

10. Camanni M., MD, Bonino L., MD, Delpiano E.M., MD, Ferrero B., MD, Migliaretti G., MD, Deltetto F., MD. Hysteroscopic Management of Large Symptomatic Submucous Uterine Myoma. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2010, January; 17, Issue 1: 59-65.

11. Jan Bosteels, Steven Weyers, Patrick Puttemans, Costas Panayotidis, Bruno Van Herendael, Victor Gomel, Ben W.J. Mol, Chantal Mathieu and Thomas D'Hooghe. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. *Hum. Reprod. Update* 2010; 16 (1): 1-11.

12. Mavrelou D., Ben-Nagi J., Holland T., Hoo W., Naftalin J., Jurkovic D. The natural history of fibroids. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 35: 238-242.

13. Nezhat C.H., Fisher D.T., Datta S. Investigation of often-reported ten percent hysteroscopy fluid overflow: is this accurate? *J Minim Invasive Gynecol.* 2007; 14 (4): 489-493.

14. Fonseca, Marlon de Freitas, et al. Predictors of fluid intravasation during operative hysteroscopy: a pre-planned prospective observational study with 200 cases. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia* 2015; 37 (1): 24-29.

15. Sardo, Attilio Di Spiezio, et al. Hysteroscopic myomectomy: a comprehensive review of surgical techniques. *Human Reproduction Update* 2008; 14 (2): 101-119.

16. Schafer M., Von Ungern-Sternberg B.S., Wight E., Schneider M.C. Isotonic fluid absorption during hysteroscopy resulting in severe hyperchloremic acidosis. *Anesthesiology* 2005; 103 (1): 203-204.

17. Thurkow, Andreas L., et al. Submucous myomas: diagnosis and therapy. *Gynecological Surgery* 2008; 5 (2): 93-102.

18. Fonseca M.F., Andrade Junior C.M., Nogueira E.A., Santos L.C.S., Crispi C.P. Is time monitoring really necessary for preventing fluid overload in hysteroscopic surgery? A case report. *Braz J VideoSur.* 2008; 1 (3): 128-132.

19. Deffieux X., Gauthier T., Menager N., Legendre G., Agostini A., Pierre F. Hysteroscopy: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 178: 114-122.

Надійшла до редакції 15.03.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Н. М. Рожковська,
дата рецензії 20.03.2018

УДК 618.14-003-07-02-092

Н. Ф. Захаренко¹, Н. В. Коваленко², І. П. Маноліяк¹

ПОРУШЕННЯ СИСТЕМИ ДЕТОКСИКАЦІЇ В ҐЕНЕЗІ ЕНДОМЕТРІОЗУ. МОЖЛИВІ ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ

¹ ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
Національної академії медичних наук України», Київ, Україна,

² Київська міська клінічна лікарня № 9, Київ, Україна

УДК 618.14-003-07-02-092

Н. Ф. Захаренко¹, Н. В. Коваленко², І. П. Маноліяк¹

НАРУШЕНИЕ СИСТЕМЫ ДЕТОКСИКАЦИИ В ГЕНЕЗЕ ЭНДОМЕТРИОЗА. ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ КОРРЕКЦИИ

¹ ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, Украина

² Киевская городская клиническая больница № 9, Киев, Украина

Выявлено, что наличие нефункционального аллеля генов первой или второй фазы детоксикации ксенобиотиков повышает риск развития эндометриоза.

С учетом полученных результатов разработана схема лечения эндометриоза, которая предусматривала применение диеногеста 2 мг (Визан) и Глутоксима — препарата, который способствует реализации второй фазы детоксикации, в течение 6 мес. у 33 пациенток с эндометриозом. Группу сравнения составляли 34 женщины с эндометриозом, получавшие в течение 6 мес. только диеногест. Оценка состояния пациенток проводилась через 3 и 6 мес. от начала лечения и через 6 мес. после его завершения. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что сочетание Глутоксима и диеногеста в лечении эндометриоза обеспечивает выраженную клиническую эффективность, которая сопоставима с монотерапией диеногестом, однако способствует более длительному безрецидивному периоду у женщин в случае необходимости прекращения у них гормональной терапии.

Ключевые слова: детоксикация, эндометриоз, диеногест, Глутоксим.



VIOLATION OF DETOXICATION SYSTEM IN ENDOMETRIOSIS GENESIS. POSSIBLE WAYS OF CORRECTION

¹ State Establishment "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine,

² Kyiv Municipal Clinical Hospital N 9, Kyiv, Ukraine

Today endometriosis can be treated as typical representative of multifunctional diseases with complex and comprehensive gene network.

Findings of gene polymorphism study coding the first and the second phase of detoxication in female patients with endometriosis (n=139), compared to normal female patients (n=192) have been presented.

It has been detected that presence of non-functional gene allele of the 1st of 2nd phase of xenobiotic detoxication increases the risk of endometriosis.

Taking into account the obtained results we have developed a treatment setting which included the administration of dienogest 2 mg (Vizan) and glutoxim — a drug product which facilitates detoxication of the second phase within 6 months for 33 female patients with endometriosis. The experimental group included 34 women with endometriosis, who had been administering only Dienogest for 6 months. The patients' state was assessed after 3, 6 months following treatment onset and after 6 months following end of treatment. Obtained results allow to make a conclusion that combination of Glutoxim and Dienogest in endometriosis treatment provide for apparent clinical effectiveness, which is consistent with Dienogest monotherapy, however it provides a longer delaying time to relapse in women if hormonal therapy is to be stopped.

Key words: detoxication, endometriosis, dienogest, glutoxim.

Ендометріоз сьогодні прийнято вважати епігенетичною хворобою, пов'язаною з екологічним станом зовнішнього середовища та стресом, у розвитку якої відповідну роль відіграють генетичні фактори. При цьому він може розглядатись як типовий представник мультифакторних захворювань, гена мережа якого складна та багатогранна. Вона включає гени системи детоксикації ксенобіотиків, гени, які відповідають за імунний статус, ендокринні функції, гени міжклітинних зв'язків, проонкогени та ін. [1; 2].

Забруднення навколишнього середовища сприяє зростанню розповсюдженості низки захворювань, у тому числі ендометріозу. Потрапляння в організм великої кількості ксенобіотиків порушує налагоджену роботу системи детоксикації організму, результатом чого стає надмірне утворення вільних радикалів зі шкідливими наслідками на клітинному рівні [1; 4; 6].

Система захисту організму від токсичних речовин складається з фази активації ксенобіотиків, у якій провідне місце посідає система цитохрому P450 (CYP); фази нейтралізації, яка здійснюється трансферазами і епоксигідролазами, та фази виведення з організму [2; 8]. Нерідко проміжні продукти біотрансформації можуть

бути більш токсичними, мати більш виражену мутагенну та канцерогенну дію, ніж вихідні сполуки [1]. Здатність метаболізувати ксенобіотики різниться в індивідів через наявність поліморфних варіантів генів, яка є причиною зниження активності або відсутності продукту гена, що в багатьох дослідженнях пов'язують з підвищеним ризиком розвитку цілої низки захворювань, у тому числі ендометріозу [5; 7].

Ферментом першої фази біотрансформації ксенобіотиків є CYP2D6. Він метаболізує 20–25 % лікарських препаратів і токсичних речовин. У різних осіб активність цього ферменту може сильно варіювати [2; 3]. Це пов'язано з тим, що ген CYP2D6 є високополіморфним: описано понад 70 його алельних варіантів. Найбільш клінічно значущими є мутантні алелі CYP2D6 *3 і CYP2D6 *4, оскільки вони, у зв'язку з відсутністю ферментативної активності, відповідальні за формування у людини фенотипу «повільних метаболізаторів», який характеризується зуповільненням кліренсу лікарських препаратів і зміною відповіді організму на дію ксенобіотиків [1; 2].

Глутатіон-S-трансферази (GSTs) є ферментами другої фази метаболізму ксенобіотиків. Ці ферменти каталізують

реакцію кон'югації окисненого глутатіону через сульфгідрильні групи з електрофільними центрами великої різноманітності субстратів, тим самим долучаючись до процесу захисту організму проти екзогенних субстратів, таких як канцерогени, лікарські препарати та токсини навколишнього середовища, а також продукти ендогенного походження [1; 2]. Найбільш значущим для генетичних і біомедичних досліджень є функціонально неактивні варіанти генів *GSTM1* і *GSTT1*, які мають значного розміру делеції, у результаті чого відповідні білкові продукти не синтезуються. Такі генетичні варіанти знижують чутливість індивідів до токсинів, ендогенних метаболітів і лікарських речовин [2].

Метою нашого дослідження було визначити поліморфізм генів, що кодують першу та другу фази детоксикації у пацієнток з ендометріозом порівняно зі здоровими жінками, та, з урахуванням отриманих результатів, розробити удосконалену схему лікування пацієнток з ендометріозом.

Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 139 пацієнток з ендометріозом, які мали виражений больовий



Розподіл частот поєднань генотипів генів *GSTM1*, *GSTT1* у хворих на ендометріоз та в групі порівняння

Поєднання генотипів	Ендометріоз, абс. (%), n=139	Група порівняння, абс. (%), n=192	χ^2	OR	95 % CI	p
<i>GSTM1</i> ⁺ / <i>GSTT1</i> ⁺	48 (34,53)	86 (44,79)	3,11	0,65	0,41–1,02	>0,05
<i>GSTM1</i> ⁺ / <i>GSTT1</i> ⁻	19 (13,67)	18 (9,38)	1,10	1,53	0,77–3,04	>0,05
<i>GSTM1</i> ⁻ / <i>GSTT1</i> ⁺	57 (41,01)	74 (38,54)	0,11	1,11	0,71–1,73	>0,05
<i>GSTM1</i> ⁻ / <i>GSTT1</i> ⁻	15 (10,79)	14 (7,29)	0,84	1,54	0,72–3,30	>0,05

синдром, і 192 жінки без проявів ендометріозу як групу контролю.

Результати дослідження та їх обговорення

При дослідженні поліморфізму генів *GSTM1*, *GSTT1*, *CYP2D6* у хворих на ендометріоз і в групі порівняння частоти функціонально неактивного алеля гена *GSTT1* становили відповідно 24,46 і 16,67 %; відмінності між групами були невірні [χ²=2,60; OR=1,62 (0,94–2,78)].

Частоти функціонально неактивного алеля гена *GSTM1* становили відповідно 51,80 і 45,83 %; відмінності між групами були невірні [χ²=0,92; OR=1,27 (0,82–1,97)].

У жінок, хворих на ендометріоз, «дикий тип» гена *CYP2D6* в гомозиготному стані (wt/wt) було виявлено у 65,47 % випадків, гетерозиготи (wt/*4) становили 26,62 %, гомозиготи за алелем *4 (*4/*4) — 7,91 %. У жінок групи порівняння ці показники відповідно дорівнювали 63,02, 33,85 і 3,13 %.

Було проведено порівняння частот поєднань генотипів *GSTM1*⁺/*GSTT1*⁺, *GSTM1*⁺/*GSTT1*⁻, *GSTM1*⁻/*GSTT1*⁺, *GSTM1*⁻/*GSTT1*⁻ у хворих

на ендометріоз та в групі порівняння (табл. 1). Вірогідних відмінностей між частотою асоціацій алельних варіантів для цих груп не виявлено.

Було проведено порівняння частот поєднань генотипів *GSTM1*⁻/*CYP2D6* wt/wt, *GSTM1*⁻/*CYP2D6* wt/*4, *GSTM1*⁻/*CYP2D6* *4/*4, *GSTM1*⁺/*CYP2D6* wt/wt, *GSTM1*⁺/*CYP2D6* wt/*4, *GSTM1*⁺/*CYP2D6* *4/*4 (табл. 2), але вірогідні відмінності між частотами комбінацій алельних варіантів не виявлені.

При порівнянні частот поєднань генотипів *GSTT1*⁻/*CYP2D6* wt/wt, *GSTT1*⁻/*CYP2D6* wt/*4, *GSTT1*⁻/*CYP2D6* *4/*4, *GSTT1*⁺/*CYP2D6* wt/wt, *GSTT1*⁺/*CYP2D6* wt/*4, *GSTT1*⁺/*CYP2D6* *4/*4 асоціації алельних варіантів *GSTT1*⁻/*CYP2D6* wt/wt та *GSTT1*⁺/*CYP2D6* *4/*4 при ендометріозі траплялися вірогідно частіше, ніж у контрольній групі: для асоціації алельних варіантів *GSTT1*⁻/*CYP2D6* wt/wt — у 22,30 % випадків у хворих на ендометріоз та в 10,42 % випадків у контрольній групі [χ²=8,74; OR=2,47 (1,34–4,55)]; для асоціації алельних варіантів *GSTT1*⁺/*CYP2D6* *4/*4 — у 7,19 % випадків у хворих на ендометріоз та в 1,56 % випадків у конт-

рольній групі [χ²=5,37; OR=4,88 (1,32–18,09)], тобто наявність нефункціонального алеля генів першої або другої фази детоксикації ксенобіотиків підвищує ризик розвитку ендометріозу (рис. 1).

При аналізі частот поєднань алельних варіантів генів *GSTM1*, *GSTT1* та *CYP2D6* *4 у хворих на ендометріоз та в групі порівняння було виявлено вірогідну різницю між частотами поєднань генотипів *GSTM1*⁺/*GSTT1*⁺/*CYP2D6* wt/wt у хворих на ендометріоз та в групі порівняння — 17,27 % у хворих на ендометріоз і 27,08 % у групі порівняння [χ²=3,86; OR=0,56 (0,33–0,97)] (протективний генотип); *GSTM1*⁺/*GSTT1*⁻/*CYP2D6* wt/wt та *GSTM1*⁺/*GSTT1*⁺/*CYP2D6* *4/*4 — підвищений ризик розвитку захворювання [χ²=6,20; OR=2,88 (1,30–6,41)] та [χ²=3,93; OR=8,62 (1,03–72,04)] відповідно (табл. 3).

Було виявлено вірогідну різницю поєднань алельних варіантів генів *GSTT1* та *CYP2D6* між жінками, хворими на ендометріоз, та контрольною групою: асоціації алельних варіантів *GSTT1*⁻/*CYP2D6* wt/wt та *GSTT1*⁺/*CYP2D6* *4/*4 при ендометріозі траплялися віро-

Таблиця 2

Розподіл частот поєднань генотипів генів *GSTM1*, *CYP2D6* у хворих на ендометріоз та в групі порівняння

Поєднання генотипів	Ендометріоз, абс. (%), n=139	Група порівняння, абс. (%), n=192	χ^2	OR	95 % CI	p
<i>GSTM1</i> ⁻ / <i>CYP2D6</i> wt/wt	48 (34,53)	59 (30,73)	0,37	1,19	0,75–1,89	>0,05
<i>GSTM1</i> ⁻ / <i>CYP2D6</i> wt/*4	19 (13,67)	26 (13,54)	0,02	1,01	0,53–1,91	>0,05
<i>GSTM1</i> ⁻ / <i>CYP2D6</i> *4/*4	5 (3,60)	3 (1,56)	0,68	2,35	0,55–10,01	>0,05
<i>GSTM1</i> ⁺ / <i>CYP2D6</i> wt/wt	43 (30,94)	62 (32,29)	0,02	0,94	0,59–1,50	>0,05
<i>GSTM1</i> ⁺ / <i>CYP2D6</i> wt/*4	18 (12,94)	39 (20,31)	2,57	0,58	0,32–1,07	>0,05
<i>GSTM1</i> ⁺ / <i>CYP2D6</i> *4/*4	6 (4,32)	3 (1,56)	1,39	2,84	0,70–11,57	>0,05



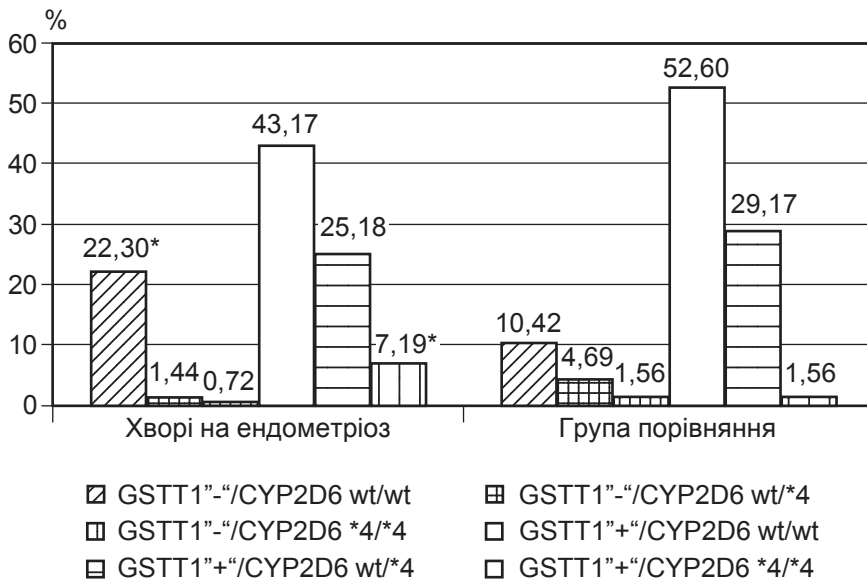


Рис. 1. Частота виявлення асоціацій поліморфних варіантів генів *GSTT1* та *CYP2D6* *4 у хворих на ендометріоз і в групі порівняння

гідно частіше, ніж у контрольній групі, а саме — для асоціації алельних варіантів *GSTT1*⁻/*CYP2D6* *wt/wt* — у 22,30 % випадків у хворих на ендометріоз та в 10,42 % випадків у контрольній групі [$\chi^2=8,74$; OR=2,47 (1,34–4,55)]; для асоціації алельних варіантів *GSTT1*⁺/*CYP2D6* *4/*4 — у 7,19 % випадків у хворих на ендометріоз та в 1,56 % випадків у контрольній групі [$\chi^2=5,37$; OR=4,88 (1,32–18,09)].

При аналізі частот поєднань алельних варіантів генів *GSTM1*, *GSTT1* та *CYP2D6* *4 у хворих на ендометріоз та в групі порів-

няння було виявлено вірогідну різницю між частотами поєднань генотипів *GSTM1*⁺/*GSTT1*⁺/*CYP2D6* *wt/wt* у хворих на ендометріоз та в групі порівняння — 17,27 % у хворих на ендометріоз і 27,08 % у групі порівняння [$\chi^2=3,86$; OR=0,56 (0,33–0,97)] (протективний генотип); *GSTM1*⁺/*GSTT1*⁻/*CYP2D6* *wt/wt* та *GSTM1*⁺/*GSTT1*⁺/*CYP2D6* *4/*4 — підвищений ризик розвитку захворювання [$\chi^2=6,20$; OR=2,88 (1,30–6,41)] та [$\chi^2=3,93$; OR=8,62 (1,03–72,04)] відповідно, тобто наявність нефункціонального алеля генів пер-

шої або другої фази детоксикації ксенобіотиків підвищує ризик розвитку ендометріозу.

У зв'язку з цим нам вважалося доцільним застосувати в схемі лікування ендометріозу препарати детоксикаційного спрямування, а саме Глутоксим.

Вибір препарату базувався на здатності Глутоксиму активувати ферменти другої фази детоксикації (гемоксигенази, глутатіонредуктази та глутатіонтрансферази), посилення як ендоцитозу (захоплення токсинів), так і екзоцитозу. При цьому він має комплексну дію на клітинний метаболізм, активуючи функцію нормальних клітин ініціює процес елімінації з організму генетично дефектних клітин, відновлюючи редокс-потенціал клітинних мембран і чутливість рецепторів клітини, що є актуальним для пацієнток з ендометріозом.

Серед обстежених пацієнток нами було вибрано 67 жінок з ендометріозом, що відчували виражений біль, які були розділені на дві групи.

Перша група (34 жінки) з метою лікування ендометріозу отримувала Візан протягом 6 міс.

Друга група (33 жінки) паралельно з Візаном отримувала 3 % розчин Глутоксиму 2 мл через день № 15.

Курс Глутоксиму через 3 міс. повторювався.

Таблиця 3

Розподіл частот поєднань генотипів генів *GSTM1*, *GSTT1*, *CYP2D6* у хворих на ендометріоз і в групі порівняння

Поєднання генотипів	Ендометріоз, абс. (%), n=139	Група порівняння, абс. (%), n=192	χ^2	OR	95 % CI	p
<i>GSTM1</i> ⁺ / <i>GSTT1</i> ⁺ / <i>CYP2D6</i> <i>wt/wt</i>	24 (17,27)	52 (27,08)	3,86	0,56	0,33–0,97	<0,05
<i>GSTM1</i> ⁺ / <i>GSTT1</i> ⁻ / <i>CYP2D6</i> <i>wt/wt</i>	19 (13,67)	10 (5,21)	6,20	2,88	1,30–6,41	<0,05
<i>GSTM1</i> ⁻ / <i>GSTT1</i> ⁺ / <i>CYP2D6</i> <i>wt/wt</i>	36 (25,90)	49 (25,52)	0,00	1,02	0,62–1,68	>0,05
<i>GSTM1</i> ⁻ / <i>GSTT1</i> ⁻ / <i>CYP2D6</i> <i>wt/wt</i>	12 (8,63)	10 (5,21)	1,02	1,72	0,72–4,10	>0,05
<i>GSTM1</i> ⁺ / <i>GSTT1</i> ⁺ / <i>CYP2D6</i> <i>wt/*4</i>	18 (12,95)	33 (17,19)	0,81	0,72	0,39–1,33	>0,05
<i>GSTM1</i> ⁺ / <i>GSTT1</i> ⁻ / <i>CYP2D6</i> <i>wt/*4</i>	0 (0)	6 (3,13)	2,84	—	—	>0,05
<i>GSTM1</i> ⁻ / <i>GSTT1</i> ⁺ / <i>CYP2D6</i> <i>wt/*4</i>	17 (12,23)	23 (11,98)	0,01	1,02	0,52–2,00	>0,05
<i>GSTM1</i> ⁻ / <i>GSTT1</i> ⁻ / <i>CYP2D6</i> <i>wt/*4</i>	2 (1,44)	3 (1,56)	0,13	0,92	0,15–5,58	>0,05
<i>GSTM1</i>⁺/<i>GSTT1</i>⁺/<i>CYP2D6</i> *4/*4	6 (4,32)	1 (0,52)	3,93	8,62	1,03–72,04	<0,05
<i>GSTM1</i> ⁺ / <i>GSTT1</i> ⁻ / <i>CYP2D6</i> *4/*4	0 (0)	2 (1,04)	0,24	—	—	>0,05
<i>GSTM1</i> ⁻ / <i>GSTT1</i> ⁺ / <i>CYP2D6</i> *4/*4	4 (2,88)	2 (1,04)	0,67	2,81	0,51–15,59	>0,05
<i>GSTM1</i> ⁻ / <i>GSTT1</i> ⁻ / <i>CYP2D6</i> *4/*4	1 (0,72)	1 (0,52)	0,24	1,38	0,09–22,32	>0,05



Вибір Візану (дієногест 2 мг) визначався його високою ефективністю щодо зниження больової симптоматики у пацієнок при ендометріозі та вираженої антипроліферативної дії на ендометрій [9].

У подальшому стан у досліджуваного контингенту жінок оцінювали через 3 і 6 міс. отримання терапії та протягом 12 міс. з моменту початку лікування. У результаті через 3 міс. лікування серед пацієнок обох груп ми спостерігали значне покращання самопочуття (рис. 2). Так, скарги на больові відчуття збереглися тільки у 6 (17,65 %) пацієнок I групи і у 4 (12,1 %) пацієнок II групи ($p_{1-2} > 0,05$).

Через 6 міс. отримання терапії скарги зберігались тільки у 2 (5,9 %) пацієнок I групи і у 1 (3 %) пацієнтки II групи ($p_{1-2} > 0,05$).

Таким чином, клінічна ефективність обраної терапії у жінок обох груп була практично однаковою.

Проте після припинення отриманого лікування через 6 міс. ми спостерігали відновлення больової симптоматики у 14 (41,17 %) пацієнок I групи і у 4 (12,1 %) пацієнок II групи ($p_{1-2} < 0,05$).

Отже, можна припустити, що поєднання дієногесту з Глутоксимом дозволяє продовжити безрецидивний період у пацієнок з ендометріозом і забезпечує більш стійкий клінічний ефект.

Висновки

Дисоціація фаз детоксикації збільшує ризик ендометріозу, тому що створюються умови для розвитку запальних, гіперпроліферативних процесів і порушення передачі імпульсів у сигнальних системах організму жінки.

Поєднана терапія, яка включає Візан, що виявляє потужний антипроліферативний вплив на ендометрій, і Глутоксим, який забезпечує реалізацію другої фази детоксикації з відновленням чутливості клітинних рецепторів, клінічно більш

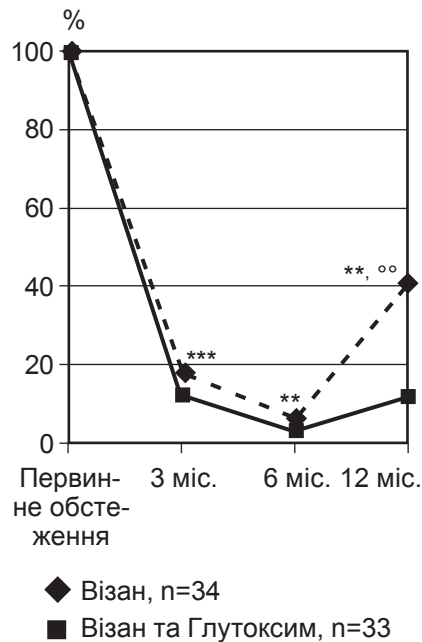


Рис. 2. Динаміка клінічних показників у хворих I і II груп за період 12 міс. (6 міс. лікування і 6 міс. подальшого нагляду): *** — різниця показників вірогідна порівняно з вихідними даними; ** — різниця показників вірогідна при порівнянні таких у I і II групах

ефективна і патогенетично обґрунтована.

Ключові слова: детоксикація, ендометріоз, дієногест, Глутоксим.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горovenko Н. Г., Подольська С. В. Роль генетично обумовлених змін системи детоксикації у розвитку патологічних станів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2010. Вип. 19, кн. 3. С. 88–94.
2. Захаренко Н. Ф., Татарчук Т. Ф., Коваленко Н. В. Роль оксидативного стресса в генезі ендометріоза. *Репродуктивна ендокринологія*. 2014. № 4. С. 13–16.
3. Левкович Н. М., Россоха З. І., Горovenko Н. Г. Аналіз частоти алельного варіанту *4 гена *Cyp2D6* у жителів України. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2010. Вип. 19, кн. 3. С. 224–234.
4. Endometriosis and genetics: what responsibility for the genes? / B. Borghese et al. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2010. Vol. 39, № 3. P. 196–207.
5. Dun E. C., Taylor R. N., Wieser F. Advances in the genetics of endometriosis. *Genome Med.* 2010. Vol. 2, № 10. P. 75.
6. Role of oxidative stress in endometriosis / S. Gupta et al. *Reproductive BioMedicine Online*. 2006. Vol. 13 (1). P. 126–134.

7. Tempfer C. B., Simoni M., Destenaves B., Fauser B. C. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: part II — endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2009. Vol. 15, № 1. P. 97–118.

8. Zhou S. F. Polymorphism of human Cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin. Pharmacogenet.* 2009. Vol. 48, № 11. P. 689–732.

9. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1,2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis / G. Kohler et al. *Int J Gynecol Obstet.* 2010. Vol. 108. P. 21–25.

REFERENCES

1. Horovenko N.G., Podolska S.V. Role of genetically conditioned changes of the system of detoxication in development of pathological states. *Zbirnyk naukovykh prats' spivrobitnykiv NMAPO imeni P. L. Shupyka* 2010; 19 (3): 88-94.
 2. Zakharenko N.F., Tatarchuk T.F., Kovalenko N.V. Role of oxidative stress in genesis of endometriosis. *Reproduktivnaya endocrinologiya* 2014; 4: 13-16.
 3. Levkovich N.M., Rossokha Z.I., Horovenko N.G. Analysis of frequency of alel variant *4 the *Cyp2D6* gene at the habitants of Ukraine. *Zbirnyk naukovykh prats' spivrobitnykiv NMAPO imeni P. L. Shupyka* 2010; 19 (3): 224-234.
 4. Borghese B., Vaiman D., de Ziegler D., et al. Endometriosis and genetics: what responsibility for the genes? *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod* 2010; 39 (3): 196-207.
 5. Dun E.C., Taylor R.N., Wieser F. Advances in the genetics of endometriosis. *Genome Med* 2010; 2 (10): 75.
 6. Gupta S. et al. Role of oxidative stress in endometriosis. *Reproductive BioMedicine Online* 2006; 13 (1): 126-134.
 7. 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.
 8. Zhou S.F. Polymorphism of human Cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin. Pharmacogenet* 2009; 48 (11): 689-732.
 9. Kohler G. et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1,2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 2010; 108: 21-25.
- Надійшла до редакції 19.03.2018
Рецензент д-р мед. наук,
проф. І. З. Гладчук,
дата рецензії 24.03.2018

