

DOI 10.37800/RM2020-1-13

MPHTI 76.29.48

УДК 618.14-002

ФАКТОРЫ СНИЖЕНИЯ РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

И.О. Маринкин, С.В. Айдагулова, В.М. Кулешов, Ю.С. Тимофеева

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, Россия. - Россия, Новосибирск

АННОТАЦИЯ

Эндометриоз, или эндометриозная болезнь, - хроническое эстроген-зависимое гинекологическое заболевание, обусловленное внепочечной локализацией ткани эндометрия, преимущественно в малом тазу и яичниках. Однако на современном этапе развития репродуктивной медицины классическое топографическое определение эндометриоза должно быть расширено новыми значимыми характеристиками, установленными с помощью достижений клеточной и молекулярной биологии, позволивших более детально изучить патогенез данного заболевания. Кроме того, в связи с внедрением персонализированных подходов к лечению пациенток с эндометриозом и бесплодием все больше внимания необходимо уделять поиску предикторов и формированию групп риска с наблюдением пациенток от пубертатного возраста до менопаузы. В этом обзоре приводим данные литературы и собственные исследования с акцентом на факторах и маркерах снижения рецептивности эндометрия у пациенток с эндометриозом, а также на болевом синдроме, проявления которого могут способствовать диагностике наружного генитального эндометриоза.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, бесплодие, эндометрий, рецептивность, болевой синдром.

Эндометриоз диагностируют у почти 10 % женщин репродуктивного возраста (порядка 200 миллионов во всех странах), страдающих от хронических или периодических болей в сочетании с первичным или вторичным бесплодием [1]. В последние годы исследования патогенеза эндометриоза были сосредоточены на эндометрии (в слизистой оболочке матки) – эндометрии, который у пациенток, страдающих эндометриозом, во многом отличается от эндометрия здоровых женщин. При эндометриозе эндометрий демонстрирует гетерогенные изменения как в пролиферативную, так и в секреторную фазу цикла. В эндометрии выявлено множество проангиогенных факторов, обуславливающих при эндометриозе нарушения ангиогенеза, в основном в сторону возрастания. Важные роли в патогенезе эндометриоза отводят генетической предрасположенности, изменениям в иммунной и эндокринной функциях, а также факторам окружающей среды [2]. Недавно было показано, что эндометриоз, расцениваемый как хроническое воспалительное заболевание, характеризуется «резистентностью к прогестерону» - т.е. нарушением скоординированной реакции на прогестерон по всему репродуктивному тракту, включая эндометрий, что лежит в основе бесплодия и привычного невынашивания беременности.

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭУЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

У пациенток с эндометриозом эндометрий, рассматриваемый по одной из теорий как источник эндометри-

оидных гетеротопий, имеет ряд отличий от эндометрия нормальной локализации у женщин без эндометриоза.

При эндометриозе в эндометрии нарушена экспрессия различных белков, участвующих в инвазии, ангиогенезе, метилировании ДНК, дифференцировке клеток, иммуномодуляции и действии стероидных гормонов. По-видимому, очаги эндометриоза способны активировать пути передачи сигналов, которые изменяют экспрессию генов в эндометрии, вызывая воспалительный ответ, который влияет на экспрессию прогестероновых рецепторов и / или изменяет весь эпигенетический ландшафт эндометрия со всеми его клетками-мишенями.

Действительно, и в пролиферативную, и в секреторную фазу цикла эндометрий у женщин с эндометриозом имеет ряд отличий. В норме регенерация эндометрия начинается на 4-5-й день цикла с толщины М-эха 4,5 мм и плавно нарастает к 9-м суткам до 10 мм. Максимальная толщина эндометрия у пациенток с эндометриозом I – II стадий, однако, значительно меньше по сравнению со здоровыми женщинами, что может быть связано с дефектом регенерации в период пролиферативной фазы [3]. Большинство таких пациенток страдают бесплодием и имеют диагноз «хронический эндометрит». С другой стороны, среди женщин репродуктивного возраста с диагнозом «хронический эндометрит» возросла доля пациенток с тонким эндометрием (М-эхо менее 6 мм в пролиферативную фазу цикла), которые торпидны к большинству лечебных воздействий [4].

Тонкий эндометрий исследован на предмет экспрес-

сии транскриптома, т.е. всех матричных РНК (мРНК): уровни экспрессии в тонком эндометрии по сравнению с эндометрием нормальной толщины либо снижены (322 гена), либо повышены (318 генов). Экспрессия каких генов изменена в тонком эндометрии? Провоспалительных цитокинов – повышена; связанных с метаболизмом и с антиоксидантной защитой – снижена [5]. При этом клиническое значение этих модификаций остается неопределенным.

При наличии гетеротопий эуэндометрий в секреторную фазу цикла характеризуется гетерогенными ультраструктурными изменениями glandулярного эпителия [6]. Следует отметить, что аналогичные изменения выявлены и у пациенток с привычным невынашиванием беременности без эндометриоза: железы и эпителий со смешанным фенотипом, т.е. с наличием структурных признаков, соответствующих как стадии секреции, так и свойственных пролиферативной фазе [7 - 12]. При наличии тяжелого эндометриоза эти нарушения дифференцировки эпителия были более выраженными и сопровождалась изменениями гликозилирования белков в эуэндометрии [6].

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ И ЭНДОМЕТРИОЗ

В эуэндометрии женщин репродуктивного возраста в рамках повторяющихся маточных циклов осуществляется сложный контроль над пролиферацией, дифференцировкой и апоптозом клеток эпителия и стромы, и в стадию секреции эуэндометрий подготовлен к «открытию окна имплантации» бластоцисты для последующей беременности. В этот период активизируются клеточные реакции, принимающие участие в различных биологических процессах, в т.ч. в воспалительных. Эти реакции обладают универсальностью как в отношении имплантации, так и в отношении фазы десквамации эуэндометрия, поэтому в условиях эндометриоза повышается вероятность хронизации воспаления, лимитирующего рецептивность эуэндометрия и вызывающего бесплодие и/или аномальное кровотечение. Клинический опыт демонстрирует, что у женщин с эндометриозом эуэндометрий менее восприимчив к имплантации эмбрионов, и изменения эуэндометрия прямо коррелируют с уменьшением показателя «плодовитости цикла» при наличии этого заболевания [13].

Пациенткам с эндометриозом часто ставят диагноз «хронический эндометрит». Рекомендуют его учитывать и при необходимости исключать у женщин с эндометриозом, особенно если у них аномальное маточное кровотечение, поскольку правильный диагноз и соответствующее лечение эндометрита помогают избежать ненужной операции [14].

Этиологические связи между хроническим эндометритом и эндометриозом тщательно изучают. Десквамированный эндометрий высоко контаминирован *E. coli* и другими микроорганизмами. Лечение аналогами ГнРГ женщин с эндометриозом дополнительно отягощает внутриматочную микробную колонизацию с последующим развитием эндометрита. Кроме того, в развитии эндометриоза изучена роль бактериального эндотоксина

липополисахаридной природы (LPS) и Toll-подобного рецептора-4 (TLR4). Установлено, что липополисахарид регулирует провоспалительный статус в брюшной полости и развитие эндометриоза через каскад LPS/TLR4, что позволило сформулировать новую концепцию патогенеза эндометриоза - бактериальной контаминации [15]. Она была поддержана и в недавнем исследовании [16].

Межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия в большинстве тканей обеспечиваются с помощью определенного спектра биологически активных соединений, среди которых видные роли играют крупные белково-углеводные молекулы – протеогликаны. Один из протеогликанов - трансмембранный гепарансульфат синдекан-1 (более известный как CD138) локализуется на плазматических клетках, наличие которых в эндометрии в пролиферативную фазу цикла признано самым надежным маркером хронического эндометрита. Биологическая роль синдекана-1 состоит, прежде всего, в связывании его внеклеточными углеводными цепями некоторых факторов роста, в частности, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Нами исследована экспрессия синдекана-1 и гепараназы (фермента его биодеградации) в выстилке капсулы эндометриом яичников у 20 женщин репродуктивного возраста в пролиферативную фазу цикла с оценкой степени выраженности воспалительной инфильтрации и корреляции с болевым синдромом. Для синдекана-1 достоверные закономерности не выявлены; при этом выраженная экспрессия гепараназы в эпителии овариальных эндометриом ассоциирована с воспалительно-клеточной инфильтрацией и наличием болевого синдрома [17].

АНГИОГЕНЕЗ В ЭУЭНДОМЕТРИИ

Ангиогенез, ангиогенез и лимфангиогенез эндометрия обеспечивают непрерывное развитие сосудов, важное для циклического восстановления эуэндометрия и развития плаценты, которое часто нарушено при гинекологических заболеваниях, в т.ч. при эндометриозе. Эуэндометрий, с его мощной популяцией стволовых клеток и выраженными регенерационными способностями, является богатым источником проангиогенных факторов, в т.ч. VEGF. Ключевыми регуляторами ангиогенеза в эуэндометрии являются VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D и их рецепторы VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3, а также сигнальная система ангиопоэтин-TIE.

Сравнили плотность микрососудов, пролиферативную активность и ангиогенез в эуэндометрии у женщин с эндометриозом по сравнению с гетеротопическими очагами, а также со здоровыми женщинами. Кроме того, изучили содержание VEGF-A в сыворотке крови и перитонеальной жидкости и экспрессию рецепторов VEGFR-1 и VEGFR-2 к данному фактору роста в строме, железах и микрососудах. В секреторную фазу цикла в эуэндометрии у пациенток с эндометриозом выявлены значительно более высокие показатели плотности микрососудов, экспрессии VEGF-A в железистом эпителии и VEGFR-2 - в сосудах эндометрия. Установлены прямые корреляции между плотностью микрососудов в гетеротопиях и высокой пролиферативной активностью, а также с повышенной экспрессией в сосудах VEGFR-2. Эти изменения

сопровождались повышением концентрации VEGF-A в перитонеальной жидкости и сыворотке крови [18].

Проведено сравнение маточного лимфо- и кровотока у 42 женщин с эндометриозом и 37 - без эндометриоза в течение маточного цикла по экспрессии D2-40 и CD31. С помощью компьютерного анализа изображения продуктов иммуногистохимической реакции показано, что в эуэндометрии при эндометриозе изменена плотность и лимфо-, и микрососудов. С учетом повышенного ангиогенного потенциала эуэндометрия сделан вывод о высокой вероятности лимфогенного распространения гетеротопий [19].

В мышинной модели эндометриоза эстрогены способны индуцировать как проангиогенный, так и антиангиогенный ответ эндометрия; при этом прогестерон имел проангиогенный эффект, хотя и ослабляемый эстрогенами. Однако ангиогенез, усиливающийся при воздействии прогестероном, эстрогенами не ингибировался [20].

При лечении пациенток с эндометриозом аналогами ГнРГ выявлен выраженный эффект на иммунные клетки и на ангиогенез в эуэндометрии, характеризующийся снижением числа CD68-позитивных макрофагов и плотности микрососудов, позитивных в отношении фактора фон Виллебранда. При этом значительное снижение воспалительного и ангиогенного ответов на аналог ГнРГ было ассоциировано со значительным возрастанием апоптотического индекса и в эу-, и в гетеротопическом эндометрии [21].

БИОСИНТЕЗ ЭСТРОГЕНОВ В ЭНДОМЕТРИИ

Эндометриоз рассматривают как эстроген-зависимое заболевание, при этом ароматаза является ключевым ферментом, ответственным за превращение C19-андрогенов в эстрогены. В норме в эуэндометрии экспрессия и активность ароматазы отсутствуют, но у женщин с эндометриозом - имеют место в эутопическом и/или эктопическом эндометрии. Более того, эндометриоз характеризуется относительным дефицитом 17 β -дегидрогеназы II типа - фермента, ответственного за инактивацию эстрадиола с образованием эстрона. Эти данные указывают на то, что локальное производство эстрогенов, стимулируя экспрессию циклооксигеназы (COX-2) и синтез простагландина E2 (PGE2), поддерживает эндометриозидные гетеротопии [22]. Клиническая значимость этих результатов была подтверждена успешным лечением случая постменопаузального эндометриоза с использованием ингибитора ароматазы [23].

После этих классических исследований было предпринято несколько попыток проверить, может ли экспрессия ароматазы в эуэндометрии служить маркером наличия эндометриозидных гетеротопий, а также предиктором неудачи ЭКО. Однако эти исследования не имели убедительных результатов. Исследование [24] не смогло обнаружить иммунореактивность ароматазы в гетеротопиях или эуэндометрии, независимо от типа эндометриоза. Кроме того, экспрессия мРНК ароматазы была едва детектируемой, что позволяет предположить, что вклад этого фермента в локальный биосинтез эстрогенов, вероятно, не так важен, как предполагалось ранее.

Также была изучена взаимосвязь между эстрогенами

и воспалением, поскольку персистентная активность гетеротопий и перифокальное воспаление ответственны за хроническую тазовую боль и бесплодие при эндометриозе. Эстрогены повышают устойчивость ткани гетеротопий, тогда как простагландины и цитокины являются медиаторами боли и воспаления, приводящими к бесплодию [25].

Положительная взаимосвязь между выработкой эстрогенов и воспалением при эндометриозе способствует сверхэкспрессии ключевых генов стероидогенеза, прежде всего ароматазы, сверхэкспрессии COX-2 и непрерывной локальной продукции эстрадиола и PGE2 в гетеротопиях эндометрия. Поскольку ингибирование ароматазы блокирует весь биосинтез эстрадиола, среди стероидогенных ферментов он является подходящей терапевтической мишенью. Ингибиторы ароматазы уменьшают или уничтожают гетеротопии и сопровождающие их боли, устойчивые к доступным в настоящее время методам лечения [26].

В дополнение к синтезу эстрогенов с участием ароматазы, стероид-сульфатаза (STS) отвечает за гидролиз сульфатов эстрогена, таким образом играя ключевую роль в регуляции образования биологически активных эстрогенов. Выявили, что активность STS и в эу-, и в гетеротопическом эндометрии в несколько раз выше и менее изменчива, чем активность ароматазы. Более того, активность STS в гетеротопиях коррелировала с тяжестью заболевания и могла быть полностью исключена в эу- и гетеротопиях с помощью одного из синтетических ингибиторов STS, тестируемого для лечения рака молочной железы [27].

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЭУЭНДОМЕТРИЯ К ПРОГЕСТЕРОНУ

В эутопическом эндометрии пациенток с эндометриозом нарушена экспрессия ряда прогестерон-зависимых генов, что и означает термин «прогестероновая резистентность» [28]. Резистентность к прогестерону также свойственна эндометриозидным гетеротопиям и, по-видимому, она играет роль в овариальной дисфункции и патологии труб, ассоциированными с эндометриозом [29].

В средне-секреторную фазу цикла с помощью секвенирования генов в эуэндометрии у пациенток со слабыми и умеренными стадиями эндометриоза выявлено более 200 генов с изменением экспрессии по сравнению со здоровыми женщинами [30]. Последующее исследование показало, что нарушение экспрессии генов в эуэндометрии у пациенток с эндометриозом охватывает весь цикл, включая пролиферативную фазу, хотя наиболее значительные нарушения были обнаружены в ранне-секреторную фазу [31]. Многие из идентифицированных во время этой фазы цикла генов были непосредственными прогестероновыми мишенями, при этом общий анализ результатов свидетельствовал о стойком пролиферативном фенотипе эндометрия. Важно отметить, что резистентность к прогестерону относится в первую очередь к нарушениям в передаче гормонального сигнала и последующей экспрессии генов-мишеней.

РЕЦЕПТИВНОСТЬ ЭНДОМЕТРИЯ

Эндометрий находится в центре внимания, когда речь идет о неудаче имплантации, что приводит к бесплодию или потере беременности. Многие из причин снижения рецептивности эндометрия приобретаются в течение жизни женщины. Эндометриоз, ассоциированный с воспалительным процессом в эндометрии, резистентностью к прогестерону и изменениями экспрессии многих генов эндометрия, также является одной из причин бесплодия и невынашивания беременности [32].

Эндометриоз рассматривают как одну из наиболее распространенных причин дефектов рецептивности эндометрия. Для имплантации необходимо взаимодействие между эндометрием и бластоцистой, в котором участвуют локальные медиаторы микроокружения, в частности, проангиогенный белок PROK1 (prokineticin-1), регулирующий экспрессию множества генов, связанных с имплантацией. Несмотря на то, что эндометриоз характеризуется повышенным уровнем ангиогенеза в эндометрии, уровни транскриптов PROK1 значительно снижены или не обнаруживаются. Более того, недостаточная экспрессия PROK1 была отмечена в культуре стромальных клеток эндометрия, выделенных у пациенток с эндометриозом [33].

При ПНБ в биоптатах эндометрия средне-секреторной фазы цикла уменьшена экспрессия децидуального маркера пролактина и увеличена концентрация PROK1. Наиболее вероятно, нарушение циклической децидуализации эндометрия приводит к более длительному периоду «окна имплантации», но лежит в основе последующего прерывания беременности из-за «отключения» естественного отбора эмбрионов и нарушения материнской реакции на эмбриональные сигналы [34]. По-видимому, экспрессия PROK1 в средне-секреторную фазу цикла в эндометрии более важна для рецептивности эндометрия, чем местный ангиогенез.

В период имплантации эмбрион взаимодействует с эндометрием, используя несколько молекул клеточной адгезии, локализованных как на трофобласте бластоцисты, так и на эпителиальных клетках эндометрия: интегрины и лиганды ЭЦМ, регулируемые гормонами, цитокинами и факторами роста. Ряд исследователей показали, что эндометриоз – наиболее частая причина дефектов рецептивности эндометрия, особенно в случаях минимального или «легкого» заболевания, «механические» причины которого не объясняют потерю фертильности.

Интегрины принадлежат к семейству молекул клеточной адгезии. Вместе с другими белками они опосредуют межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия, и на плазмолемме каждой из различных клеток могут быть несколько типов интегринов. Они передают информацию от внешнего окружения внутрь клетки и наоборот.

Одним из хорошо охарактеризованных биомаркеров эндометрия, имеющих отношение к дефектам рецептивности, является $\alpha\beta 3$ -интегрин. Его экспрессия на апикальных плазмолеммах кровяных и железистых клеток совпадает с открытием окна имплантации. Интересно, что он сначала экспрессируется в ядерных гранулах

эпителиоцитов эндометрия, но транслоцируется на апикальную мембрану к 19 или 20 дню цикла. Экспрессия и NOXA10, и $\alpha\beta 3$ -интегрин редуцирована в эндометрии женщин с легким, но не средним или тяжелым эндометриозом [35], а также и аденомиозом [36].

Гистологически эутопический эндометрий у женщин с эндометриозом выглядит идентично таковому у женщин без эндометриоза. Тем не менее, значительная часть клинических и молекулярных данных подтверждает существование качественных и количественных отклонений в эутопической ткани эндометрия у женщин с эндометриозом [30]. Например, стромальные клетки эндометрия женщин с эндометриозом содержат резко повышенные уровни ароматазы, COX-2 и мРНК и белка интерлейкина-6 [37]. Изучение экспрессии генов эндометрия с или без эндометриозом подтвердили эти выводы и обнаружили дисрегуляцию ряда генов, имеющих отношение к имплантации, в т.ч. к адгезии бластоцисты, токсичности, иммунной дисфункции и апоптозу, а также генов, имеющих отношение к патогенезу эндометриоза, включая ароматазу, прогестероновые рецепторы и ангиогенные факторы [30].

Сравнили локализацию белков адгезии (ламинина и фибронектина) и их интегриновых рецепторов при эндометриозе. Не обнаружено различий в молекулах клеточной адгезии или в их рецепторах интегрин между гетеро- и эутопическим эндометрием. Их экспрессия сохранялась вокруг гетеротопий, но не в эндометрии [38]. В целом, интегрины не являются полезными биомаркерами для женщин с эндометриозом и бесплодием.

В результате исследования экспрессии ряда молекул-маркеров рецептивности эндометрия - $\beta 3$ -интегрин, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), лейкоингибирующего фактора (LIF) и маркера CD56 в средне-секреторную фазу цикла, показан тяжелый дефицит указанных молекул, имеющих отношение к ангиогенезу. Бесплодие при эндометриозе может быть связано с нарушением производства активина А эндометрия, который нарушает экспрессию молекул клеточной адгезии в клетках трофобласта. И это может быть в основе слабой регенерации эндометрия, остающегося тонким в средне-секреторную фазу цикла [39].

Эуэндометрий у женщин с эндометриозом характеризуется различными биохимическими нарушениями, в том числе резистентностью к прогестерону, повышенной инфильтрацией иммунными клетками и повышенной экспрессией ряда цитокинов и хемокинов [31]. Выявлены повышение концентрации С3-компонента комплекса, Е-кадгерина и общего β -катенина и уменьшение $\alpha\beta 3$ интегрин, гликоделина, NOXA10 и 11. Нарушение регуляции этих генов может привести к нарушению имплантации [40]. Изменение экспрессии $\alpha\beta 3$ интегрин можно корректировать ингибиторами ароматазы [41].

ПРОБЛЕМЫ ИЗУЧЕНИЯ РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭУЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Анализ клеточных и молекулярных изменений эндометрия при эндометриозе выявил ряд проблем. Например, нарушения экспрессии многих генов при эндоме-

триозе не являются специфическими, но связаны также с другими расстройствами репродуктивной системы, такими как аденомиоз, миома матки и синдром поликистозных яичников. Поиск биомаркеров эндометриоза сопряжен с методологическими трудностями, такими как потенциальный эффект предыдущего хирургического лечения эндометриоза на микроокружение эндометрия и различные проявления маркера в разные фазы цикла и стадии заболевания [42].

Например, в течение цикла у пациенток с нарушением рецептивности эндометрия рецепторы стероидных гормонов - эстрогенов и прогестерона - экспрессировались нормально в первой биопсии и были снижены во второй биопсии. Поразительно, что все исследованные молекулы-маркеры показали отрицательную или слабую и неадекватную экспрессию в середине секреторной фазы. Количество CD56-позитивных клеток оставалось таким же низким, как и в пролиферативной фазе. Напротив, было обнаружено, что у фертильных пациенток эти маркеры четко выражены в средне-секреторную фазу.

В настоящее время также совершенно очевидно, что экспрессия генов эндометрия сильно различается в зависимости от дня цикла, между циклами и между клиническими наблюдениями. Дополнительной проблемой, которая продолжает препятствовать клинической интерпретации результатов, является экспериментальный дизайн многих исследований. Нередко для пациенток с эндометриозом контрольными группами являются роженицы. Это может привести к серьезному отклонению от реальных данных, поскольку беременность, характеризующаяся специфичным ремоделированием ткани, влияет на эстроген- и прогестерон-зависимую экспрессию генов в последующих циклах. Эти препятствия не являются непреодолимыми. Например, в отличие от транскриптов, белков или активности ферментов, некоторые эпигенетические маркеры, такие как метилирование ДНК, могут быть стабильными во время и между циклами, что значительно повышает их потенциал в качестве клинических биомаркеров.

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ПРИ НАРУЖНОМ ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Исследования плотности нервных волокон в эндометрии и миометрии у пациенток с наружным генитальным эндометриозом показали, что наличие сенсорных и адренергических нервных волокон в матке может играть важную роль в формировании боли. Интересно, что гормональное лечение прогестинами, а также прием комбинированных оральных контрацептивов снижают плотность нервных волокон в функциональном и базальном слоях эндометрия и миометрии. Кроме того, экспрессия фактора роста нервов и его рецептора $p75$ значительно снижена у женщин на гормонотерапии [43].

В болевой синдром, связанный с наружным генитальным эндометриозом, может быть вовлечена комбинация периферических сенсibilизаторов боли, включая различные хемокины и цитокины крови и перитонеальной жидкости. Кроме того, вероятно, задействованы центральные механизмы сенсibilизации, такие как структурные изменения головного мозга, вегетативной

нервной системы и изменения в поведенческом и центральном ответе на патологическую стимуляцию [44]. В большинстве исследований болевой синдром при наружном генитальном эндометриозе анализируют с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), что является стандартом в исследовании субъективных болевых ощущений [45]. С целью определения стадии эндометриоза перед оперативным лечением важен дифференцированный подход к диагностике боли. Поскольку хроническая тазовая боль может быть проявлением воспалительных заболеваний органов малого таза и ряда соматических патологий, необходима дифференцированная оценка боли при эндометриозе. По мнению экспертов Консенсуса [46], оценка болевого синдрома должна производиться комплексно несмотря на четкую симптоматическую и временную (циклическую) дифференцировку болевых ощущений.

Нами проведен сравнительный статистический анализ болевого синдрома у 92 пациенток с наружным генитальным эндометриозом I – III стадий с акцентом на выраженности дисменореи, диспареунии и хронической тазовой боли [47]. Оперированные пациентки разделены согласно Классификации американского общества по проблемам фертильности на три репрезентативные по возрасту группы: 1-я - 12 пациенток с эндометриозом I-й стадии, 2-я - 60 пациенток со II-й стадией и 3-я группа - 20 пациенток с III-й стадией. Контрольная группа - 90 женщин аналогичного возраста, подвергшихся лапароскопии при подготовке к вспомогательным репродуктивным технологиям.

С помощью методов непараметрической статистики нами подтверждено, что болевой синдром при наружном генитальном эндометриозе прогрессирует по мере увеличения стадии заболевания с присоединением новой болевой симптоматики к уже существующей, а также нарастанием оцениваемой по ВАШ степени интенсивности болевых ощущений. Специфичных для конкретной стадии заболевания проявлений болевого синдрома и их комбинаций не выявлено. Нет однозначного ответа на вопрос, существует ли прямая зависимость стадии эндометриоза от оценки интенсивности диспареунии по ВАШ: среди наших пациенток с I-й стадией болезни встречалась оценка диспареунии по ВАШ в 7 баллов, а пациентки с III-й стадией могли оценивать боль лишь до 5 баллов.

В рамках созданной регрессионной модели зависимость между субъективной оценкой болевых ощущений по ВАШ и локализацией очагов эндометриоза носила эпизодический характер, однако доказана для диспареунии при эндометриозе брюшины малого таза и крестцово-маточных связок ($p = 0,001$), а также для симптома хронической тазовой боли при очаговых поражениях брюшины мочевого пузыря ($p < 0,001$), яичников ($p < 0,001$) и ретроцервикальном эндометриозе ($p = 0,008$). Хроническая тазовая боль является одним из ведущих проявлений болевого синдрома при наружном генитальном эндометриозе II-й и III-й стадии из-за очаговых поражений брюшины малого таза и развивающегося рубцово-спаечного процесса.

В целом, наличие и интенсивность диспареунии явля-

ются достоверно выраженными признаками при наличии (распространенности) эндометриоза брюшины малого таза и крестцово-маточных связок, что имеет прогностическое значение при выработке тактики обследования и планировании оперативного вмешательства [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Эндометриоз – мультифакторное заболевание, поражающее женщин преимущественно в наилучшем репродуктивном возрасте. Эндометриальный фактор бесплодия у женщин с эндометриозом продолжает оставаться в центре внимания. За последнее десятилетие появилось множество молекулярно-биологических исследований, демонстрирующих, что эуэндометрий при эндометриозе сильно отличается от эндометрия у женщин без данной патологии. Как пролиферативный, так и секреторный эуэндометрий демонстрируют различные изменения при эндометриозе. Эндометрий является богатым источником проангиогенных факторов, и сосудистые явления часто нарушаются при эндометриозе с общим увеличением ангиогенеза. Эндометриоз также связан с относительным дефицитом 17 β -дегидрогеназы II типа, обуславливающим в сочетании с активностью ароматазы локальное производство эстрогенов в гетеротопиях. Характеризующее эндометриоз увеличение количества сенсорных и адренергических нервных волокон в матке может играть важную роль в формировании болевого синдрома.

Молекулярное фенотипирование эуэндометрия меняет парадигму заболевания - эндометриоз, являющийся прежде всего эстроген-зависимым заболеванием, становится патологией с ведущей ролью резистентности к прогестерону по всему репродуктивному тракту. Это имеет глубокие последствия для выбора цели для разработки перспективных методов лечения. Поиск предикторов и биомаркеров эндометриоза сопряжен с методологическими трудностями.

В целом, эндометриоз рассматривают как одну из наиболее распространенных причин снижения рецептивности эндометрия. У женщин с эндометриозом эуэндометрий менее восприимчив к имплантации эмбрионов, и изменения эуэндометрия прямо коррелируют с уменьшением показателя «плодовитости цикла» при наличии этого заболевания [13]. Однако по другим данным, у страдающих эндометриозом реципиенток ооцитов рецептивность эндометрия и наступление беременности не редуцируются. Более того, «подавление» яичников с использованием агониста ГнРГ или орального контрацептива перед применением вспомогательной репродуктивной технологии значительно улучшает показатели имплантации [48]. Таким образом, клиническое влияние эндометриального фактора бесплодия при эндометриозе находится в центре внимания, а факторы снижения рецептивности эуэндометрия и точный патогенез данного заболевания все еще не известны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bulun S.E., Yilmaz B.D., Sison C., Miyazaki K., Bernardi L., Liu S., Kohlmeier A., Yin P., Milad M., Wei J.J. Endometriosis. *Endocr Rev.* 2019; 40(4): 1048-1079. DOI: 10.1210/er.2018-00242
2. Carvalho L., Podgaec S., Bellodi-Privato M., Falcone T., Abrao M.S. Role of eutopic endometrium in pelvic endometriosis. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2011; 18: 419–427.
3. Bromer J.G., Aldad T.S., Taylor H.S. Defining the proliferative phase defect. *Fertil. Steril.* 2009; 91: 698–704.
4. Маринкин И.О., Трунченко Н.В., Серяпина Ю.В., Никитенко Е.В., Макаров К.Ю., Кулешов В.М., Айдагулова С.В. Хронический эндометрит с нормальным и тонким эндометрием в динамике реабилитации пациенток репродуктивного возраста: Ультразвуковые и гистологические корреляции. *Проблемы репродукции.* 2017; 1: 29-36.
5. Maekawa R., Taketani T., Mihara Y., Sato S., Okada M., Tamura I., Jozaki K., Kajimura T., Asada H., Tamura H., Takasaki A., Sugino N. Thin endometrium transcriptome analysis reveals a potential mechanism of implantation failure. *Reprod. Med. Biol.* 2017; 16(2): 206–227. DOI:10.1002/rmb2.12030
6. Jones C.J., Inuwa I.M., Nardo L.G., Litta P., Fazleabas A.T. Eutopic endometrium from women with endometriosis shows altered ultrastructure and glycosylation compared to that from healthy controls – a pilot observational study. *Reprod. Sci.* 2009; 16: 559–572.
7. Шаклеин А.В., Кулешов В.М., Бгатова Н.П., Маринкин И.О. Морфологические критерии восстановления менструальной функции у пациенток с неразвивающейся беременностью. *Бюл. Экспер. Биол. Мед.* 2002; 134(11): 585-589.
8. Илизарова Н.А., Маринкин И.О., Агеева Т.А., Бгатова Н.П., Кулешов В.М., Айдагулова С.В. Ультраструктурные и гистохимические маркеры индукции секреторной активности эндометрия при привычном невынашивании беременности. *Бюл. Экспер. Биол. Мед.* 2009; 148(10): 468–472.
9. Илизарова Н.А., Айдагулова С.В., Маринкин И.О., Фаткуллин И.Ф. Холистичный подход в диагностике и терапии привычного выкидыша. *Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология.* 2014; 1(89). С. 60 - 63.
10. Маринкин И.О., Непомнящих Г.И., Кулешов В.М., Илизарова Н.А., Айдагулова С.В. Атрофия эндометрия как проявление синдрома регенераторно-пластической недостаточности при привычном невынашивании беременности. *Вестник РУДН «Медицина. Акушерство и гинекология».* 2012; 5: 223-229.
11. Маринкин И.О., Непомнящих Д.Л., Кулешов В.М., Илизарова Н.А., Семченко Т.О., Айдагулова С.В. Ультраструктурное исследование рецептивности эндометрия в условиях предгравидарной подготовки при привычном невынашивании беременности. *Бюллетень Сибирского отделения РАМН.* 2014; 34(2): 29 - 33.
12. Маринкин И.О., Кулешов В.М., Илизарова Н.А., Айдагулова С.В. Закрытое окно. Новая интерпретация снижения

- рецептивности эндометрия при привычном невынашивании беременности. Status Praesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак. 2014; 6: 74 - 80.
13. Lessey B.A., Kim J.J. Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis: It is affected, and let me show you why. *Fertil. Steril.* 2017; 108 (1), 19-27. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.031
 14. Cicinelli E., Trojano G., Mastromauro M., Vimercati A., Marinaccio M., Mitola P.C., Resta L., de Ziegler D. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: A possible etiopathogenetic link. *Fertil. Steril.* 2017; 108 (2): 289-295.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.016
 15. Khan K.N., Fujishita A., Hiraki K., Kitajima M., Nakashima M., Fushiki S., Kitawaki J. Bacterial contamination hypothesis: A new concept in endometriosis. *Review Reprod. Med. Biol.* 2018; 17 (2): 125-133 eCollection. DOI: 10.1002/rmb2.12083
 16. Noh E.J., Kim D.J., J.Y. Lee, Park J.H., Kim J.-S., Han J.W., Kim B.C., Kim C.J., Lee S.K. Ureaplasma urealyticum infection contributes to the development of pelvic endometriosis through toll-like receptor 2. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2373. eCollection. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02373.
 17. Маринкин И.О., Тимофеева Ю.С., Кулешов В.М., Волчек А.В., Макаров К.Ю., Омигов В.В., Айдагулова С.В. Особенности экспрессии синдекана-1 и гепараназы в эпителии эндометриоидных кист яичников третьей стадии // Акушерство и гинекология. 2018. № 11. С. 86-91.
 18. Bourlev V., Volkov N., Pavlovitch S., Lets N., Larsson A., Olovsson M. The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions. *Reproduction.* 2006; 132: 501–509.
 19. Hey-Cunningham A.J., Ng F.W., Busard M.P.H., Berbic M., Manconi F., Young L., Zevallos H.B.-V., Fraser I.S. Uterine lymphatic and blood micro-vessels in women with endometriosis through the menstrual cycle. *J. Endometriosis.* 2010; 2: 197–204.
 20. Girling J.E., Rogers P.A. Regulation of endometrial vascular remodelling: role of the vascular endothelial growth factor family and the angiopoietin-TIE signalling system. *Reproduction.* 2009; 138: 883–893.
 21. Khan K.N., Kitajima M., Hiraki K., Fujishita A., Sekine I., Ishimaru T., Masuzaki H. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Hum. Reprod.* 2010; 25: 642–653.
 22. Ebert A.D., Bartley J., David M. Aromatase inhibitors and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors in endometriosis: new questions – old answers? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005; 122: 144–150.
 23. Attar E., Bulun S.E. Aromatase inhibitors: The next generation of therapeutics for endometriosis? *Fertil. Steril.* 2006; 85: 1307–1318.
 24. Colette S., Lousse J.C., Defrere S., Curaba M., Heilier J.F., Van Langendonck A., Mestdagt M., Foidart J.M., Loumaye E., Donnez J. Absence of aromatase protein and mRNA expression in endometriosis. *Hum. Reprod.* 2009; 24: 2133–2141.
 25. Bulun S.E., Monsivais D., Kakinuma T. et al. Molecular biology of endometriosis: From aromatase to genomic abnormalities. *Semin. Reprod. Med.* 2015; 33: 220–224.
 26. Vercellini P., Vigano P., Somigliana E. et al. Endometriosis: Pathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014; 10: 261–275.
 27. Purohit A., Fusi L., Brosens J., Woo L.W.L., Potter B.V.L., Reed M.J. Inhibition of steroid sulphatase activity in endometriotic implants by 667 COUMATE: A potential new therapy. *Hum. Reprod.* 2008; 23: 290–297.
 28. Aghajanova L., Tatsumi K., Horcajadas J.A., Zamah A.M., Esteban F.J., Herndon C.N., Conti M., Giudice L.C. The protein kinase A pathway-regulated transcriptome of endometrial stromal fibroblasts reveals compromised differentiation and persistent proliferative potential in endometriosis. *Endocrinology.* 2010; 151: 1341–1355.
 29. Mansour G., Sharma R.K., Agarwal A., Falcone T. Endometriosis-induced alterations in mouse metaphase II oocyte microtubules and chromosomal alignment: A possible cause of infertility. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 1894–1899.
 30. Kao L.C., Germeyer A., Tulac S., Lobo S., Yang J.P., Taylor R.N., Osteen K., Lessey B.A., Giudice L.C. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology* 2003; 144: 2870–2881.
 31. Burney R.O., Talbi S., Hamilton A.E., Vo K.C., Nyegaard M., Nezhat C.R., Lessey B.A., Giudice L.C. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology.* 2007; 148: 3814–3826.
 32. Lessey B.A., Lebovic D.I., Taylor R.N. Eutopic endometrium in women with endometriosis: Ground zero for the study of implantation defects. *Semin. Reprod. Med.* 2013; 31 (2): 109-124. DOI: 10.1055/s-0032-1333476
 33. Tiberi F., Tropea A., Romani F., Apa R., Marana R., Lanzzone A. Prokineticin 1, homeobox A10, and progesterone receptor messenger ribonucleic acid expression in primary cultures of endometrial stromal cells isolated from endometrium of healthy women and from eutopic endometrium of women with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 2558–2563.
 34. Salker M., Teklenburg G., Molokhia M., Lavery S., Trew G., Aojanepong T. Natural selection of human embryos: Impaired decidualization of endometrium disables embryo-maternal interactions and causes recurrent pregnancy loss. *PLoS ONE.* 2010; 5(4): e10287.
 35. Szczepanska M., Wirstlein P., Luczak M., Jagodzinski P.P., Skrzypczak J. Reduced expression of HOXA10 in the midluteal endometrium from infertile women with minimal endometriosis. *Biomed. Pharmacother.* 2010; 64: 697–705.
 36. Fischer C.P., Kayisili U., Taylor H.S. HOXA10 expression is decreased in endometrium of women with adenomyosis. *Fertil.*

- Steril. 2010; 95: 1133–1136.
37. Ota H., Igarashi S., Sasaki M. et al. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum. Reprod.* 2001; 16: 561–566.
 38. Beliard A., Donnez J., Nisolle M., Foidart J.-M. Localization of laminin, fibronectin, E-cadherin, and integrins in endometrium and endometriosis. *Fertil. Steril.* 1997; 67: 266–272.
 39. Alfer J., Happel L., Dittrich R., Beckmann M.W., Hartmann A., Gaumann A., Buck V.U., Classen-Linke I. Insufficient angiogenesis: Cause of abnormally thin endometrium in subfertile patients? *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2017; 77 (7): 756–764. DOI: 10.1055/s-0043-111899.
 40. Matsuzaki S., Canis M., Darcha C. et al. HOXA-10 expression in the midsecretory endometrium of infertile patients with either endometriosis, uterine fibromas or unexplained infertility. *Hum. Reprod.* 2009; 24: 3180–3187.
 41. Miller P.B., Parnell B.A., Bushnell G. et al. Endometrial receptivity defects during IVF cycles with and without letrozole. *Hum Reprod.* 2012; 27: 881–888.
 42. Benagiano G., Brosens I. Adenomyosis and endometriosis have a common origin. *J. Obstet. Gynecol. India.* 2011; 61 (2): 146–152.
 43. Tokushige N., Markham R., Russell P., Fraser I.S. Effects of hormonal treatment on nerve fibers in endometrium and myometrium in women with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2008; 90: 1589–1598.
 44. Morotti M., Vincent K., Becker C.M. Mechanisms of pain in endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017; 209: 8–13. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.07.497.
 45. de Freitas Fonseca M., Aragao L.C., Sessa F.V., Dutra de Resende J.A. Jr, Crispi C.P. Interrelationships among endometriosis-related pain symptoms and their effects on health-related quality of life: a sectional observational study. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2018; 61(5): 605–614. DOI: 10.5468/ogs.2018.61.5.605
 46. Johnson N.P., Hummelshoj L., Adamson G.D., Keckstein J., Taylor H.S., Abrao M.S., Bush D., Kiesel L., Tamimi R., Sharpe-Timms K.L., Rombauts L., Giudice L.C. for the World Endometriosis Society Sao Paulo Consortium. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod.* 2017; 32(2): 315–324. DOI: 10.1093/humrep/dew293
 47. Тимофеева Ю.С., Волчек А.В., Кулешов В.М., Маринкин И.О., Айдагулова С.В. Анализ проявлений болевого синдрома при наружном генитальном эндометриозе I–III стадий. *Акушерство и гинекология.* 2019; 11: 129–35.
 48. de Ziegler D., Pirtea P., Galliano D. et al. Optimal uterine anatomy and physiology necessary for normal implantation and placentation. *Fertil. Steril.* 2016; 105: 844–854.

REFERENCES

1. Bulun S.E., Yilmaz B.D., Sison C., Miyazaki K., Bernardi L., Liu S., Kohlmeier A., Yin P., Milad M., Wei J.J. Endometriosis. *Endocr Rev.* 2019; 40(4): 1048–1079. DOI: 10.1210/er.2018-00242
2. Carvalho L., Podgaec S., Bellodi-Privato M., Falcone T., Abrao M.S. Role of eutopic endometrium in pelvic endometriosis. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2011; 18: 419–427.
3. Bromer J.G., Aldad T.S., Taylor H.S. Defining the proliferative phase defect. *Fertil. Steril.* 2009; 91: 698–704.
4. Marinkin I.O., Trunchenko N.V., Seryapina Yu.V., Nikitenko E.V., Makarov K.Yu., Kuleshov V.M., Aydagulova S.V. Hronicheskiy endometrit s normalnyim i tonkim endometriem v dinamike reabilitatsii patsientok reproduktivnogo vozrasta: Ultrazvukovyye i gistologicheskie korrelyatsii. *Problemy reproduktivnoy meditsiny.* 2017; 1: 29–36.
5. Maekawa R., Taketani T., Mihara Y., Sato S., Okada M., Tamura I., Jozaki K., Kajimura T., Asada H., Tamura H., Takasaki A., Sugino N. Thin endometrium transcriptome analysis reveals a potential mechanism of implantation failure. *Reprod. Med. Biol.* 2017; 16(2): 206–227. DOI:10.1002/rmb2.12030
6. Jones C.J., Inuwa I.M., Nardo L.G., Litta P., Fazleabas A.T. Eutopic endometrium from women with endometriosis shows altered ultrastructure and glycosylation compared to that from healthy controls – a pilot observational study. *Reprod. Sci.* 2009; 16: 559–572.
7. Shaklein A.V., Kuleshov V.M., Bgatova N.P., Marinkin I.O. Morfologicheskie kriterii vosstanovleniya menstrualnoy funktsii u patsientok u patsientok s nerazvivayuscheysya beremennostyu. *Byul. Eksper. Biol. Med.* 2002; 134(11): 585–589.
8. Ilizarova N.A., Marinkin I.O., Ageeva T.A., Bgatova N.P., Kuleshov V.M., Aydagulova S.V. Ultrastrukturnyye i gistohimicheskie markery induktivnoy sekretornoy aktivnosti endometriya pri privyichnom nevyinashivani beremennosti. *Byul. Eksper. Biol. Med.* 2009; 148(10): 468–472.
9. Ilizarova N.A., Aydagulova S.V., Marinkin I.O., Fatkullin I.F. Holistichnyiy podhod v diagnostike i terapii privyichnogo vyikidyisha. *Doktor.Ru. Ginekologiya. Endokrinologiya.* 2014; 1(89). S. 60 - 63.
10. Marinkin I.O., Nepomnyaschih G.I., Kuleshov V.M., Ilizarova N.A., Aydagulova S.V. Atrofiya endometriya kak proyavlenie sindroma regeneratorno-plasticheskoy nedostatochnosti pri privyichnom nevyinashivani beremennosti. *Vestnik RUDN «Meditsina. Akusherstvo i ginekologiya».* 2012; 5: 223–229.
11. Marinkin I.O., Nepomnyaschih D.L., Kuleshov V.M., Ilizarova N.A., Semchenko T.O., Aydagulova S.V. Ultrastrukturnoe issledovanie retseptivnosti endometriya v usloviyah predgravidarnoy podgotovki pri privyichnom nevyinashivani beremennosti. *Byulleten Sibirskogo otdeleniya RAMN.* 2014; 34(2): 29 - 33.

12. Marinkin I.O., Kuleshov V.M., Ilizarova N.A., Aydagulova S.V. Zakryitoe okno. Novaya interpretatsiya snizheniya retseptivnosti endometriya pri privyichnom nevyinashivanii beremennosti. Status Praesens. Ginekologiya. Akusherstvo. Besplodnyiy brak. 2014; 6: 74 - 80.
13. Lessey B.A., Kim J.J. Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis: It is affected, and let me show you why. *Fertil. Steril.* 2017; 108 (1), 19-27. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.031
14. Cicinelli E., Trojano G., Mastromauro M., Vimercati A., Marinaccio M., Mitola P.C., Resta L., de Ziegler D. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: A possible etiopathogenetic link. *Fertil. Steril.* 2017; 108 (2): 289-295.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.016
15. Khan K.N., Fujishita A., Hiraki K., Kitajima M., Nakashima M., Fushiki S., Kitawaki J. Bacterial contamination hypothesis: A new concept in endometriosis. *Review Reprod. Med. Biol.* 2018; 17 (2): 125-133 eCollection. DOI: 10.1002/rmb2.12083
16. Noh E.J., Kim D.J., J.Y. Lee, Park J.H., Kim J.-S., Han J.W., Kim B.C., Kim C.J., Lee S.K. Ureaplasma urealyticum infection contributes to the development of pelvic endometriosis through toll-like receptor 2. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2373. eCollection. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02373.
17. Marinkin I.O., Timofeeva Yu.S., Kuleshov V.M., Volchek A.V., Makarov K.Yu., Omigov V.V., Aydagulova S.V. Osobennosti ekspressii sindekana-1 i geparanazyi v epitelii endometrioidnykh kist yaichnikov tretey stadii // Akusherstvo i ginekologiya. 2018. # 11. S. 86-91.
18. Bourlev V., Volkov N., Pavlovitch S., Lets N., Larsson A., Olovsson M. The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions. *Reproduction.* 2006; 132: 501–509.
19. Hey-Cunningham A.J., Ng F.W., Busard M.P.H., Berbic M., Manconi F., Young L., Zevallos H.B.-V., Fraser I.S. Uterine lymphatic and blood micro-vessels in women with endometriosis through the menstrual cycle. *J. Endometriosis.* 2010; 2: 197–204.
20. Girling J.E., Rogers P.A. Regulation of endometrial vascular remodelling: role of the vascular endothelial growth factor family and the angiopoietin-TIE signalling system. *Reproduction.* 2009; 138: 883–893.
21. Khan K.N., Kitajima M., Hiraki K., Fujishita A., Sekine I., Ishimaru T., Masuzaki H. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Hum. Reprod.* 2010; 25: 642–653.
22. Ebert A.D., Bartley J., David M. Aromatase inhibitors and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors in endometriosis: new questions – old answers? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005; 122: 144–150.
23. Attar E., Bulun S.E. Aromatase inhibitors: The next generation of therapeutics for endometriosis? *Fertil. Steril.* 2006; 85: 1307–1318.
24. Colette S., Lousse J.C., Defrere S., Curaba M., Heilier J.F., Van Langendonck A., Mestdagt M., Foidart J.M., Loumaye E., Donnez J. Absence of aromatase protein and mRNA expression in endometriosis. *Hum. Reprod.* 2009; 24: 2133–2141.
25. Bulun S.E., Monsivais D., Kakinuma T. et al. Molecular biology of endometriosis: From aromatase to genomic abnormalities. *Semin. Reprod. Med.* 2015; 33: 220–224.
26. Vercellini P., Vigano P., Somigliana E. et al. Endometriosis: Pathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014; 10: 261–275.
27. Purohit A., Fusi L., Brosens J., Woo L.W.L., Potter B.V.L., Reed M.J. Inhibition of steroid sulphatase activity in endometriotic implants by 667 COUMATE: A potential new therapy. *Hum. Reprod.* 2008; 23: 290–297.
28. Aghajanova L., Tatsumi K., Horcajadas J.A., Zamah A.M., Esteban F.J., Herndon C.N., Conti M., Giudice L.C. The protein kinase A pathway-regulated transcriptome of endometrial stromal fibroblasts reveals compromised differentiation and persistent proliferative potential in endometriosis. *Endocrinology.* 2010; 151: 1341–1355.
29. Mansour G., Sharma R.K., Agarwal A., Falcone T. Endometriosis-induced alterations in mouse metaphase II oocyte microtubules and chromosomal alignment: A possible cause of infertility. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 1894–1899.
30. Kao L.C., Germeyer A., Tulac S., Lobo S., Yang J.P., Taylor R.N., Osteen K., Lessey B.A., Giudice L.C. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology* 2003; 144: 2870–2881.
31. Burney R.O., Talbi S., Hamilton A.E., Vo K.C., Nyegaard M., Nezhat C.R., Lessey B.A., Giudice L.C. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology.* 2007; 148: 3814–3826.
32. Lessey B.A., Lebovic D.I., Taylor R.N. Eutopic endometrium in women with endometriosis: Ground zero for the study of implantation defects. *Semin. Reprod. Med.* 2013; 31 (2): 109-124. DOI: 10.1055/s-0032-1333476
33. Tiberi F., Tropea A., Romani F., Apa R., Marana R., Lanzzone A. Prokineticin 1, homeobox A10, and progesterone receptor messenger ribonucleic acid expression in primary cultures of endometrial stromal cells isolated from endometrium of healthy women and from eutopic endometrium of women with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 2558–2563.
34. Salker M., Teklenburg G., Molokhia M., Lavery S., Trew G., Aojanpong T. Natural selection of human embryos: Impaired decidualization of endometrium disables embryo-maternal interactions and causes recurrent pregnancy loss. *PLoS ONE.* 2010; 5(4): e10287.
35. Szczepanska M., Wirstlein P., Luczak M., Jagodzinski P.P., Skrzypczak J. Reduced expression of HOXA10 in the midluteal endometrium from infertile women with minimal endometriosis. *Biomed. Pharmacother.* 2010; 64: 697–705.

36. Fischer C.P., Kayisili U., Taylor H.S. HOXA10 expression is decreased in endometrium of women with adenomyosis. *Fertil. Steril.* 2010; 95: 1133–1136.
37. Ota H., Igarashi S., Sasaki M. et al. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum. Reprod.* 2001; 16: 561–566.
38. Beliard A., Donnez J., Nisolle M., Foidart J.-M. Localization of laminin, fibronectin, E-cadherin, and integrins in endometrium and endometriosis. *Fertil. Steril.* 1997; 67: 266–272.
39. Alfer J., Happel L., Dittrich R., Beckmann M.W., Hartmann A., Gaumann A., Buck V.U., Classen-Linke I. Insufficient angiogenesis: Cause of abnormally thin endometrium in subfertile patients? *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2017; 77 (7): 756–764. DOI: 10.1055/s-0043-111899.
40. Matsuzaki S., Canis M., Darcha C. et al. HOXA-10 expression in the midsecretory endometrium of infertile patients with either endometriosis, uterine fibromas or unexplained infertility. *Hum. Reprod.* 2009; 24: 3180–3187.
41. Miller P.B., Parnell B.A., Bushnell G. et al. Endometrial receptivity defects during IVF cycles with and without letrozole. *Hum Reprod.* 2012; 27: 881–888.
42. Benagiano G., Brosens I. Adenomyosis and endometriosis have a common origin. *J. Obstet. Gynecol. India.* 2011; 61 (2): 146–152.
43. Tokushige N., Markham R., Russell P., Fraser I.S. Effects of hormonal treatment on nerve fibers in endometrium and myometrium in women with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2008; 90: 1589–1598.
44. Morotti M., Vincent K., Becker C.M. Mechanisms of pain in endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017; 209: 8–13. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.07.497.
45. de Freitas Fonseca M., Aragao L.C., Sessa F.V., Dutra de Resende J.A. Jr, Crispi C.P. Interrelationships among endometriosis-related pain symptoms and their effects on health-related quality of life: a sectional observational study. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2018; 61(5): 605–614. DOI: 10.5468/ogs.2018.61.5.605
46. Johnson N.P., Hummelshoj L., Adamson G.D., Keckstein J., Taylor H.S., Abrao M.S., Bush D., Kiesel L., Tamimi R., Sharpe-Timms K.L., Rombauts L., Giudice L.C. for the World Endometriosis Society Sao Paulo Consortium. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod.* 2017; 32(2): 315–324. DOI: 10.1093/humrep/dew293
47. Timofeeva Yu.S., Volchek A.V., Kuleshov V.M., Marinkin I.O., Aydagulova S.V. Analiz proyavleniy bolevoogo sindroma pri naruzhnom genitalnom endometriozе I–III stadiy. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2019; 11: 129–35.
48. de Ziegler D., Pirtea P., Galliano D. et al. Optimal uterine anatomy and physiology necessary for normal implantation and placentation. *Fertil. Steril.* 2016; 105: 844–854.

ТҮЙІНДЕМЕ

ГЕНИТАЛЬДЫ ЭНДОМЕТРИОЗ КЕЗІНДЕ ЭНДОМЕТРИЯНЫҢ РЕЦЕПТИВТІЛІГІН ТӨМЕНДЕТУ ФАКТОРЛАРЫ

И.О. Маринкин, С.В. Айдагулова, В.М. Кулешов, Ю.С. Тимофеева

Новосибирск мемлекеттік медицина университеті Ресей, Новосибир

Эндометриоз немесе эндометриоздық ауру, - эндометрия тінінің жатырдан тыс орналасуына байланысты созылмалы эстрогенге тәуелді гинекологиялық ауру, негізінен кіші жамбас пен аналық бездерде. Алайда репродуктивті медицина дамуының қазіргі кезеңінде эндометриоздың классикалық топографиялық анықтамасы осы аурудың патогенезін егжей-тегжейлі зерттеуге мүмкіндік беретін жасушалық және молекулалық биология жетістіктерінің көмегімен белгіленген жаңа маңызды сипаттамалармен кеңейтілуі тиіс. Бұдан басқа, эндометриоз және бедеулігі бар пациенттерді емдеуге жекелендірілген тәсілдерді енгізуге байланысты пубертат жасынан менопаузаға дейінгі пациенттерді бақылай отырып, предикторларды іздеуге және тәуекел топтарын қалыптастыруға көбірек көңіл бөлу қажет. Бұл шолуда эндометриозы бар емделушілерде эутопиялық эндометрияның рецептивтілігін төмендету факторлары мен маркерлеріне, сондай-ақ сыртқы генитальды эндометриозды диагностикалауға ықпал ететін ауырсыну синдромына назар аударатырып, әдебиеттер мен өз зерттеулерін келтіреміз.

Түйін сөздер: сыртқы генитальды эндометриоз, бедеулік, эндометрия, рецептивтілігі, ауырсыну синдромы

SUMMARY

FACTORS OF ENDOMETRIAL RECEPTIVITY DOWN-REGULATION IN GENITAL ENDOMETRIOSIS

I.O. Marinkin, S.V. Aidagulova, V.M. Kuleshov, Yu.S. Timofeeva

FSBEI HE NSMU HMR - Federal State Budget Educational Foundation of the High Education «Novosibirsk State Medical University» of the Health Ministry of Russia.
Russia, Novosibirsk

Endometriosis, or endometrioid disease, is a chronic estrogen-dependent gynecological disease caused by ectopic localization of endometrial tissue, mainly in the pelvis and ovaries. However, at the present stage of development of reproductive medicine, the classical topographic definition of endometriosis should be expanded with new significant characteristics established using the achievements of cell and molecular biology, which allowed a more detailed study of the pathogenesis of this disease. In addition, the introduction of personalized approaches to the treatment of patients with endometriosis and infertility, more attention should be paid to the search for disease predictors and the formation of risk groups with the observation of patients from puberty to menopause. In this review, we have analyzed the literature data and our own studies with an emphasis on factors and markers of decreased receptivity of eutopic endometrium in women with endometriosis, as well as pain, the manifestations of which can contribute to the exact diagnosis of external genital endometriosis.

Key words: *external genital endometriosis, infertility, endometrium, receptivity, pain*

Маринкин Игорь Олегович – Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии и ректор Новосибирского государственного медицинского университета (НГМУ).
+7(383)222-32-04, rectorngmu@yandex.ru

Айдагулова Светлана Владимировна – доктор биологических наук, профессор, зав. лабораторией клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции ЦНИЛ НГМУ.
+7-913-909-22-51, s.aydagulova@gmail.com

Кулешов Виталий Михайлович – Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии НГМУ.
+7(383)341-04-36, kuleshov_vm@mail.ru

Тимофеева Юлия Сергеевна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии НГМУ.
+7-906-194-77-55, julie_srg@mail.ru