

ЭНДОМЕТРИОЗ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

*А. А. Гришкина, Н. В. Башмакова, Г. Н. Чистякова,
И. И. Ремизова, О. А. Мелкозерова*

Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия

Цель – провести обзор научной литературы, посвященной проблеме эндометриоза, и определить предполагаемые этиологические факторы и механизмы формирования патологии. **Материал и методы.** Проанализированы актуальные научные публикации отечественных и зарубежных ученых о возможных причинах и механизмах формирования патологии у женщин с эндометриозом, размещенные в базах данных КиберЛенинка, Scopus и PubMed. **Результаты.** Эндометриоз формируется на фоне изменений гормональной регуляции, факторов местного иммунитета, а также молекулярных нарушений и снижает функцию репродуктивной системы. При этом определение причин эндометриоза и механизмов его формирования до сих пор проблематично и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: эндометриоз, классификация, гормональная регуляция, матриксные металлопротеиназы.

Шифр специальности: 14.01.01 Акушерство и гинекология.

Автор для переписки: Гришкина Анастасия Александровна, e-mail: xumukyc.ru@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз – широко распространенное гинекологическое заболевание, затрагивающее 6–10 % женской популяции. У женщин с хронической тазовой болью, бесплодием его частота достигает 35–50 % [1].

Несмотря на такую распространенность, связанные с этим существенные экономические затраты, а также ухудшение качества жизни, этиология эндометриоза остается в значительной степени неизвестной. Согласно данным научной литературы, эндометриоз является полиэтиологическим заболеванием. Основными условиями для его развития большинство исследователей считают метаболические, иммунологические

и генетические нарушения в организме женщины. При этом определение причин эндометриоза и механизмов его формирования до сих пор проблематично и требует дальнейшего изучения

Цель – провести обзор научной литературы, посвященной проблеме эндометриоза, и определить предполагаемые причины и механизмы формирования патологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы актуальные научные публикации отечественных и зарубежных ученых в базах данных КиберЛенинка, Scopus, PubMed о возможных

ENDOMETRIOSIS: CURRENT STATE OF THE ISSUE

*A. A. Grishkina, N. V. Bashmakova, G. N. Chistyakova,
I. I. Remizova, O. A. Melkozerova*

Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia

The study aims to analyze literature, devoted to the endometriosis and to define the alleged etiological factors and mechanisms for the pathology formation. **Material and methods.** The publications of Russian and foreign scientists from scientific databases such as CyberLeninka, Scopus, PubMed, were studied. Based on the analysis of the literature, possible causes and mechanisms of pathology formation in women with endometriosis are considered. **Results.** Endometriosis is formed in the presence of changes in hormonal regulation, factors of tissue immunity, and molecular disorders. This disease reduces the function of the reproductive system. At the same time, the problem of endometriosis with the determination of the causes and mechanisms of its formation remains unresolved and requires further study.

Keywords: endometriosis, classification, etiology, pathogenesis, hormonal regulation, matrix metalloproteinases.

Code: 14.01.01 Obstetrics and Gynaecology.

Corresponding Author: Anastasia A. Grishkina, e-mail: xumukyc.ru@mail.ru

причинах и механизмах формирования патологии у женщин с эндометриозом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве этиологического фактора развития эндометриоза ряд авторов выделяют дискоординацию взаимодействия половых гормонов, местное воспаление и разобщение иммунологических процессов, при этом не установлено, является ли нарушение местного иммунитета причиной или следствием заболевания [2–4].

Современные исследования рассматривают в качестве этиологического фактора развития патологии стволовые клетки и генетическое происхождение заболевания [5–6]. Семейная история заболевания предполагает его генетический характер с возможным эпигенетическим влиянием факторов окружающей среды. Другие авторы демонстрируют связь эндометриоза с экологическими токсикантами, такими как фталаты, бисфенол А или органохлорированные загрязнители [7]. Некоторые исследователи объединяют эндометриоз с несколькими типами рака, аутоиммунными или сердечно-сосудистыми нарушениями, астмой, атопическим дерматитом, что предполагает необходимость выделения женщин, страдающих эндометриозом, в группы риска по развитию этих заболеваний [8].

Определение пусковых факторов нарушения молекулярных механизмов и дисрегуляции внутриклеточных сигнальных путей должно стать ключом к пониманию инициирования и прогрессирования эндометриоза. Более того, глубокое понимание причин и этапов развития патологии с учетом молекулярных нарушений может улучшить эффект лечения эндометриоза и уменьшить его побочные эффекты. Однако в патогенезе эндометриоза остается много неясных вопросов, и существующие на сегодняшний день теории, включая ретроградные менструации, нарушение иммунитета, целомическую метаплазию и метастатическое распространение, не дают исчерпывающих ответов на вопросы о формировании и прогрессировании эктопических очагов, которые имеют отличный от эутопического эндометрия рецептивный профиль [9].

В патогенезе генитального эндометриоза важную роль играет наличие локальной гиперэстрогении, в развитии которой существенное значение имеет модификация метаболизма половых гормонов. По данным И. П. Зарубиной [10], при нарушении гормональной регуляции изменяется и внешний вид стенки матки: наблюдается миометрий с островками белесоватой ткани со спиралевидно закрученными волокнами, имеющими плотную консистенцию, между которыми находятся пучки гладкомышечной ткани. Участки аденомиоза имеют вид очагов уплотнения в виде инфильтратов и мелкокистозных образований неоднородного строения без капсулы и четких границ. Иногда в толще миометрия обнаруживаются мелкие округлые полости диаметром от 0,2 до 0,5 мм с геморрагическим содержимым. Гистологические очаги аденомиоза представлены эпителием и цитогенной стромой, идентичной эндометрию. Эндометриальные железы представлены мелкими прямыми железами; строма, окружающая железы, имеет цитогенный характер и состоит из фибробластов с переменным содержанием коллагеновых волокон, лимфоцитов, гистиоцитов и мелких тонкостенных кровеносных со-

судов. В очагах эндометриоза регистрируются нарушения микроциркуляции, застой в сосудах микроциркуляторного русла и полнокровие окружающей ткани миометрия, увеличение проницаемости сосудов с развитием отека и последующим возникновением декомпенсации и гипоксии ткани миометрия, что, в свою очередь, усугубляет перечисленные нарушения. При этом возникающая выраженная гипоксия миометрия частично компенсируется за счет неоангиогенеза.

В последнее время одним из наиболее перспективных подходов к диагностике и изучению основ возникновения и развития заболевания является анализ молекулярных процессов, происходящих в эутопическом эндометрии, в сопоставлении с клиническими особенностями заболевания и аналогичными процессами в эктопическом эндометрии.

Эстрогены повышают образование простагландина E2 (PGE2) через фермент циклооксигеназы 2-го типа, широко представленный в строме эндометрия. Создается патологический замкнутый круг, объясняющий взаимосвязь пролиферативных и воспалительных процессов, характерных для эндометриоза. Это соответствует данным Н. Rakhila и соавт. [11], доказывающим, что изоформа циклооксигеназы-2 (COX-2) избыточно экспрессируется в эктопических очагах при эндометриозе, а PGE2, простагландин F2α (PGF2α) и другие специфические простагландины присутствуют в аномально высоких количествах в тканях матки женщин, страдающих длительными и обильными менструациями, дисменореей или эндометриозом. Также хорошо известно, что PGE2 и PGF2α в более высоких концентрациях обнаруживаются в перитонеальной жидкости пациентов с эндометриозом. В эндометрии (эутопическом и эктопическом) пациенток с эндометриозом также избыточно выражена экспрессия PGE2 и PGF2α, что связано, по-видимому, с повышенной экспрессией ферментов, таких как COX-2.

В 2000 г. G. R. Attia и соавт. [12] доказали, что 17-бета гидроксистероиддегидрогеназа типа 2 – фермент, который инактивирует превращение эстрадиола в эстрон, – экспрессируется в лютеиновой фазе в ответ на прогестерон в эутопическом эндометрии, но не в эктопических эндометриозных очагах. Авторами установлено, что соотношение прогестероновых рецепторов типа B (PR-B) mPHK и уровня белка при эндометриозе значительно снижалось, тогда как изоформы прогестероновых рецепторов типа A (PR-A) обычно сохранялись на прежнем уровне. Согласно данным других зарубежных исследователей, эутопический эндометрий также проявляет aberrantную экспрессию генов в ответ на половые стероиды. Усиленная секреция прогестерона после овуляции требуется для снижения активности генов, связанных с репликацией ДНК, – механизма, посредством которого пролиферация эндометрия быстро останавливается в ранней секреторной фазе. Экспрессия маркеров генов, участвующих в регуляции клеточного цикла, таких как proliferating cell nuclear antigen (PCNA), клеточный маркер пролиферации (Ki67), тимидинкиназа 1, белок cyclin E1 (CCNE1), белок OX (FOXO1) mitotic arrest deficient-like 1 protein (MAD2L1), в норме снижается в ранней секреторной фазе, но в той же фазе повышается у женщин, страдающих эндометриозом. Значительно увеличивается экспрессия антиапоптозных генов, таких как белок B-клеточной лимфомы 2 (B-cell lymphoma 2 protein-bcl 2), и, напротив,

снижается экспрессия mitogen-induced gene 6 (MIG6), блокатора эпидермального фактора роста (EGF), что сигнализирует об отсутствии прогестеронового блока клеточной пролиферации [13]. Установлено, что прогестерон подавляет пролиферацию при помощи семейства регуляторов легких цепей ядерного фактора каппа, продуцируемых активированными В-клетками (NF- κ B) в эндометрии. Эта сигнальная сеть вовлечена в патогенез эндометриоза в качестве основного механизма, ведущего к созданию и поддержанию эндометриозных очагов. При этом в зарубежных исследованиях акцентируется внимание на том, что белки NF- κ B являются индукторами транскрипции и способны контролировать гены, связанные с пролиферацией клеток, адгезией, апоптозом и воспалением. Следовательно, резистентность к прогестерону приводит к увеличению активности NF- κ B и местного воспаления. Эктопические очаги способствуют выработке цитокинов, которые увеличивают экспрессию NF- κ B, тем самым снижая количество прогестероновых рецепторов, что приводит к усилению пролиферации при нарушении процессов дифференцировки. Другие цитокины также играют важную роль в развитии резистентности к прогестерону путем изменения рецепторов. Факторы некроза опухолей – (TNF)- α и интерлейкин (IL)-1 β – непосредственно уменьшают уровень обеих изоформ рецепторов, возможно, посредством эпигенетических модификаций. Так, воздействие TNF- α вызывает метилирование изоформы PR-B в клетках эндометрия, что приводит к уменьшению экспрессии и увеличению отношения PR-A / PR-B.

В работе И. В. Пономаренко и соавт. [14] отмечено, что значительное внимание в настоящее время уделяется роли иммунной системы в развитии эндометриоза. У больных с эндометриозными поражениями наблюдаются существенные изменения как местных факторов иммунитета, так и иммунологических компонентов в циркулирующей крови. Многочисленные исследования доказывают, что эндометриоз развивается на фоне нарушенного иммунного равновесия: Т-клеточного иммунодефицита, угнетения функции Т-супрессоров, активации гиперчувствительности замедленного типа, снижения активности Т-лимфоцитов при одновременной активации В-лимфоцитарной системы и снижении функции естественных киллеров.

G. Izumi и соавт. [15] отметили снижение цитотоксической функции в периферических и перитонеальных NK-клетках. Из-за уменьшенной цитотоксичности ретроградные клетки эндометрия сохраняются в брюшной полости, что приводит к развитию эндометриоза. Факторы, контролирующие функцию NK-клеток, изучены недостаточно, однако в нескольких исследованиях показано, что IL-6, IL-15 и трансформирующий фактор роста- β 1 подавляют цитотоксическую активность NK-клеток [16]. Вместе с тем другие авторы указывают на увеличение при эндометриозе количества активированных NK-клеток в эндометрии [17].

Иммуногистохимические маркеры также играют важную роль в механизме формирования эндометриоза. В настоящее время установлено, что увеличение общего числа Т-лимфоцитов (CD3) в эндометрии можно рассматривать как показатель гиперреактивности иммунитета. В норме его содержание в эндометрии минимально, однако при эндометриозе данный маркер максимально возрастает в первой половине цикла, а затем постепенно снижается [18]. Однако это

не является достоверным признаком только эндометриоза: аналогичные изменения выявлены и при хроническом эндометрите, где наблюдается повышение CD3 на протяжении всего репродуктивного периода. В функционировании эндометрия участвуют и факторы гуморального иммунитета. Показателем гуморального иммунитета эндометрия является CD20 или В-лимфоцитарный антиген. В эутопическом эндометрии при эндометриозе имеет место увеличение активированных CD20, в отличие от очагов гетеротопического эндометрия, где определяется их снижение.

Нельзя не затронуть и вопросы неопластического при эндометриозе. В норме во второй фазе цикла экспрессия фактора ангиогенеза CD34 эндотелиоцитами в базальном слое и строме эндометрия относительно равномерна [17]. При эндометриозе ангиогенез был более выражен в эктопическом эндометрии по сравнению с эутопическим. Это подтверждено при исследовании биоптатов эндометриозных гетеротопий, где была выявлена неравномерная экспрессия CD34 [18].

Комитет по практике Американского общества репродуктивной медицины установил, что сложное взаимодействие факторов гуморального и клеточного иммунитета влияет на рост и воспалительные изменения в эктопических эндометриальных очагах, а также на оогенез и реализацию фертильной функции. У женщин с эндометриозом в перитонеальной жидкости регистрируется высокая концентрация активированных макрофагов, простагландинов, IL-1, TNF и протеаз, что негативно влияет на ооцит, сперматозоиды и функции фаллопиевых труб. Повышенные уровни антител IgG и IgA (аутоантитела к антигенам эндометрия) и увеличение количества лимфоцитов в слизистой эндометрия также считаются характерными признаками эндометриоза [19].

Нарушение циклических изменений слизистой или биохимические нарушения могут привести к дисфункции эндометрия. Так, в исследованиях С. Bullett и соавт. [20] у женщин с эндометриозом были отмечены снижение экспрессии α v β -интегрина (молекулы адгезии клеток) в эндометрии во время имплантации и очень низкий уровень фермента, участвующего в синтезе эндометриального лиганда для L-селектина (белка, который покрывает трофобласт на поверхности бластоцисты). Определение белка PTEN (Phosphatase and tensin homolog) также предлагается в качестве предиктора эффективной программы ЭКО у пациенток с наружным генитальным эндометриозом: его экспрессия у женщин с наступившей беременностью в 2 раза выше, чем у женщин с репродуктивными неудачами [21].

В очагах аденомиоза выявлены высокая пролиферативная активность и низкий уровень апоптоза стромальных и эпителиальных клеток, что по молекулярно-биологическим особенностям приближает их к гиперплазированному эндометрию. При эндометриозе провоспалительные реакции тесно взаимосвязаны с антиапоптотическими механизмами: повышением экспрессии антиапоптотического гена Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) и снижением экспрессии опухолевого супрессивного гена p53, который супрессирует пролиферацию генетически дефектных клеток и индуцирует апоптоз.

Положительные ассоциации между повышенными уровнями стресс-индуцированного фосфопроте-

ина (STIP1) и матричной металлопротеиназы (MMP) у женщин при эндометриозе/аденомиозе обнаружены H. S. Wang и соавт. [22]. STIP1 (Signal transducer and activator of transcription 1) представляет собой адаптерный белок, который координирует функции HSP70 (Heat shock protein 70) и HSP90 (*Heat shock protein 90*) в образовании белка. Повышенная экспрессия STIP1 отмечена в патогенезе злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы, включая рак яичника и эндометрия [23]. Согласно научным литературным данным, STIP1 может стимулировать синтез ДНК и усиливать пролиферацию клеток. Было показано, что подавление экспрессии STIP1 в раковых клетках снижает способность опухоли к инвазии посредством подавления матриксных металлопротеиназ (MMP) [2].

Ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, по мнению исследователей, также играет значительную роль в патогенезе эндометриоза. В научной литературе приводятся данные об увеличении уровня и активности MMP-9 в тканях, особенно на поздних стадиях заболевания, и росте концентрации MMP-9 в плазме и перитонеальной жидкости у пациентов с эндометриозом [24]. Считается, что STIP1 регулирует экспрессию MMP и повышает способность клеток эндометриоидных гетеротопий к инвазии в окружающие ткани. При аденомиозе как эпителиальные, так и стромальные клетки эктопических очагов интенсивно экспрессируют STIP1 и MMP9. В эутопическом эндометрии при иммуногистохимическом исследовании как в фазе пролиферации, так и в фазе секреции отмечались положительное иммуноокрашивание для STIP1 и почти отрицательное окрашивание для MMP9. При молекулярном исследовании тканевых ингибиторов металлопротеиназ TIMP3 и TIMP4 промоторные домены областей нескольких типов MMP2, MMP3, MMP7 были значительно изменены в пролиферирующих эндометриоидных очагах

по сравнению с эутопическим эндометрием женщин без эндометриоза. Кроме того, была обнаружена отрицательная корреляция между статусом метилирования ДНК области промотора и выраженностью транскрипции MMP2 [25].

В другом исследовании развития эндометриоза, проведенном L. Zhang и соавт. [26], показана роль индуцированного гипоксией фактора-1 альфа (HIF-1α), который контролирует ангиогенез и инвазию в ткани и участвует в распространении не только эндометриоза, но и опухолевого процесса. В условиях нормоксии HIF-1α связывается белком фон Гиппеля – Линдау (VHL) и разрушается. В условиях гипоксии реакция гидроксирования ингибируется, стабильность HIF-1α повышается. Стабилизированный HIF-1α попадает в ядро и инициирует транскрипцию генов-мишеней. При этом сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и матриксная металлопротеиназа 9 (MMP9) являются генами-мишенями HIF-1α. Полученные данные свидетельствуют о повышении экспрессии HIF-1α, VEGF и MMP9 в эктопическом эндометрии при эндометриозе. Все эти процессы происходят при снижении концентрации прогестерона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленный обзор характеризует эндометриоз как тяжелое заболевание, проявляющееся морфофункциональной перестройкой эутопического эндометрия, наличием очагов аденомиоза, резистентных к влиянию эндокринной и иммунной систем, и дисбалансом процессов пролиферации и апоптоза, что негативно отражается на функционировании репродуктивной системы [27]. Этиология и механизмы формирования эндометриоза остаются до конца неясными и требуют дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kvaskoff M., Mu F., Terry K. L. et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? // Hum Reprod. 2015. No. 21. P. 500–516.
2. Herington J. L., Bruner-Tran K. L., Lucas J. A., Osteen K. G. Immune Interactions in Endometriosis // Expert Rev Clin Immunol. 2011. No. 7 (5). P. 611–626.
3. Burney R. O., Giudice L. C. Pathogenesis and Pathophysiology of Endometriosis // Fertil Steril. 2012. No. 98 (3). P. 1010–1016.
4. Stilley J. A. W., Birt J. A., Sharpe-Timms K. L. Cellular and Molecular Basis for Endometriosis-Associated Infertility // Cell Tissue Res. 2012. No. 349 (3). P. 849–862.
5. Macer M. L., Taylor H. S. Endometriosis and Infertility: A review of the Pathogenesis and Treatment of Endometriosis-Associated Infertility // Obstet Gynecol Clin North Am. 2012. No. 39 (4). P. 535–549.
6. Tanbo T., Fedorcsak P. Endometriosis-Associated Infertility: Aspects of Pathophysiological Mechanisms and Treatment Options // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. 2017. No. 96. P. 659–667.
7. Buck Louis G. M., Peterson C. M., Chen Z. et al. Bisphenol A and Phthalates and Endometriosis: the Endometriosis: Natural History, Diagnosis and Outcomes Study // Fertil Steril. 2013. No. 100 (1). P. 162–169.
8. Missmer S. A. Commentary: Endometriosis-Epidemiologic Considerations for a Potentially “High-Risk” Population // Int J Epidemiol. 2009. No. 38 (4). P. 1154–1155.

REFERENCES

1. Kvaskoff M., Mu F., Terry K. L. et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? // Hum Reprod. 2015. No. 21. P. 500–516.
2. Herington J. L., Bruner-Tran K. L., Lucas J. A., Osteen K. G. Immune Interactions in Endometriosis // Expert Rev Clin Immunol. 2011. No. 7 (5). P. 611–626.
3. Burney R. O., Giudice L. C. Pathogenesis and Pathophysiology of Endometriosis // Fertil Steril. 2012. No. 98 (3). P. 1010–1016.
4. Stilley J. A. W., Birt J. A., Sharpe-Timms K. L. Cellular and Molecular Basis for Endometriosis-Associated Infertility // Cell Tissue Res. 2012. No. 349 (3). P. 849–862.
5. Macer M. L., Taylor H. S. Endometriosis and Infertility: A review of the Pathogenesis and Treatment of Endometriosis-Associated Infertility // Obstet Gynecol Clin North Am. 2012. No. 39 (4). P. 535–549.
6. Tanbo T., Fedorcsak P. Endometriosis-Associated Infertility: Aspects of Pathophysiological Mechanisms and Treatment Options // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. 2017. No. 96. P. 659–667.
7. Buck Louis G. M., Peterson C. M., Chen Z. et al. Bisphenol A and Phthalates and Endometriosis: the Endometriosis: Natural History, Diagnosis and Outcomes Study // Fertil Steril. 2013. No. 100 (1). P. 162–169.
8. Missmer S. A. Commentary: Endometriosis – Epidemiologic Considerations for a Potentially “High-Risk” Population // Int J Epidemiol. 2009. No. 38 (4). P. 1154–1155.

9. Juhasz-Böss I., Fischer C., Latratch C. et al. Endometrial Expression of Estrogen Receptor β and its Splice Variants in Patients with and without Endometriosis // *Arch Gynecol Obstet.* 2011. No. 284 (4). P. 885–891. DOI 10.1007/s00404-010-1768-7.
10. Зарубина И. П. Клинико-морфологическая характеристика изменений эутопического и эктопического эндометрия при аденомиозе // *АГ-инфо.* 2010. Т. 1. С. 14–19.
11. Rakhila H., Bourcier N., Akoum A., Pouliot M. Abnormal Expression of Prostaglandins E2 and F2 α Receptors and Transporters in Patients with Endometriosis // *Biomed Res Int.* 2015. DOI 10.1155/2015/808146.
12. Attia G. R., Zeitoun K., Edwards D., Johns A., Carr B. R., Bulun S. E. Progesterone Receptor Isoform A but not B is Expressed in Endometriosis // *J Clin Endocrinol Metab.* 2000. No. 85 (8). P. 2897–2902.
13. Patel B. G., Rudnicki M., Yu J., Shu Y., Taylor R. N. Progesterone Resistance in Endometriosis: Origins, Consequences and Interventions // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017. No. 96. P. 623–632.
14. Пономаренко И. В., Конева О. А., Алтухова О. Б. Молекулярные основы этиопатогенеза и клиники эндометриоза // *Научные ведомости. Серия: Медицина. Фармация.* 2016. № 19 (240). Вып. 35. С. 11–16.
15. Izumi G., Koga K., Takamura M., Makabe T., Satake E., Takeuchi A., Taguchi A., Urata Y., Fujii T., Osuga Y. Involvement of Immune Cells in the Pathogenesis of Endometriosis // *J Obstet Gynaecol Res.* 2018. No. 44 (2). P. 191–198.
16. Yu J. J., Sun H. T., Zhang Z. F. et al. IL15 Promotes Growth and Invasion of Endometrial Stromal Cells and Inhibits Killing Activity of NK Cells in Endometriosis // *Reproduction.* 2016. No. 152 (2). P. 151–160.
17. Арутюнян Н. А., Зуев В. М. Оценка эффективности иммуногистохимических методов в диагностике состояния эндометрия у женщин с маточной формой бесплодия // *Современные технологии в медицине.* 2017. Т. 9, № 1. С. 103–108.
18. Потопов В. А., Ивах В. И., Пашенко С. А., Куликовская Е. В. Оценка влияния комбинированного орального контрацептива Линдинет 20 на механизмы регуляции пролиферативных процессов при эндометриозной болезни // *Украин. мед. журн.* 2012. № 5 (91). С. 78–83.
19. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Endometriosis and Infertility // *Fertil Steril.* 2006. № [14]. P. 156–160.
20. Bulletti C., Coccia M. E., Battistoni S., Borini A. Endometriosis and Infertility // *J Assist Reprod Genet.* 2010. No. 27 (8). P. 441–447.
21. Колотовкина А. В. Клинико-патогенетические подходы к реализации программы вспомогательных репродуктивных технологий у больных наружным генитальным эндометриозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2016.
22. Wang H.-S., Tsai C.-L., Chang P.-Y., Chao A., Wu R.-C., Chen S.-H. et al. Positive Associations Between Upregulated Levels of Stress-Induced Phosphoprotein 1 and Matrix Metalloproteinase-9 in Endometriosis/Adenomyosis // *PLoS ONE.* 2018. No. 13 (1).
23. Tsai C. L., Chao A., Jung S. M., Tsai C. N., Lin C. Y., Chen S. H. et al. Stress-Induced Phosphoprotein-1 Maintains the Stability of JAK2 in Cancer Cells // *Oncotarget.* 2016. No. 7 (31). P. 50548–50563.
24. Gentles A. J., Newman A. M., Liu C. L., Bratman S. V., Feng W., Kim D. et al. The Prognostic Landscape of Genes and Infiltrating Immune Cells Across Human Cancers // *Nature Medicine.* 2015. No. 21 (8). P. 938–945.
25. Tang L., Xiang Y., Zhou Y., Mu J., Zai M., Xing Q., Zhao X., He L., Wang L., Dong X., Li Q. The DNA Methylation Status of Genes Encoding Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinases in Endometriosis // *Mol Reprod Dev.* 2018. No. 85 (1). P. 17–25.
26. Zhang L., Xiong W., Xiong Y., Liu H., Li N., Du Y. et al. Intracellular Wnt/Beta-Catenin Signaling Underlying 17 β -Estradiol-Induced Matrix Metalloproteinase 9 Expression in Human Endometriosis // *Biol Reprod.* 2016. No. 94. P. 70.
27. Михнина Е. А., Давыдова Н. И., Эллиниди В. Н., Калинина Н. М. Особенности морфофункционального состояния эндометрия, местного и системного иммунитета женщин репродуктивного возраста при внутреннем эндометриозе (аденомиозе) и современные методы терапии // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2006. Т. LV, № 3. С. 78–84.
9. Juhasz-Böss I., Fischer C., Latratch C. et al. Endometrial Expression of Estrogen Receptor β and its Splice Variants in Patients with and without Endometriosis // *Arch Gynecol Obstet.* 2011. No. 284 (4). P. 885–891. DOI 10.1007/s00404-010-1768-7.
10. Zarubina I. P. Kliniko-morfologicheskaya kharakteristika izmenenii eutopicheskogo i ektopicheskogo endometriia pri adenomioze // *AG-info.* 2010. Vol. 1. P. 14–19. (In Russian).
11. Rakhila H., Bourcier N., Akoum A., Pouliot M. Abnormal Expression of Prostaglandins E2 and F2 α Receptors and Transporters in Patients with Endometriosis // *Biomed Res Int.* 2015. DOI 10.1155/2015/808146.
12. Attia G. R., Zeitoun K., Edwards D., Johns A., Carr B. R., Bulun S. E. Progesterone Receptor Isoform A but not B is Expressed in Endometriosis // *J Clin Endocrinol Metab.* 2000. No. 85 (8). P. 2897–2902.
13. Patel B. G., Rudnicki M., Yu J., Shu Y., Taylor R. N. Progesterone Resistance in Endometriosis: Origins, Consequences and Interventions // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017. No. 96. P. 623–632.
14. Ponomarenko I. V., Koneva O. A., Altukhova O. B. Molekuliarnye osnovy etiopatogeneza i kliniki endometriozia // *Nauchnye vedomosti. Seriya: Meditsina. Farmatsiya.* 2016. No. 19 (240). Iss. 35. P. 11–16. (In Russian).
15. Izumi G., Koga K., Takamura M., Makabe T., Satake E., Takeuchi A., Taguchi A., Urata Y., Fujii T., Osuga Y. Involvement of Immune Cells in the Pathogenesis of Endometriosis // *J Obstet Gynaecol Res.* 2018. No. 44 (2). P. 191–198.
16. Yu J. J., Sun H. T., Zhang Z. F. et al. IL15 Promotes Growth and Invasion of Endometrial Stromal Cells and Inhibits Killing Activity of NK Cells in Endometriosis // *Reproduction.* 2016. No. 152 (2). P. 151–160.
17. Arutyunyan N. A., Zuev V. M., Ischenko A. I., Bryunin D. V., Khokhlova I. D., Dzhibladze T. A. Evaluating the Efficiency of Immunohistochemical Methods in Diagnosis of Endometrial Status in Women with Uterine Infertility // *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2017. Vol. 9, No. 1. P. 103–108. (In Russian).
18. Potapov V. A., Ivah V. I., Paschenko S. A., Kulikovskaya E. V. Estimation of Combined Oral Contraceptive Lindynette 20 Influence upon the Mechanisms of Proliferative Processes Regulation in Case of Endometriosis // *Ukrainian Medical Journal.* 2012. No. 5 (91). P. 78–83. (In Russian).
19. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Endometriosis and Infertility // *Fertil Steril.* 2006. No. 14. P. 156–160.
20. Bulletti C., Coccia M. E., Battistoni S., Borini A. Endometriosis and Infertility // *J Assist Reprod Genet.* 2010. No. 27 (8). P. 441–447.
21. Kolotovkina A. V. Kliniko-patogeneticheskie podkhody k realizatsii programmy vspomogatelnykh reproduktivnykh tekhnologii u bolnykh naruzhnykh genitalnym endometrioze. Extended abstract of Cand. Sci. Dissertation (Medicine). Moscow. 2016. (In Russian).
22. Wang H.-S., Tsai C.-L., Chang P.-Y., Chao A., Wu R.-C., Chen S.-H. et al. Positive Associations Between Upregulated Levels of Stress-Induced Phosphoprotein 1 and Matrix Metalloproteinase-9 in Endometriosis/Adenomyosis // *PLoS ONE.* 2018. No. 13 (1).
23. Tsai C. L., Chao A., Jung S. M., Tsai C. N., Lin C. Y., Chen S. H. et al. Stress-Induced Phosphoprotein-1 Maintains the Stability of JAK2 in Cancer Cells // *Oncotarget.* 2016. No. 7 (31). P. 50548–50563.
24. Gentles A. J., Newman A. M., Liu C. L., Bratman S. V., Feng W., Kim D. et al. The Prognostic Landscape of Genes and Infiltrating Immune Cells Across Human Cancers // *Nature Medicine.* 2015. No. 21 (8). P. 938–945.
25. Tang L., Xiang Y., Zhou Y., Mu J., Zai M., Xing Q., Zhao X., He L., Wang L., Dong X., Li Q. The DNA Methylation Status of Genes Encoding Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinases in Endometriosis // *Mol Reprod Dev.* 2018. No. 85 (1). P. 17–25.
26. Zhang L., Xiong W., Xiong Y., Liu H., Li N., Du Y. et al. Intracellular Wnt/Beta-Catenin Signaling Underlying 17 β -Estradiol-Induced Matrix Metalloproteinase 9 Expression in Human Endometriosis // *Biol Reprod.* 2016. No. 94. P. 70.
27. Mikhina E. A., Davydova N. I., Ellinidi V. N., Kalinina N. M. Osobennosti morfofunktsionalnogo sostoiianiia endometrii, mestnogo i sistemnogo immuniteta zhenshchin reproduktivnogo vozrasta pri vnutrennem endometrioze (adenomioze) i sovremennye metody terapii // *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei.* 2006. Vol. LV, No. 3. P. 78–84. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гришкина Анастасия Александровна – врач-патологоанатом отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики, аспирант, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия.

E-mail: xumukyc.ru@mail.ru

Башмакова Надежда Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, главный акушер-гинеколог Уральского федерального округа, главный научный сотрудник, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия.

E-mail: dr@niiomm.ru

Чистякова Гузель Нуховна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия.

E-mail: 7@niiomm.ru

Ремизова Ирина Ивановна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия.

ORCID: 0000-0002-4238-4642; SPIN: 7222-4271.

E-mail: remizovaii@yandex.ru

Мелкозерова Оксана Александровна – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, руководитель научного отдела сохранения репродуктивной функции женщин, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия.

ORCID: 0000-0002-4090-0578.

E-mail: abolmed1@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Anastasia A. Grishkina – Pathologist, Postgraduate, Department of Immunology, Clinical Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosis, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia.

E-mail: xumukyc.ru@mail.ru

Nadezhda V. Bashmakova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Chief Obstetrician-Gynaecologist of the Ural Federal District, Chief Researcher, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia.

E-mail: dr@niiomm.ru

Guzel N. Chistyakova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Immunology, Clinical Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosis, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia.

E-mail: 7@niiomm.ru

Irina I. Remizova – Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Department of Immunology, Clinical Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosis, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia.

ORCID: 0000-0002-4238-4642; SPIN: 7222-4271.

E-mail: remizovaii@yandex.ru

Oksana A. Melkozerova – Doctor of Sciences (Medicine), Deputy Director for Academic Affairs, Head, Scientific Department for the Preservation of the Reproductive Function of Women, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia.

ORCID: 0000-0002-4090-0578.

E-mail: abolmed1@mail.ru