы синтеза и секреции дополнительных ангиогенных факторов по механизму положительной обратной связи. К их числу относятся киназы Akt (опосредует защиту эндотелиоцитов от апоптоза) и Cdk (стимулирует вступление эндотелиоцитов в стадию  $G_1$  клеточного цикла и их митогенез), сурвивин (ингибитор апоптоза), интегрин (молекулы адгезии) и др. [9, 12, 13].

Ангиопоэтины (Angs) – факторы, вовлекаемые в ангиогенез на этапе формирования новых сосудов на основе уже существующих. Подтверждено существование четырех их типов. При этом ангиопоэтин-1 (Ang1) – позитивный фактор ангиогенеза, стабилизирующий опорные клетки базальной мембраны – перициты, или клетки Руже (отростчатые клетки соединительной ткани в стенке капилляров). Ангиопоэтин-2 (Ang2), являясь естественным антагонистом Ang1, ослабляет фиксацию перицитов, но активирует ангиогенез в присутствии VEGF [14, 15]. Некоторые авторы полагают, что в патогенезе эндометриоза ключевую

роль играет дисбаланс продукции факторов клеточной пролиферации и ангиогенеза [9, 12, 13]. Очевидно, что гены, контролирующие процессы ангиогенеза, оказывают значительное влияние и на развитие ГЭ.

Одним из широко тестируемых полиморфизмов гена *VEGF* является полиморфизм в промоторной области -1154 G/A (rs1570360), связанный с высоким уровнем транскрипционной активности и синтеза белка [16]. Другой изученный в настоящей работе полиморфизм промоторного региона *VEGF* в позиции +405G/C (rs2010963), по данным литературы, сопряжен с повышением синтеза *VEGF* стимулированными мононуклеарными лейкоцитами крови [17–19].

В отечественной литературе сведения о связи полиморфизма G-1154A гена *VEGF* с развитием ГЭ представлены крайне фрагментарно. В работах зарубежных ученых данные о распределении аллельных вариантов полиморфизма G-1154A гена *VEGF* при ГЭ у женщин репродуктивного возраста представлены широко и настолько же противоречиво. В частности, M. Lamp и соавт. (2010) указывают, что данный полиморфизм не связан с развитием ГЭ у женщин Эстонии [20]. Другая группа авторов (Li Y.Z. и соавт., 2013), напротив, высказала предположение о протективном эффекте полиморфизма rs1570360 (G > A) в патогенезе эндометриоза [21]. Наконец, имеются сведения об ассоциации полиморфизма G-1154A гена *VEGF* с развитием ГЭ у коренных жительниц Китая [22].

Сведения о связи полиморфизма G-405C гена *VEGF* с риском развития ГЭ в зарубежной литературе также носят не менее противоречивый характер. Так, ряд авторов не обнаружили достоверных фактов, свидетельствующих о наличии триггерных генотипов, ассоциированных с этим заболеванием [21, 23, 24]. В то же время другие исследователи указывают на связь ГЭ с полиморфизмом G-405C гена *VEGF* [17, 25–27].

Что касается гена, кодирующего рецептор к *VEGF* (*KDR*), то его полиморфизм T-604C (rs2071559) в промоторной области связан со снижением транскрипционной активности гена *KDR* [28]. Описана повышенная экспрессия *VEGF* и *VEGFR-2* у пациенток с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами [29]. *VEGFR-2*, кодируемый *KDR*, как указывалось выше, имеет существенное значение в стимулировании миграции и пролиферации (как естественной, так и патологической) эндотелиальных клеток [30]. Однако в доступной литературе указаний на связь данного полиморфизма с развитием ГЭ нами не найдено.

Во многих исследованиях показано повышение содержания Ang2 в сыворотке крови и его экспрессии в эктопических очагах при ГЭ [31–33]. Несмотря на это, данные о возможной ассоциации полиморфизмов гена *Ang2* с эндометриозом в современной литературе представлены довольно фрагментарно.

Таким образом, выявленные полиморфные варианты генов факторов ангиогенеза, ассоциированные с ГЭ (генотипы GC полиморфизма G-405C и GA, AA полиморфизма 1154A гена *VEGF*), позволяют высказать предположение об их участии в увеличении синтеза фактора роста эндотелия сосудов и активации ангиогенеза при эндометриозе. С другой стороны, статистически достоверное повышение частот генотипов TC и CC полиморфизма T-604C гена *KDR*, а также GA и AA полиморфизма G-735A гена *Ang2* у женщин с эндометриозом, вероятно, опосредует дисбаланс факторов регуляции ангиогенеза и потенцирует эффекты полиморфизмов гена *VEGF*. Конечным итогом отмеченных изменений является формирование и рост новых кровеносных сосудов, что способствует имплантации эктопического эндометрия [33, 34]. Выявленные изменения могут лежать в основе дисменореи (генотип GA полиморфизма G-1154A гена *VEGF*) и развития эндометриоз-ассоциированного бесплодия, влиять на эффективность его гормонального лечения. Для формирования групп риска развития ГЭ с целью проведения первичной его профилактики и эффективного лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия целесообразно определение как отдельных генотипов факторов ангиогенеза, так и их комбинаций VEGF1154GA/KDRTC/Ang2AA, VEGF1154AA/KDRCC/Ang2GG, VEGF1154GG/KDRTC/Ang2AA.

## ВЫВОДЫ

Носительство отдельных полиморфных генов факторов ангиогенеза *VEGF* G-1154A (аллеля A и генотипов GA, AA) и G-405C (C и генотипа GC), *KDR* T-604C (аллеля C и генотипов TC, CC), *Ang2* G-735A (аллеля A и генотипов GA, AA) и их комбинаций предрасполагает к развитию ГЭ у женщин репродуктивного возраста.

Наиболее значимой комбинацией полиморфизмов генов ангиогенеза, предрасполагающей к развитию ГЭ, является комбинация VEGF1154GA/KDRTC/Ang2AA, которая выявляется только при наличии заболевания и не обнаруживается у женщин без ГЭ.

Тазовые боли разной интенсивности, дисменорея и бесплодие у женщин с ГЭ диагностируются

чаще, чем у женщин без ГЭ. При этом тазовые боли и бесплодие при ГЭ и эффективность их гормонального лечения не ассоциированы с носительством отдельных полиморфизмов генов ангиогенеза G-405C и G-1154A гена *VEGF*, T-604C гена *KDR*, G-735A гена *Ang2*.

К развитию дисменореи при ГЭ предрасполагает носительство генотипа GA полиморфизма G-1154A гена *VEGF*. Протективным эффектом в отношении развития дисменореи при эндометриозе обладают генотип CC и аллель C полиморфизма T-604C гена *KDR*.

Наиболее значимой комбинацией полиморфизмов генов ангиогенеза, предрасполагающей к развитию бесплодия при ГЭ, является комбинация VEGF1154AA/KDRCC/Ang2GG, а предрасполагающей к эффективному лечению бесплодия при ГЭ – комбинация VEGF1154GG/KDRTC/Ang2AA (частота наступления беременности после лечения 24,0%).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ Минздрава России (протокол № 3148 от 26.12.2012 г.).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. М.: Медицина, 2006: 416.
1. Adamyan L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. Endometriozы [Endometriosis]. М.: Meditsina Publ., 2006: 416 (in Russian).
2. Богуславская Д.В., Leboviz D.I. Эндометриоз и бесплодие (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. 2011; 2: 69–73. <https://elibrary.ru/item.asp?id=18948695>
2. Boguslavskaya D.V., Leboviz D.I. Endometrioz i besplodiye (obzor literatury) [Endometriosis and infertility (a review)] // *Problemy reproduktivnoy – Reproduction Problems*. 2011; 2: 69–73 (in Russian).
3. Han S.J., O'Malley B.W. The dynamics of nuclear receptors and nuclear receptor coregulators in the pathogenesis of endometriosis // *Hum. Reprod. Update*. 2014; 20 (4): 467–484. DOI: 10.1093/humupd/dmu002.
3. Koukoura O., Sifakis S., Spandidos D.A. DNA methylation in endometriosis (Review) // *Mol. Med. Rep.* 2016; 13 (4): 2939–2948. DOI: 10.3892/mmr.2016.4925.
4. Дамиров М.М. Современная тактика ведения больных с аденомиозом: практическое руководство. М.: БИНОМ, 2015: 112.
4. Damirov M.M. Sovremennaya taktika vedeniya bol'nykh s adenomiozom: prakticheskoe rukovodstvo [Modern tactics of managing patients with adenomyosis: a practical guide]. М.: BINOM Publ., 2015: 112 (in Russian).
5. Iwabe T., Harada T., Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis-associated infertility // *Gynec. Obstet. Invest.* 2002; 53 (1): 19–25.
5. Rocha A.L.L., Reis F.M., Taylor R.N. Angiogenesis and Endometriosis // *Obstet. Gynecol. Int.* 2013; 2013:8596. DOI: 10.1155/2013/859619.
6. Nisolle M., Alvarez M.L., Colombo M., Foidart J.M. Pathogenesis of endometriosis // *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2007; 35 (9): 898–903.
6. Чехонин В.П., Шейн С.А., Корчагина А.А., Гурина О.И. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза // *Вопросы онкологии*. 2012; 32: 23–34. <https://elibrary.ru/item.asp?id=17708128>
6. Chekhonin V.P., Shein S.A., Korchagina A.A., Gurina O.I. Rol' VEGF v razvitii neoplasticheskogo angiogeneza [Role of VEGF in the development of neoplastic angiogenesis] // *Voprosy onkologii – Problems of Oncology*. 2012; 32: 23–34 (in Russian).
9. Bilotas M., Meresman G., Buquet R., Sueldo C., Baracao R.I. Effect of vascular endothelial growth factor and interleukin-1beta on apoptosis in endometrial cell cultures from patients with endometriosis and controls // *J. Reprod. Immunol.* 2010; 84 (2): 193–198. DOI: 10.1016/j.jri.2009.12.002.
10. Ярмолинская М.И., Денисова В.М. Значение генитального эндометриоза в патогенезе бесплодия // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013; LXII (6): 67–77. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21280646>
10. Yarmolinskaya M.I., Denisova V.M. Znachenie genital'nogo endometriozа v patogeneze besplodiya [Importance of genital endometriosis in pathogenesis of infertility] // *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei – Journal of Obstetrics and Gynecological Diseases*. 2013; LXII (6): 67–77 (in Russian).
11. Кузнецова И.В. Роль ангиогенеза в патогенезе эндометриоза // *Акушерство и гинекология*. 2011; 5: 16–22. <https://elibrary.ru/item.asp?id=18085318>
11. Kuznetsova I.V. Rol' angiogeneza v patogeneze endometriozа [Role of angiogenesis in the pathogenesis of endometriosis] // *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*. 2011; 5: 16–22 (in Russian).
12. Волкова Л.В., Аляутдина О.С. Клинико-диагностическое значение сосудисто-эндотелиального фактора роста при неудачных попытках ЭКО // *Акушерство и гинекология*. 2011; 4: 126–129. <https://elibrary.ru/item.asp?id=18082091>



- Volkova L.V., Alyautdina O.S. Kliniko-diagnosticheskoye znachenie sosudisto-endothelial'nogo faktora rosta pri neudachnykh popytkakh EKO [The clinical and diagnostic value of vascular endo-thelial growth factor on IVF attempts] // *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*. 2011; 4: 126–129 (in Russian).
13. Белокурова М.В., Панина О.Б., Савельева Г.М., Самоходская Л.М., Садекова О.Н., Ткачук В.А., Крамаренко М.П. Аллельный полиморфизм генов ангиогенных факторов у пациенток с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения // *Вестник РУДН, серия Медицина. Акушерство и гинекология*. 2012; 5: 40–47.
- Belokurova M.V., Panina O.B., Savel'eva G.M., Samokhodskaya L.M., Sadekova O.N., Tkachuk V.A., Kramarenko M.P. Allel'nyu polimorfizm genov angiogennykh faktorov u patsiyentok s neudachnymi popytkami ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya [Allele gene polymorphism of angiogenesis factors at patients with repeated IVF failure] // *Vestnik RUDN, seriya Meditsina. Akusherstvo i ginekologiya – Bulletin of Peoples' Friendship University, series Medicine. Obstetrics and Gynecology*. 2012; 5: 40–47 (in Russian).
14. Бурлев А.В., Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Сокологорский С.В., Шифман Е.М. Ангиогенные факторы роста в спинно-мозговой жидкости беременных при комбинированной спинально-эпидуральной анестезии при плановой операции кесарева сечения // *Анестезиология и реаниматология*. 2012; 6: 39–44. <https://elibrary.ru/item.asp?id=18687471>
- Burlev A.V., Burlev V.A., Il'yasova N.A., Sokologorskii S.V., Shifman E.M. Angiogennyye faktory rosta v spinno-mozgovoy zhidkosti beremennykh pri kombinirovannoy spinal'no-epidural'noy anestezii pri planovoy operatsii kesareva secheniya [Angiogenic growth factors in the cerebrospinal liquid of pregnant woman during planned cesarean section under combined spinal-epidural anaesthesia] // *Anesteziologiya i reanimatologiya – Anesthesiology and Reanimatology*. 2012; 6: 39–44 (in Russian).
15. Brogan I.J., Khan N., Isaac K., Hutchinson J.A., Pravica V., Hutchinson I.V. Novel polymorphisms in the promoter and 5' UTR regions of the human vascular endothelial growth factor gene // *Hum. Immunol.* 1999; 60: 1245–1249.
16. Bhanoori M., Arvind Babu K., Pavankumar Reddy N.G., Lakshmi Rao N.G., Zondervan K., Deenadayal M., Kennedy S., Shivaji S. The vascular endothelial growth factor (VEGF) +405G>C 5'-untranslated region polymorphism and increased risk of endometriosis in South Indian women: a case control study // *Hum. Reprod.* 2005; 20 (7): 1844–1849. DOI.org/10.1093/humrep/deh852.
17. Huang C., Xu Y., Li X., Wang W. Vascular endothelial growth factor A polymorphisms and age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis // *Mol. Vis.* 2013; 19: 1211–1221.
18. Hoeben A., Landuyt B., Highley M.S. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis // *Pharmacol. Rev.* 2004; 56 (4): 549–580.
19. Lamp M., Saare M., Laisk T., Karro H., Kadastik U., Metspalu A., Peters M., Salumets A. Genetic variations in vascular endothelial growth factor but not in angiotensin I-converting enzyme genes are associated with endometriosis in Estonian women // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010; 153(1): 85–89. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.07.021.
20. Li Y.Z., Wang L.J., Li X., Li S.L., Wu Z.H., Gong L., Zhang X.D. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms contribute to the risk of endometriosis: an updated systematic review and meta-analysis of 14 case-control studies // *Genet. Mol. Res.* 2013; 12 (2): 1035–1044. DOI: 10.4238/2013.April.2.20.
21. Liu Q., Li Y., Zhao J., Sun D.L., Duan Y.N., Wang N., Zhou R.M., Kang S. Association of polymorphisms -1154G/A and -2578C/A in the vascular endothelial growth factor gene with decreased risk of endometriosis in Chinese women // *Hum. Reprod.* 2009; 24(10): 2660–2666. DOI:10.1093/humrep/dep208.
22. Fang F., Gong L., Wang X., Zhang L. The association between vascular endothelial growth factor (VEGF) +405G>C genetic polymorphism and endometriosis // *Exp. Biol. Med.* 2015; 240 (9): 1177–1182. DOI: 10.1177/1535370214564752.
23. Trovy de Marqui A.B. Genetic polymorphisms and endometriosis: contribution of genes that regulate vascular function and tissue remodeling // *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2012; 58 (5): 620–632. DOI.org/10.1590/S0104-42302012000500022.
24. Gyralczyk B., Smolarz B., Romanowicz H., Szyłło K. Single nucleotide polymorphisms of VEGF gene in endometriosis // *Pol. Merkur. Lekarski.* 2012; 32 (189): 151–153.
25. Jiang Y., Tang J.Y., Wu Y., Zhao T.F. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and the risk of endometriosis: a systematic review // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2012; 47 (3): 179–184.
26. Vanaja M.C., Rozati R., Nassaruddin K., Vishnupriya S. Association of VEGF +405G>C polymorphism with endometriosis // *Front. Biosci. (Elite Ed).* 2013; 5: 748–754.
27. Wang Y., Zheng Y., Zhang W., Yu H., Lou K., Zhang Y., Qin Q., Zhao B., Yang Y., Hui R. Polymorphisms of KDR gene are associated with coronary heart disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50 (8): 760–767.
28. Machado D.E., Abirro M.S., Berardo P.T., Takiya C.M., Nasciutti L.E. Vascular density and distribution of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 (Flk-1) are significantly higher in patients with deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum. // *Fertil. Steril.* 2008; 90 (1): 148–155.
29. Su M.T., Lin S.H., Lee I.W., Chen Y.C., Hsu C.C., Pan H.A., Kuo P.L. Polymorphisms of endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor gene and its receptor genes are associated with recurrent pregnancy loss // *Hum. Reprod.* 2010; 25 (11): 2923–2930. DOI: 10.1093/humrep/deq256.

30. Hur S.E., Lee J.Y., Moon H.S., Chung H.W. Angiopoietin-1, angiopoietin-2 and Tie-2 expression in eutopic endometrium in advanced endometriosis // *Mol. Hum. Reprod.* 2006; 12 (7): 421–426.
31. Jingting C., Yangde Z., Yi Z., Mengxiong L., Rong Y., Yu Z., Guoqing P., Lixiu P. Expression of heparanase and angiopoietin-2 in patients with endometriosis // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008; 136 (2): 199–209.
32. Bourlev V., Iljasova N., Adamyan L., Larsson A., Olovsson M. Signs of reduced angiogenic activity after surgical removal of deeply infiltrating endometriosis // *Fertil. Steril.* 2010; 94 (1): 52–57. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.019.
33. Vodolazkaia A., Yesilyurt B.T., Kyama C.M., Bokor A., Schols D., Huskens D., Meuleman C., Peeraer K., Tomassetti C., Bossuyt X., Lambrechts D., D'Hooghe T., Fassbender A. Vascular endothelial growth factor pathway in endometriosis: genetic variants and plasma biomarkers // *Fertil. Steril.* 2016; 105 (4): 988–996. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.12.016.

Поступила в редакцию 12.09.2017

Утверждена к печати 08.11.2017

Кублинский Константин Сергеевич, канд. мед. наук, докторант кафедры акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск.

Уразова Ольга Ивановна, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск.

Евтушенко Ирина Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск.

Куценко Ирина Георгиевна, д-р мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск.

Ковалева Анна Сергеевна, соискатель кафедры акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск.

(✉) Кублинский Константин Сергеевич, e-mail: kublinskiy@mai.com.

УДК 618.146-007.415:575.174.015.3

DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-184–194

For citation: Kublinskiy K.S., Urazova O.I., Evtushenko I.D., Kutsenko I.G., Kovaleva A.S. Relationship between allelic polymorphism of angiogenesis factor genes and development of genital endometriosis: clinical evidence and treatment efficacy. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017; 16 (4): 184–194.

## Relationship between allelic polymorphism of angiogenesis factor genes and development of genital endometriosis: clinical evidence and treatment efficacy

Kublinskiy K.S., Urazova O.I., Evtushenko I.D., Kutsenko I.G., Kovaleva A.S.

*Siberian State Medical University (SSMU)*  
2, Moskow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

### ABSTRACT

**Objective.** To analyze the relationship between allelic variants of angiogenesis factor genes and development of genital endometriosis (GE), its clinical evidence and treatment efficacy.

**Material and methods.** 417 women with laparoscopically verified GE (main group) and 112 women without GE (control group) were examined. Among 358 women in both groups (251 with GE and 107 without GE) regions of polymorphic angiogenesis factor genes G-1154A *VEGF*, 405C *VEGF*, T-604C *KDR* and G-735A *Ang2* were identified by RFLP-analysis.

**Results.** It has been established that carriage of separate polymorphic angiogenesis factor genes *VEGF* G-1154A (allele A and genotypes GA, AA) and G-405C (allele C and genotype GC), *KDR* T-604C (allele C and genotypes TC and CC), *Ang2* G-735A (allele A and genotypes CA and GA) and their combinations

predispose to GE development in women of reproductive age. Carriage of genotype GA of polymorphism G-1154A of *VEGF* gene predisposes to the development of dysmenorrhea during GE. Pelvic pains and infertility during GE as well as efficacy of hormone treatment for these problems are not associated with carriage of separate polymorphisms of angiogenesis factor genes G-405C and G-1154A of *VEGF* gene, T-604C of *KDR* gene, G-735A of *Ang2* gene. The most potent combination of polymorphisms of angiogenesis factor genes which predisposes to the development of GE is VEGF1154GA/KDRTC/Ang2AA, while VEGF1154AA/KDRCC/Ang2GG combination predisposes to the development to endometriosis-associated infertility, and VEGF1154GG/KDRTC/Ang2AA combination predisposes to efficient treatment of infertility during GE.

**Conclusion.** Polymorphic variants of angiogenesis factor genes G-1154A and 405C *VEGF*, T-604C *KDR*, G-735A *Ang2* (separately or in their combinations) predispose to GE development. They are associated with its clinical evidence and treatment efficacy. For the formation of risk groups of GE development for primary prevention of GE and effective treatment of endometriosis-associated infertility it is advisable to identify combinations VEGF1154GA/KDRTC/Ang2AA, VEGF1154AA/KDRCC/Ang2GG, and VEGF1154GG/KDRTC/Ang2AA of angiogenesis factors.

**Key words:** genital endometriosis, angiogenesis factors, allelic polymorphism of genes.

Received September 12.2017

Accepted November 08.2017

Kublinskiy Konstantin S., PhD, Doctoral Student of the Department Obstetrics and Gynecology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Urazova Olga I., DM, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Pathophysiology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Evtushenko Irina D., DM, Professor, Head of the Department Obstetrics and Gynecology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Kutsenko Irina G., DM, Professor, Department Obstetrics and Gynecology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Kovaleva Anna S., Competitor of the Department of Obstetrics and Gynecology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

(✉) Kublinskiy Konstantin S., e-mail: kublinskiy@gmil.com.