



Роль витамина D в патогенезе тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом

М.Р. Оразов¹, М.Б. Хамошина¹, Е.Н. Носенко², А.О. Духин¹, Г.А. Демяшкин³, Л.К. Барсебян¹,
Ю.С. Читанова¹, Л.Р. Токтар¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

² Одесский национальный медицинский университет имени И.И. Мечникова Минздрава Украины

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Цель исследования: расширить представления о патогенезе тазовой боли (ТБ) при наружном генитальном эндометриозе (НГЭ).

Дизайн: когортное проспективное сравнительное морфологическое исследование.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 150 женщин. Пациенток с НГЭ (n = 120) разделили на 2 группы с 2 подгруппами (А и В) в каждой. Участницы групп I и II были в возрасте от 20 лет до 41 года (средний возраст — 29,1 ± 3,3 года). I группу (n = 60) составили пациентки с НГЭ, осложненным ТБ: IA (n = 30) — с дефицитом 25(OH)D, IB (n = 30) — без него; II группа (n = 60) — пациентки с НГЭ без ТБ: IIA (n = 30) — с дефицитом 25(OH)D, IIB (n = 30) — без него. В группу контроля вошли 30 относительно здоровых женщин, направленных на диагностическую лапароскопию по поводу бесплодия неясного генеза, без дефицита 25(OH)D и диагностированного НГЭ, без ТБ. У всех участниц исходно определяли уровень общего 25(OH)D в сыворотке крови методом масс-спектрометрии. Проводили морфологическое, иммуногистохимическое исследования с использованием компьютерной морфометрии.

Результаты. Экспрессия VEGF была статистически значимо выше в биоптатах пациенток с ТБ на фоне дефицита 25(OH)D, чем в подгруппе без него — 77,4 ± 3,5% vs 56,3 ± 2,8% (p < 0,05), что свидетельствует об усилении ангиогенеза. Экспрессия NGF как в эутопическом, так и в эктопическом эндометрии также была значимо выше в подгруппе IA по сравнению с IB: 63,7 ± 2,1% и 47,3 ± 3,2% vs 45,8 ± 1,9% и 36,1 ± 2,8%, что говорит об активации неонейрогенеза. Значимо более низкий апоптоз на фоне дефектной экспрессии VDR (71,1 ± 3,7% vs 31,5 ± 2,1%, p < 0,05) зафиксирован на основании экспрессии CASP3 в биоптатах женщин с ТБ и дефицитом 25(OH)D: 26,1 ± 1,5% vs 28,4 ± 1,2% в подгруппе без дефицита 25(OH)D.

Заключение. Выявленные изменения показывают смещение пролиферативно-апоптотического индекса в сторону снижения активности апоптоза в клетках эутопического и эктопического эндометрия при диагностированном дефиците 25(OH)D. Результаты исследования свидетельствуют о дефектном метаболизме 25(OH)D. Аналогичная зависимость наблюдается в экспрессии VDR, что подтверждает результаты исследования на маркирование VDR в эндометрии и капсулах эндометриоидных кист у пациенток с НГЭ. Она лежит в основе ведущего патогенетического механизма возникновения ТБ при НГЭ в условиях снижения антипролиферативного действия витамина D. Это сопровождается усилением локального неоангиогенеза и роста нервных волокон с изменением пролиферативно-апоптотического паттерна в сторону угнетения апоптоза и усиления пролиферации.

Ключевые слова: витамин D, патогенез тазовой боли, наружный генитальный эндометриоз.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Носенко Е.Н., Духин А.О., Демяшкин Г.А., Барсебян Л.К., Читанова Ю.С., Токтар Л.Р. Роль витамина D в патогенезе тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом // Доктор.Ру. 2019. № 7 (162). С. 36–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-36-39



The Pathogenic Role of Vitamin D in Pelvic Pain Associated with External Genital Endometriosis

M.R. Orazov¹, M.B. Khamoshina¹, E.N. Nosenko², A.O. Dukhin¹, G.A. Demyashkin³, L.K. Barsegyan¹,
Yu.S. Chitanava¹, L.R. Toktar¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklouho-Maclay St., Moscow, Russian Federation 117198

² I.I. Mechnikov Odessa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine; 2 Valikhovsky Pereulok, Odessa, Ukraine 65082

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health; 8/2 Trubetskaya St., Moscow, Russian Federation 119992

Study Objective: To enhance current knowledge about the pathogenesis of pelvic pain (PP) associated with external genital endometriosis (EGE).

Study Design: This was a cohort, prospective, comparative study with morphology.

Materials and Methods: One hundred and fifty women participated in this study. Patients with EGE (n = 120) were divided into two groups, each of which had two subgroups (A and B). Groups I and II consisted of women aged 20 to 41 (mean age 29.1 ± 3.3). Group I (n = 60) was

Барсебян Лилия Корюновна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: lilianna_91@mail.ru

Демяшкин Григорий Александрович — к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 5157-0177. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>. E-mail: dr.dga@mail.ru

(Окончание на с. 37.)

comprised of patients with EGE complicated by PP: 30 women with 25(OH)D deficiency in subgroup IA and 30 women without this deficiency in subgroup IB. Group II (n = 60) was made up of patients with EGE but without PP: 30 women with 25(OH)D deficiency in subgroup IIA and 30 women without this deficiency in subgroup IIB. The control group consisted of 30 relatively healthy women without either 25(OH)D deficiency, verified EGE, or PP, who had been referred for diagnostic laparoscopy to evaluate unexplained infertility.

Baseline total serum 25(OH)D levels were measured by mass spectrometry in all participants. Other study examinations included morphology and immunohistochemistry with digital morphometry.

Study Results: The expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) was significantly higher in biopsy samples from patients with PP and 25(OH)D deficiency than in those from women with normal 25(OH)D levels ($77.4 \pm 3.5\%$ vs. $56.3 \pm 2.8\%$; $p < 0.05$), which is a sign of increased angiogenesis. The expression of nerve growth factor (NGF) in both eutopic and ectopic endometrium was also significantly higher in subgroup IA than in subgroup IB ($63.7 \pm 2.1\%$ and $47.3 \pm 3.2\%$ vs. $45.8 \pm 1.9\%$ and $36.1 \pm 2.8\%$, respectively), which is a sign of enhanced neurogenesis. In women with PP and low 25(OH)D levels, the rate of apoptosis (accompanied by abnormal expression of the vitamin D receptor [VDR]) was significantly lower ($71.1 \pm 3.7\%$ vs. $31.5 \pm 2.1\%$, $p < 0.05$). This conclusion was based on a lower expression of CASP3 in women with PP associated with 25(OH)D deficiency, compared with those whose 25(OH)D levels were normal ($26.1 \pm 1.5\%$ vs. $28.4 \pm 1.2\%$, respectively).

Conclusion: These findings suggest that in women with 25(OH)D deficiency the proliferation/apoptosis balance in eutopic and ectopic endometrial cells shifts toward reduced apoptotic activity. The study also revealed impairment of 25(OH)D metabolism in women with low levels of this vitamin. The same was true for the expression of VDR, a finding that supports the results of staining for VDR in the endometrium and endometrioma capsules of patients with EGE. This relationship underlies the key pathogenic mechanism involved in the development of PP in women with EGE, in whom the antiproliferative effects of vitamin D are reduced. These changes are accompanied by increased local neoangiogenesis and nerve fiber growth and a shift in the proliferation/apoptosis pattern toward inhibited apoptosis and increased proliferation.

Keywords: vitamin D, pathogenesis of pelvic pain, external genital endometriosis.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Orazov M.R., Khamoshina M.B., Nosenko E.N., Dukhin A.O., Demyashkin G.A., Barsegyan L.K., Chitanava Yu.S., Toktar L.R. The Pathogenic Role of Vitamin D in Pelvic Pain Associated with External Genital Endometriosis. Doctor.Ru. 2019; 7(162): 36–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-36-39

Причины генитального эндометриоза до сих пор остаются загадкой, разгадать которую пытаются ведущие ученые всего мира. Одной из наиболее часто встречающихся форм генитального эндометриоза является наружный генитальный эндометриоз (НГЭ), разнообразные варианты которого чаще всего проявляются тазовой болью (ТБ).

Несмотря на многочисленные исследования и полустороннее изучение эндометриоза, причины развития заболевания и связанной с ним патологической болевой импульсации до сих пор непонятны, и ни одна из предложенных теорий не объясняет происхождение эндометриоза [1, 2].

Вместе с тем в зарубежной и отечественной литературе появляется все больше данных о влиянии концентрации витамина D на тяжесть ТБ, ассоциированной с НГЭ [3, 4].

Выявлено, что экспрессия VDR в клетках эндометрия подвержена циклическим изменениям как в норме, так и при эндометриозе. В клеточном метаболизме 25(OH)D также происходят пролиферативно-зависимые сдвиги — изменение экспрессии ключевых ферментов метаболического пути витамина D: 1- α -гидроксилазы (1 α -OH), обеспечивающей синтез активной формы витамина D (1,25(OH) $_2$ D $_3$), и 24-гидроксилазы (24-OH), обуславливающей ее инактивацию [5].

Изучение роли концентрации витамина D в патогенезе НГЭ и ассоциированной с ним ТБ представляет несомненный практический интерес, что и определило выбор цели настоящего исследования.

Цель исследования: расширить представления о патогенезе ТБ при НГЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное когортное проспективное сравнительное исследование проведено в период с 01.09.2016 г. по 01.07.2017 г. на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии (НУЗ «Центральная клиническая больница № 6» ОАО «РЖД») медицинского факультета Медицинского института РУДН в рамках основной научно-исследовательской деятельности — «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер государственной регистрации — 01.9.70 007346, шифр темы — 317712).

В исследовании приняли участие 150 женщин, давших добровольное информированное согласие на включение их в изучаемую группу, забор биологического материала, изучение клинических и лабораторных показателей, статистическую обработку и публикацию полученных результатов.

Пациенток с НГЭ (n = 120) разделили на 2 группы с 2 подгруппами (А и В) в каждой. Участницы групп I и II были в возрасте от 20 лет до 41 года. I группу (n = 60) составили пациентки с НГЭ, осложненным ТБ: IA (n = 30) — с дефицитом 25(OH)D, IB (n = 30) — без него; II группа (n = 60) — пациентки с НГЭ без ТБ: IIA (n = 30) — с дефицитом 25(OH)D,

Духин Армен Олегович — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 8852-3114. E-mail: aodukhin@mail.ru

Носенко Елена Николаевна — профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ОНМедУ Минздрава Украины, д. м. н., профессор. 65082, г. Одесса, Валиховский пер., д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 7601-2436. E-mail: nosenkoen@mail.ru

Оразов Мекан Рахимбердыевич — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 1006-8202. E-mail: otekan@mail.ru

Токтар Лилия Равильевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117193, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: toktarly@yandex.ru

Хамошина Марина Борисовна — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 6790-4499. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1940-4534>. E-mail: khamoshina@mail.ru

Читанова Юрий Сергеевич — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: chitanava@mail.ru

(Окончание. начало см. на с. 36.)

ИВ (n = 30) — без него. В группу контроля вошли 30 относительно здоровых женщин в возрасте от 22 до 39 лет, направленных на диагностическую лапароскопию по поводу бесплодия неясного генеза (МКБ-10: N97.9. Женское бесплодие неуточненное), без дефицита 25(OH)D и диагностированного НГЭ, без ТБ.

Средний возраст женщин в основной группе составил $29,3 \pm 3,5$ года, в группе контроля — $28,8 \pm 4,9$ года ($p = 0,241$).

Критерии включения в I и II группы: лапароскопически и морфологически подтвержденный наружный генитальный эндометриоз (N80.1. Эндометриоз яичников), синдром ТБ (N94.8. Другие уточненные состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом), репродуктивный возраст.

Критерии исключения: наличие сопутствующих гинекологических заболеваний воспалительной и невоспалительной этиологии, сопровождающихся синдромом ТБ: варикозной болезни, системных заболеваний, спаечной болезни, интерстициального цистита, миофасциального болевого синдрома, синдрома раздраженного кишечника, ТБ, обусловленной неврологическими расстройствами, психогенной боли.

У всех участниц исходно определяли уровень общего 25(OH)D в сыворотке крови методом масс-спектрометрии, адаптированным к клинической практике согласно международным стандартам (Vitamin D External Quality Assessment Scheme, National Institute of Standards and Technology), по аттестованной в соответствии с ГОСТ Р 8.563-2009 методике [6]. Исследование выполняли в лаборатории ООО «Клиника новых медицинских технологий «АрхиМед» (заведующий лабораторией — к. б. н. Нижник А.Н.).

Дефицит витамина D диагностировали при концентрации 25-гидроксивитамина-D3 < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л), недостаточность — от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л), а нормальный уровень — 31–100 нг/мл (76–250 нмоль/л).

Биоптаты эндометрия, полученные в ходе пайпель-биопсии, а также стенки капсул эндометриоидных кист яичника фиксировали в забуференном HCl 10%-м формалине (pH = 7,2; от 5 до 24 часов); дегидратировали в батарее спиртов восходящей концентрации (аппарат гистологической проводки тканей фирмы Leica Biosystems, Германия) и заливали в парафин. Срезы тканей толщиной ≈ 4 мкм помещали на обычные, а для иммуногистохимического (ИГХ) исследования — на специальные адгезивные предметные стекла SuperFrost Plus (Menzel-Glaser, Polylysine, Германия), депарафинизировали, согласно принятой стандартной методике. Впоследствии срезы либо окрашивали гематоксилином и эозином для гистологического исследования, либо использовали для ИГХ.

ИГХ-исследование проводили после депарафинизации и регидратации парафиновых срезов по стандартному протоколу в автоматическом режиме в иммуногистоестейнере Bond-mAХ (Leica Biosystems). В качестве первичных антител использовали моноклональные антитела (Abcam, Великобритания) к VEGF-A (Anti-VEGFA antibody, Clone ab46154, 1:400) и кроличьи к VDR (Anti-Vitamin D Receptor, Clone ab3508, 1:300) и CASP3 (Anti-Caspase3 antibody, Clone E87, 1:50), NGF (Anti-NGF antibody, Clone ab52918, 1:300). Исследования выполняли в гистохимической лаборатории 9-го Лечебно-диагностического центра Министерства обороны РФ.

Полученные в результате подсчета данные статистически обрабатывали с использованием компьютерной программы SPSS 7.5 for Windows Statistical Software Package (IBM Analytics, США). При этом определяли вариационные

ряды, выборочное среднее, стандартную ошибку выборочного среднего (SEM) и вероятность различия. Затем оценивали соответствие/несоответствие полученных результатов нормальному распределению с применением критерия Колмагорова — Смирнова.

При статистической обработке для оценки достоверности различий средних значений между группами использовались непараметрические U-критерий Манна — Уитни, H-критерий Краскелла — Уоллеса. При отсутствии нормального распределения данных применяли непараметрический критерий Вилкоксона (Statistical Methods for Research Workers) с уровнем значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При микроскопическом исследовании полученных биоптатов эндометрия во всех образцах обнаружили фазы пролиферации менструального цикла — маточные железы с ровным контуром на фоне преобладания эпителиального компартмента над стромальным.

По данным морфометрического анализа железистого компартмента эндометрия, статистически значимых различий в высоте клеток железистого эпителия, диаметре желез и их плотности на единицу площади в I и II группах по сравнению с группой контроля не было ($p > 0,05$).

В биоптатах капсулы эндометриоидных кист пациенток с НГЭ на фоне стромы яичника определялись отдельные участки эктопического эндометрия, выстланные однослойным кубическим эпителием с единичными реснитчатыми клетками, частицы сплюснутых эндометриоидных желез, а также отложившиеся гематина и гемосидерина с признаками локального экстравазального гемосидероза. Описанная выше патоморфологическая картина свидетельствует о функциональной активности процесса в виде пролиферативных изменений эпителия желез и эндометриоидных кист, ангиоматоза цитогенной стромы, скопления секрета в железах и кистах, высокой частоты «старых» кровоизлияний в железах, кистах и строме.

Морфометрический анализ плотности ИГХ-маркирования VDR указывает на статистически значимые различия между подгруппами с и без дефицита 25(OH)D у женщин с НГЭ-ассоциированной ТБ, а также между этими подгруппами и контролем. В подгруппе с дефицитом 25(OH)D данный показатель составил $71,1 \pm 3,7\%$, что в среднем превышает аналогичный показатель в подгруппе без него ($44,2 \pm 2,8\%$) в 1,6 раза ($p < 0,05$). По сравнению с группой контроля ($31,5 \pm 2,1\%$) иммунологическое маркирование VDR в подгруппе с дефицитом 25(OH)D было выше в 2,3 раза ($p < 0,05$).

В то же время в ходе ИГХ-исследования капсул эндометриоидных кист в железистом эпителии стенок эндометриоидных кист яичников обнаружили увеличение доли ИГХ-позитивных на VDR клеток в 2,7 раза в подгруппе А ($86,3 \pm 2,2\%$) и в 2,0 раза в подгруппе В ($63,6 \pm 3,4\%$) по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Различия между подгруппами А и В также было статистически значимым ($p < 0,05$).

В строме эндометриоидных кист яичников выявили увеличение доли ИГХ-позитивных элементов на VEGF в 2,7 раза в подгруппе А ($77,4 \pm 3,5\%$) и в 2,0 раза в подгруппе В ($56,3 \pm 2,8\%$, $p < 0,05$) при значении в группе контроля $28,2 \pm 1,1$ ($p < 0,05$ для отличия от подгрупп женщин с НГЭ и ТБ).

Фактор роста нервов (NGF) демонстрировал выраженную (3 балла) положительную стромальную реакцию в образцах биоптатов эндометрия и стенок эндометриоидных кист яичника I группы (НГЭ с ТБ), в группе контроля — слабую (1 балл) и местами умеренную (2 балла), но незначительную

ИГХ-реакцию. В эутопическом эндометрии женщин подгруппы IA (с дефицитом 25(OH)D) наблюдали выраженное иммуномечение NGF (3 балла) во многих фокусах диффузного характера, преимущественно периваскулярно и перигландулярно ($47,3 \pm 3,2\%$), что соответствует наиболее значимым участкам тканевой иннервации эндометрия. В подгруппе без дефицита 25(OH)D данный показатель составил $36,1 \pm 2,8\%$ ($p < 0,05$ для отличия от подгруппы IA), а в контроле — $15,7 \pm 1,5\%$ ($p < 0,05$ для отличия от подгрупп IA и IB).

В строме эндометриодных кист яичника отмечали увеличение доли ИГХ-позитивных клеток, экспрессирующих NGF, носивших периневральный и пери- и интраганглионарный характер, сопровождающих инфильтративный рост эндометриодной ткани: рост площади экспрессии в 4,1 раза в подгруппе A ($63,7 \pm 2,1\%$) и в 2,9 раза в подгруппе B ($45,8 \pm 1,9\%$, $p < 0,05$) по сравнению с группой контроля ($15,7 \pm 1,5\%$, $p < 0,05$).

Данная картина предположительно обусловлена нарушениями в молекулярно-клеточных процессах в эндометрии, которые развиваются на фоне НГЭ и метаболического дисбаланса 25(OH)D и усиления неоангиогенеза.

В ходе морфометрии в биоптатах эутопического эндометрия были установлены статистически значимые различия в относительной ИГХ-экспрессии CASP3 между подгруппами I группы и группой контроля. В подгруппе с дефицитом 25(OH)D на фоне НГЭ-ассоциированной ТБ показатель относительной плотности маркирования составил $26,1 \pm 1,5\%$, что в 1,1 раза выше аналогичного параметра у женщин

без дефицита 25(OH)D ($28,4 \pm 1,2\%$, $p < 0,05$) и в 1,2 раза ниже значений группы контроля ($31,6 \pm 1,7\%$, $p < 0,05$).

В эпителии и местами в строме эндометриодных кист яичника отмечали увеличение количества ИГХ-позитивных на CASP3 клеток в 1,5 раза в подгруппе IA ($22,1 \pm 1,7\%$) и в 1,2 раза в подгруппе IB ($28,4 \pm 1,2\%$) по сравнению с группой контроля ($32,3 \pm 1,7\%$, $p < 0,05$). Различия между подгруппами также было статистически значимым ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные изменения показывают смещение пролиферативно-апоптотического индекса в сторону снижения активности апоптоза в клетках эутопического и эктопического эндометрия при диагностированном дефиците 25(OH)D.

Результаты исследования свидетельствуют о дефектном метаболизме 25(OH)D, изменения субстрат-ферментного соотношения косвенно подтверждают его дефицит. Аналогичная зависимость наблюдается в экспрессии VDR, что подтверждает результаты проведенного ИГХ-исследования на маркирование VDR в эндометрии и капсулах эндометриодных кист у пациенток с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ). Она лежит в основе ведущего патогенетического механизма возникновения тазовой боли при НГЭ в условиях снижения антипролиферативного действия витамина D на ткани при его дефиците в сыворотке крови. Это сопровождается усилением локального неоангиогенеза и роста нервных волокон с изменением пролиферативно-апоптотического паттерна в сторону угнетения апоптоза и усиления пролиферации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Burney R.O., Giudice L.C. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2012; 98(3): 511–19. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.029
2. Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Оразмуратов А.А., Кайгородова Л.А., Марапов Д.И., Барсегян Л.К. Уровень витамина D у женщин с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью. *Доктор.Ру.* 2017; 9(138): 17–20. [Orazov M.R., Khamoshina M.B., Orazmuratov A.A., Kaigorodova L.A., Marapov D.I., Barsegyan L.K. Vitamin D Levels in Women with Endometriosis-associated Pelvic Pain. *Doctor.Ru.* 2017; 9(138): 17–20. (in Russian)]
3. Доброхотова Ю.Э., Калиматова Д.М. Влияние витамина D на эндометриоз. *Фарматека.* 2018; 6(359): 84–8. [Dobrokhotova Yu.E., Kalimatova D.M. Vliyanie vitamina D na endometrioz. *Farmateka.* 2018; 6(359): 84–8. (in Russian)]
4. Зазерская И.Е., Кузнецова Л.В., Дорофейков В.В. Витамин D и репродуктивное здоровье женщины: монография. СПб.: Эко-Вектор; 2017. 151 с. [Zazerskaya I.E., Kuznetsova L.V., Dorofeykov V.V. Vitamin D i reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny: monografiya. SPb.: Eko-Vektor; 2017. 151 s. (in Russian)]
5. Cermisoni G.C., Alteri A., Corti L., Rabellotti E., Papaleo E., Viganò P. et al. Vitamin D and endometrium: a systematic review of a neglected area of research. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(8): E2320. DOI: 10.3390/ijms19082320
6. Методика (метод) измерений массовой концентрации стероидных гормонов в пробах крови методом жидкостной хроматографии — тандемной масс-спектрометрии. МУ 08–47/376. Томск: ФГБОУ ВПО «Томский политехнический университет»; 2015. [Metodika (metod) izmerenii massovoi kontsentratsii steroidnykh gormonov v probakh krvi metodom zhidkostnoi khromatografii — tandemnoi mass-spektrometrii. MU 08–47/376. Tomsk: FGBOU VPO "Tomskii politekhnicheskii universitet"; 2015. (in Russian)]