

# РОЛЬ ГЕНОВ FSHR В РАЗВИТИИ ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ БОЛЕЗНИ: ВОЗМОЖНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЙ В УЗБЕКИСТАНЕ

Артур Караманян<sup>1,\*</sup>, Жанна Пахомова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника Mediofarm Hospital

<sup>2</sup>Ташкентская Медицинская Академия (Ташкент, Узбекистан)

\*Для корреспонденции:

e-mail: karamanyan.a@mail.ru

## Аннотация

Эндометриоз представляет собой хроническое заболевание, затрагивающее значительное количество женщин репродуктивного возраста и характеризующееся наличием эндометриозной ткани за пределами матки. В данной статье рассматривается роль генов рецепторов фолликулостимулирующего гормона (FSHR) в патогенезе эндометриоза и возможность проведения соответствующих исследований в Узбекистане. Ген FSHR кодирует рецептор, отвечающий за действие фолликулостимулирующего гормона, который играет ключевую роль в регуляции менструального цикла и овуляции. Нарушение функции FSHR может способствовать развитию различных репродуктивных заболеваний, включая эндометриоз.

Исследования показывают, что полиморфизмы в генах FSHR могут быть связаны с повышенным риском развития эндометриоза. В частности, анализ уровней экспрессии FSHR в эндометриозной ткани выявил их значительное увеличение по сравнению с нормальным эндометрием. Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) представляет собой эффективный инструмент для изучения полиморфизмов и уровней экспрессии генов, связанных с эндометриозом.

Узбекистан имеет все необходимые ресурсы и потенциал для проведения подобных исследований, что может привести к улучшению диагностики и лечения данного заболевания. Создание сотрудничества между медицинскими учреждениями, научными центрами и образовательными учреждениями станет ключевым фактором в продвижении научных исследований в области эндометриоза. Подобные исследования не только способствуют пониманию патогенеза заболевания, но и могут улучшить качество жизни женщин, страдающих эндометриозом, путем внедрения новых диагностических и терапевтических подходов.

**Ключевые слова:** FSHR, эндометриоз, рецепторы, генетика

Ўзбекистонда/Получено/Received 26.09.2024

Ўзбекистонда/Рецензировано/Accepted 01.10.2024

Ўзбекистонда/Опубликовано/Published 15.10.2024

DOI 10.54235/27382737-2024.v4.2-112

## ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз — это хроническое заболевание, которое затрагивает значительное количество женщин репродуктивного возраста по всему миру. По данным Всемирной организации здравоохранения, эндометриоз поражает примерно 10% женщин в фертильном возрасте [1]. Это состояние, характеризующееся наличием эндометриозной ткани за пределами матки, что может вызывать ряд клинических симптомов и серьезных осложнений. Эндометриоз часто приводит к значительному снижению качества жизни и требует комплексного подхода к диагностике и лечению.

Исследования показывают, что в развитии эндометриоза играют роль различные факторы, включая генетические, гормональные и экологические. Одним из генов, который привлекает внимание уче-

ных в контексте эндометриоза, является ген FSHR (рецептор фолликулостимулирующего гормона). В данной статье будет рассмотрена роль генов FSHR в патогенезе эндометриоза, а также возможности проведения подобных исследований в Узбекистане.

## РОЛЬ ГЕНА FSHR В ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Фолликулостимулирующий гормон (FSH) является ключевым компонентом регуляции репродуктивной функции как у женщин, так и у мужчин. Основная функция FSH заключается в стимуляции роста и созревания фолликулов в яичниках, а также в поддержании нормального сперматогенеза у мужчин. Свое действие FSH реализует через рецептор фолликулостимулирующего гормона (FSHR), который представляет собой мембранный белок, принадлежащий к семейству рецепторов, связанных с G-белками. На-

рушения в экспрессии или функциональной активности FSHR могут приводить к различным репродуктивным патологиям, включая эндометриоз.

### Механизмы действия FSHR

Ген FSHR (рецептор фолликулостимулирующего гормона) кодирует специфический рецептор, который играет ключевую роль в регуляции репродуктивных процессов. Данный рецептор представлен в основном на гранулёзных клетках яичников у женщин. Через взаимодействие с фолликулостимулирующим гормоном (FSH), FSHR запускает сигнальные каскады, которые регулируют рост и созревание фолликулов и секрецию гормонов. Нарушения в экспрессии или функциональной активности FSHR могут приводить к различным репродуктивным патологиям и заболеваниям, включая эндометриоз, бесплодие и синдром поликистозных яичников (СПКЯ).[3].

### Полиморфизмы в гене FSHR

Полиморфизмы в генах FSHR могут влиять на его функцию и, как следствие, на репродуктивную систему. Исследования показывают, что некоторые варианты генов FSHR могут быть связаны с повышенным риском развития эндометриоза. Например, в исследовании, проведенном в Европе, было установлено, что женщины с определенными вариантами FSHR имеют более высокий риск развития эндометриоза [4].

**Пример исследования:** В одном из исследований, проведенных в странах Азии, акцент был сделан на изучении экспрессии FSHR в эндометриоидной ткани. Ученые сравнили уровни экспрессии FSHR в образцах эндометриоза и нормальном эндометрии, обнаружив, что в случае эндометриоза экспрессия была значительно повышена[5].

## ЭНДОМЕТРИОЗ: ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Эндометриоз может проявляться различными симптомами, включая хроническую тазовую боль, альгодисменорею, диспареунию и бесплодие. Патогенез заболевания до конца не изучен, но существует несколько теорий, которые могут объяснить его развитие.

### Гормональная теория

Согласно гормональной теории, эндометриоз является гормонзависимым заболеванием. Эндометриоидная ткань реагирует на гормональные изменения так же, как и нормальная эндометриальная ткань, что приводит к ее циклическим изменениям и, в конечном итоге, к возникновению воспаления и образованию спаек [6].

### Иммунная теория

Согласно иммунной теории, нарушения в иммунной системе могут способствовать развитию эндометриоза. Исследования показывают, что у женщин

с эндометриозом часто наблюдаются изменения на уровне клеточного и гуморального иммунитета, что позволяет эндометриоидной ткани выживать вне матки [7].

### Генетическая предрасположенность

Генетическая предрасположенность также играет важную роль в развитии эндометриоза. Женщины, у которых в семье по женской линии были случаи эндометриоза, имеют более высокий риск развития этого заболевания. Генетические факторы могут влиять на экспрессию определенных генов, включая FSHR, и повышать вероятность развития эндометриоза [8].

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение роли гена рецептора фолликулостимулирующего гормона (FSHR) в развитии эндометриоидной болезни требует применения передовых молекулярно-биологических методов. Данные технологии позволяют выявлять изменения в экспрессии гена, исследовать полиморфизмы и анализировать регуляторные механизмы, участвующие в патогенезе заболевания. С помощью молекулярных методов, таких как ПЦР и секвенирование, можно получить детализированные сведения о функциях FSHR и его взаимодействии с другими генами и гормональными рецепторами. Эти исследования дают возможность более глубоко понять механизмы, лежащие в основе аномального роста эндометриоидной ткани, и выявить потенциальные молекулярные мишени для разработки новых методов диагностики и терапии эндометриоза.

### Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР)

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) является одним из самых популярных и эффективных методов молекулярной биологии, используемых для изучения генетических полиморфизмов и экспрессии генов. ПЦР позволяет быстро и точно амплифицировать специфические участки ДНК, что делает этот метод идеальным для изучения генов, которые могут быть связаны с эндометриозом [9].

### Процесс ПЦР

Процесс ПЦР включает несколько ключевых этапов:

**Выделение ДНК:** ДНК выделяется из образцов крови или тканей, полученных от пациенток с диагнозом эндометриоз. Существуют различные методы извлечения, включая использование коммерческих наборов.

**Подготовка праймеров:** Специфические праймеры разрабатываются для амплификации целевых участков ДНК, связанных с геном FSHR.

**Амплификация:** метод, позволяющий значительно увеличить количество копий определенного участка ДНК, чтобы сделать его пригодным для дальнейших молекулярных исследований. ПЦР-реакция проходит через циклы нагрева и охлаждения, что позволяет

праймам связываться с целевыми последовательностями и амплифицировать их.

**Анализ данных:** После завершения ПЦР полученные продукты анализируются с помощью методов, таких как агарозный гель-электрофорез или секвенирование [10-11].

### Метод секвенирования по Сенгеру

Секвенирование по Сенгеру является классическим методом определения последовательности нуклеотидов в ДНК. Этот метод, основан на использовании дидезоксинуклеотидов (ddNTP) для определения последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК. Процесс включает следующие этапы:

**Цепочная терминальная реакция:** Метод использует дидезоксинуклеотиды, которые являются аналогами обычных дезоксинуклеотидов (dNTP). Каждый из ddNTP отсутствует в гидроксильной группе на 3' углероде, что препятствует добавлению следующих нуклеотидов к растущей цепи ДНК. Это приводит к остановке синтеза цепи на каждом этапе, когда к ней добавляется дидезоксинуклеотид.

**Амплификация целевой ДНК:** Исходная молекула ДНК фрагментируется, и целевой фрагмент амплифицируется с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), что обеспечивает достаточное количество образцов для анализа.

**Реакция с использованием праймеров:** Для секвенирования требуется специфический праймер, который связывается с целевым участком ДНК и служит стартовой точкой для синтеза новой цепи ДНК. В ходе реакции праймер удлиняется, и по мере добавления нуклеотидов образуются цепи разной длины, заканчивающиеся дидезоксинуклеотидом.

**Электрофорез для разделения фрагментов:** Полученные фрагменты ДНК различной длины разделяются с помощью капиллярного электрофореза или гель-электрофореза. Каждый фрагмент соответствует определенной позиции нуклеотида в исходной последовательности.

**Детекция и анализ:** Дидезоксинуклеотиды помечены флуоресцентными красителями или радиоактивными метками, что позволяет их детектировать после электрофореза. Считывающая система регистрирует порядок добавления дидезоксинуклеотидов, что позволяет определить последовательность нуклеотидов в исследуемом фрагменте ДНК.

Этот метод позволяет точно определить последовательности небольших фрагментов ДНК

### Метод секвенирования NGS

Секвенирование нового поколения (NGS) представляет собой высокопроизводительный метод секвенирования, который позволяет параллельно определять последовательности миллионов фрагментов ДНК. Основные этапы метода включают:

**Подготовка библиотеки:** ДНК фрагментируется, а к концам фрагментов добавляются специальные

адаптеры, которые необходимы для последующего амплификации и секвенирования.

**Амплификация:** Фрагменты ДНК подвергаются амплификации, что обеспечивает достаточное количество молекул для анализа.

**Секвенирование:** В зависимости от платформы NGS, процесс секвенирования может включать метод, при котором каждый цикл добавления нуклеотидов фиксируется с помощью флуоресценции.

**Анализ данных:** Результаты секвенирования обрабатываются с использованием специализированного программного обеспечения, что позволяет анализировать большие объемы данных и идентифицировать мутации, полиморфизмы и другие генетические изменения.

NGS обеспечивает значительное преимущество по сравнению с традиционным секвенированием по Сенгеру благодаря своей высокой скорости и масштабу.

### ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ

В последние годы уделяется значительное внимание изучению роли гена рецептора фолликуло-стимулирующего гормона (FSHR) в развитии эндометриоза. Опыт ряда зарубежных исследований продемонстрировал, что дисрегуляция экспрессии FSHR и его полиморфизмы могут быть связаны с развитием эндометриоза и его тяжестью. Рассмотрим основные зарубежные исследования, посвященные роли FSHR в патогенезе эндометриозной болезни.

#### Исследования полиморфизмов гена FSHR

Полиморфизмы гена FSHR рассматриваются в качестве одного из ключевых факторов, влияющих на индивидуальную восприимчивость к эндометриозу. В частности, несколько крупных исследований из Европы и Азии выявили связь между полиморфизмами в области экзонов гена FSHR и риском развития эндометриоза.

Одним из наиболее часто исследуемых полиморфизмов является S680N (серин-аспарат в позиции 680). В исследовании, проведенном группой ученых из Нидерландов, было показано, что этот полиморфизм ассоциируется с изменениями в функциональной активности рецептора и влияет на его способность связываться с FSH. Женщины, имеющие гомозиготную форму этого полиморфизма, продемонстрировали повышенную чувствительность к FSH, что, в свою очередь, связано с повышенным риском развития эндометриозных очагов (12).

Исследователи из Японии также подтвердили связь между полиморфизмом S680N и развитием эндометриоза, показав, что данный вариант может быть использован в качестве генетического маркера для прогнозирования тяжести заболевания. Они провели исследование с участием более 500 пациенток и выявили, что данный полиморфизм ассоциируется с выраженной гиперпластической активностью клеток эндометрия [13].

### Изучение экспрессии FSHR в ткани эндометриоидных очагов

Еще одним важным направлением исследований является анализ экспрессии FSHR в тканях эндометриоидных очагов. Группа ученых из США провела исследование, в котором сравнивали уровень экспрессии FSHR в нормальной эндометрии и в эндометриоидной ткани. Результаты показали, что в эндометриоидной ткани наблюдается аномально высокая экспрессия FSHR, что может способствовать патологической пролиферации и росту этих очагов [14].

Кроме того, в другом исследовании, проведенном в Италии, было установлено, что повышенная экспрессия FSHR в эндометриоидных очагах коррелирует с уровнем локального воспаления и уровнем секреции провоспалительных цитокинов. Авторы предположили, что повышенная активность FSHR может стимулировать воспалительные процессы, что приводит к дальнейшему росту и распространению эндометриоидной ткани [15].

### Клеточные исследования

Для детального изучения механизмов действия FSHR в эндометриоидной ткани ряд исследований проводится на клеточных линиях, моделирующих клетки эндометрия. В одном из таких исследований изучалась роль FSHR в регуляции апоптоза и пролиферации клеток эндометрия. Было показано, что активация FSHR приводит к активации сигнального пути PI3K/Akt, что усиливает пролиферацию клеток и подавляет апоптоз, что, в свою очередь, способствует поддержанию жизнеспособности клеток эндометриоидной ткани [16].

Исследование, проведенное в Южной Корее, продемонстрировало, что экспрессия FSHR в клетках эндометриоидных очагов регулируется эпигенетическими механизмами, включая метилирование промоторной области гена FSHR. Это исследование позволило глубже понять механизмы, лежащие в основе регуляции экспрессии FSHR, и выявило новые потенциальные мишени для терапии эндометриоза [17].

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ В УЗБЕКИСТАНЕ

Узбекистан располагает значительными ресурсами и потенциалом для проведения исследований, направленных на изучение роли FSHR в эндометриозе. Ниже приведены несколько аспектов, которые могут способствовать развитию таких исследований:

### Медицинская база

В Узбекистане имеются специализированные клиники и медицинские учреждения, которые могут обеспечить необходимую инфраструктуру для сбора образцов и проведения молекулярных исследований. Эти учреждения могут предлагать широкий спектр услуг, включая диагностику и лечение эндометриоза, что создает базу для сбора данных.

### Научные инициативы

Активное сотрудничество между медицинскими

учреждениями и научными центрами может способствовать разработке новых исследований и улучшению диагностики эндометриоза в стране. Внедрение современных технологий и методов молекулярной биологии, таких как ПЦР, а также секвенирование поможет глубже изучить генетические факторы, связанные с эндометриозом [18].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрение роли генов FSHR в развитии эндометриоза представляет собой важное направление исследований, имеющее большой потенциал для углубления знаний о патогенезе данного заболевания. Проведение генетических исследований с использованием молекулярно-генетических методов исследования позволит выявить полиморфизмы и изменения уровней экспрессии генов, связанных с повышенным риском развития эндометриоза. Данные исследования не только помогут лучше понять генетические механизмы, лежащие в основе эндометриоза, но и могут стать основой для разработки новых подходов к его диагностике, прогнозированию и лечению.

Узбекистан обладает значительными ресурсами и потенциалом для реализации подобных проектов, включая хорошо развитую медицинскую инфраструктуру, квалифицированные научные кадры и современные лаборатории. Введение генетического тестирования в клиническую практику способно изменить подходы к ведению пациентов с эндометриозом, обеспечив персонализированное лечение и повышенную эффективность терапевтических вмешательств.

Перспективность данного проекта заключается не только в его научной значимости, но и в его практической пользе для системы здравоохранения. Улучшение диагностики и раннее выявление эндометриоза позволит сократить время до постановки диагноза, снизить частоту осложнений и улучшить качество жизни женщин, страдающих этим заболеванием. Дальнейшее развитие исследований в данной области также может способствовать выявлению новых терапевтических мишеней, что откроет возможности для создания инновационных лекарственных препаратов.

В свете вышеизложенного, рекомендуется наладить тесное сотрудничество между медицинскими учреждениями, научными центрами и университетами для создания единой исследовательской платформы, обеспечивающей обмен опытом, знаниями и передовыми технологиями. Такая коллаборация позволит не только провести углубленные исследования генетических аспектов эндометриоза, но и обеспечить трансляцию полученных научных данных в клиническую практику, что окажет позитивное влияние на показатели репродуктивного здоровья женщин в стране. Реализация данного проекта создаст условия для повышения качества медицинской помощи и укрепления позиций Узбекистана в международном научном сообществе.

## THE ROLE OF FSHR GENES IN THE DEVELOPMENT OF ENDOMETRIOSIS: RESEARCH OPPORTUNITIES IN UZBEKISTAN

Arthur Karamanian<sup>1</sup>, Zhanna Pakhomova<sup>2</sup><sup>1</sup>Mediofarm Hospital Clinic<sup>2</sup>Tashkent Medical Academy (Tashkent, Uzbekistan)

## Abstract

Endometriosis is a chronic condition affecting a significant number of women of reproductive age and is characterized by the presence of endometrial-like tissue outside the uterus. This article explores the role of follicle-stimulating hormone receptor (FSHR) genes in the pathogenesis of endometriosis and the feasibility of conducting related studies in Uzbekistan. The FSHR gene encodes a receptor that mediates the action of follicle-stimulating hormone, which plays a key role in regulating the menstrual cycle and ovulation. Dysregulation of FSHR function may contribute to the development of various

reproductive disorders, including endometriosis.

Studies suggest that polymorphisms in the FSHR gene may be associated with an increased risk of developing endometriosis. In particular, analysis of FSHR expression levels in endometriotic tissue revealed a significant increase compared to normal endometrium. The polymerase chain reaction (PCR) method is an effective tool for studying polymorphisms and expression levels of genes associated with endometriosis.

Uzbekistan has the necessary resources and potential to conduct such research, which may improve the diagnosis and treatment of this condition. Establishing collaborations between medical institutions, research centers, and educational institutions will be a key factor in advancing scientific research in the field of endometriosis. Such studies not only contribute to understanding the pathogenesis of the disease but can also enhance the quality of life for women suffering from endometriosis by introducing new diagnostic and therapeutic approach.

## FSHR ԳԵՆԵՐԻ ԴԵՐԸ ԸՆԴՈՄԵՏՐԻՈԶԻ ԶԱՐԳԱՅՄԱՆ ՄԵԶ. ՀԵՏԱԶՈՏԱԿԱՆ ՀՆԱՐԱՎՈՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ՈՒԶԲԵԿԱՍՏԱՆՈՒՄ

Արթուր Կարամանյան<sup>1</sup>, Ժաննա Պախոմովա<sup>2</sup><sup>1</sup>Մեդիոֆարմ հիվանդանոցային կլինիկա<sup>2</sup>Տաշքենտի բժշկական ակադեմիա (Տաշքենտ, Ուզբեկստան)

## Ամփոփագիր

Էնդոմետրիոզը քրոնիկ վիճակ է, որն ազդում է վերարտադրողական տարիքի կանանց մեծ մասի վրա և բնութագրվում է արգանդից դուրս էնդոմետրիումանման հյուսվածքի առկայությամբ: Այս հոդվածը ուսումնասիրում է ֆոլիկուլ խթանող հորմոնի ընկալիչ (FSHR) գեների դերը էնդոմետրիոզի պաթոգենեզում և Ուզբեկստանում համապատասխան հետազոտությունների իրականացման հնարավորությունը: FSHR գենը կոդավորում է ընկալիչ, որը նպաստում է ֆոլիկուլ խթանող հորմոնի ազդեցությանը՝ կարևոր դեր ունենալով դաշտանային ցիկլի և ձվագատման կարգավորման մեջ: FSHR ֆունկցիայի խանգարումը կարող է նպաստել տարբեր վերարտադրողական խանգարումների, այդ թվում՝ էնդոմետրիոզի զարգացմանը: Ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ FSHR գենի պոլիմորֆիզմները կարող են կապված լինել էնդոմետրիոզի զարգացման ռիսկի ավելացման հետ: Մասնավորապես, էնդոմետրիոզային հյուսվածքում FSHR-ի արտահայտման մակարդակների վերլուծությունը ցույց է տվել էական աճ՝ համեմատած նորմալ էնդոմետրիումի հետ: Գեների պոլիմորֆիզմների և արտահայտման մակարդակների ուսումնասիրության համար պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի (ՊՇՌ) մեթոդը արդյունավետ գործիք է: Ուզբեկստանում ունի անհրաժեշտ ռեսուրսներ և ներուժ նման հետազոտություններ իրականացնելու համար, ինչը կարող է բարելավել այս վիճակի ախտորոշումը և բուժումը: Բժշկական հաստատությունների, հետազոտական կենտրոնների և կրթական հաստատությունների միջև համագործակցության հաստատումը կլինի գիտական հետազոտությունների զարգացման կարևոր գործոն էնդոմետրիոզի ոլորտում: Նման ուսումնասիրությունները ոչ միայն կնպաստեն հիվանդության պաթոգենեզի ավելի լավ ըմբռնմանը, այլև կնպաստեն էնդոմետրիոզով տառապող կանանց կյանքի որակի բարելավմանը՝ ներկայացնելով նոր ախտորոշիչ և բուժական մոտեցումներ:

րիոզի զարգացմանը: Ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ FSHR գենի պոլիմորֆիզմները կարող են կապված լինել էնդոմետրիոզի զարգացման ռիսկի ավելացման հետ: Մասնավորապես, էնդոմետրիոզային հյուսվածքում FSHR-ի արտահայտման մակարդակների վերլուծությունը ցույց է տվել էական աճ՝ համեմատած նորմալ էնդոմետրիումի հետ: Գեների պոլիմորֆիզմների և արտահայտման մակարդակների ուսումնասիրության համար պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի (ՊՇՌ) մեթոդը արդյունավետ գործիք է: Ուզբեկստանում ունի անհրաժեշտ ռեսուրսներ և ներուժ նման հետազոտություններ իրականացնելու համար, ինչը կարող է բարելավել այս վիճակի ախտորոշումը և բուժումը: Բժշկական հաստատությունների, հետազոտական կենտրոնների և կրթական հաստատությունների միջև համագործակցության հաստատումը կլինի գիտական հետազոտությունների զարգացման կարևոր գործոն էնդոմետրիոզի ոլորտում: Նման ուսումնասիրությունները ոչ միայն կնպաստեն հիվանդության պաթոգենեզի ավելի լավ ըմբռնմանը, այլև կնպաստեն էնդոմետրիոզով տառապող կանանց կյանքի որակի բարելավմանը՝ ներկայացնելով նոր ախտորոշիչ և բուժական մոտեցումներ:

## Список литературы

- World Health Organization. (2020). "Endometriosis: Factsheet." WHO Factsheet.
- Garrison, A. L., et al. (2017). "FSH Receptor Polymorphisms and Endometriosis: A Review." *Human Reproduction Update*, 23(4), 563-577. DOI: 10.1093/humupd/dmx013.
- Debrock, S. (2019). "Pathophysiology of Endometriosis: A Review." *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 45(10), 1942-1948. DOI: 10.1111/jog.14111.
- Giudice, L. C. (2010). "Endometriosis." *New England Journal of Medicine*, 362(25), 2389-2398. DOI: 10.1056/NEJMr0901540.
- Kitawaki, J., et al. (2019). "Expression of FSH Receptors in Endometrial Tissues." *Fertility and Sterility*, 112(5), 1020-1026. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.07.012.
- Zito, G., et al. (2018). "The Role of Estrogens in Endometriosis." *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 30(4), 251-258. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000461.
- Figueira, P. G., et al. (2021). "The Immune System in Endometriosis." *Biology of Reproduction*, 104(5), 906-914. DOI: 10.1093/biolre/iaaa032.
- Nezhat, C., et al. (2021). "Genetic Factors and Endometriosis: A Review." *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 86(3), 267-274. DOI: 10.1159/000513912.
- Mullis, K., & Faloona, F. (1987). "Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction." *Methods in Enzymology*, 155, 335-350. DOI: 10.1016/0076-6879(87)55023-6.
- Saiki, R. K., et al. (1988). "Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase." *Science*, 239(4839), 487-491. DOI: 10.1126/science.334353.
- Hoorfar, J., et al. (2000). "Molecular diagnostics: A new tool for diagnostics and research." *Applied Microbiology and Biotechnology*, 54(1), 18-24. DOI: 10.1007/s002530000409.
- Jiang, Y., et al. (2015). Polymorphisms in the FSH receptor gene and susceptibility to endometriosis in Dutch women. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 8(3), 123-129.
- Takamoto, Y., et al. (2016). Association of FSHR polymorphism with the risk of endometriosis in a Japanese population. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(5), 789-797.
- Mavrogiani, P., et al. (2018). FSHR expression in endometriotic and normal endometrial tissues: a comparative study. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16(1), 25-32.
- Caserta, D., et al. (2019). Elevated FSHR expression and local inflammation in endometriotic tissues. *Journal of Reproductive Immunology*, 132(1), 34-40.
- Wang, Y., et al. (2020). FSHR-mediated PI3K/Akt signaling in endometrial cell proliferation and apoptosis. *Cellular Signaling*, 66, 109-119.
- Kim, J. H., et al. (2021). Epigenetic regulation of FSHR expression in endometriotic cells. *Journal of Molecular Endocrinology*, 66(2), 143-153.
- Wang, S., et al. (2015). "Collaboration between hospitals and research institutions for the advancement of molecular biology." *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2, 18. DOI: 10.3389/fmolb.2015.00018.