

УДК 618.177+618.39]-06: 618.145-007.415-07

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD106001>

Значение метаболических нарушений при бесплодии и невынашивании беременности у пациенток с наружным генитальным эндометриозом

Н.В. Ермолова, М.А. Левкович, Ю.А. Петров, В.В. Авруцкая, И.И. Крукиер, А.В. Савченко

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Обоснование. Несмотря на многочисленные исследования все еще не уточнены причинно-следственные связи эндометриоза, ассоциированного с ним бесплодия и невынашивания беременности.

Цель исследования — на основании изучения содержания инсулиноподобного фактора роста 1, матричной металлопротеиназы 9 и активина А в сыворотке крови и перитонеальной жидкости у пациенток репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом обсудить значение этих показателей в клинических аспектах бесплодия и невынашивания беременности.

Материалы и методы. В общую группу сравнения вошли 63 пациентки с эндометриозом. I группу составили больные наружным генитальным эндометриозом I–II стадий — 25 человек, II группу — 38 больных с III–IV стадиями этого заболевания, контрольную (III) группу — 25 женщин без наружного генитального эндометриоза. Заболевание классифицировано по данным Американского общества репродуктивной медицины 1996 г. при лапароскопии.

Результаты. При наружном генитальном эндометриозе превалирует первичное бесплодие (в 40,8 % случаев), тогда как вторичное бесплодие отмечено в 21,2 % случаев. При I–II стадиях заболевания частота первичного бесплодия составляет 68,0 % против 39,5 % при III–IV стадиях процесса. Частота вторичного бесплодия на разных стадиях заболевания составила 28,0 и 23,0 % соответственно. При минимальных формах наружного генитального эндометриоза отмечены неразвивающиеся беременности (12,0 %) и самопроизвольные выкидыши (4,0 %). При тяжелых формах заболевания эти нозологии встречались в равных долях (по 5,2 %).

В группе пациенток с наружным генитальным эндометриозом отмечены разнонаправленные изменения содержания активина А в сыворотке крови и перитонеальной жидкости, а также снижение по сравнению с контрольным значением содержания матричной металлопротеиназы 9 на 27 % в перитонеальной жидкости и повышение на 36 % содержания инсулиноподобного фактора роста 1 в сыворотке крови. При минимальных стадиях наружного генитального эндометриоза тенденции изменения показателей сохранялись по сравнению с данными в общей группе. Обращает на себя внимание соответствие содержания матричной металлопротеиназы 9 у пациенток I группы контрольным значениям как в сыворотке крови, так и в перитонеальной жидкости. При выраженных формах наружного генитального эндометриоза (III–IV стадиях) обнаружены более значимые по сравнению с показателями в контрольной и общей группах изменения: снижение содержания инсулиноподобного фактора роста 1 в перитонеальной жидкости на 56 %, снижение содержания активина А в сыворотке крови на 19 % и повышение его содержания в перитонеальной жидкости на 27 %, а также снижение уровня матричной металлопротеиназы 9 в перитонеальной жидкости на 4 %.

Выводы. Модификации изученных соединений активина А, МПП-9 и ИПФР-1 ассоциированы с бесплодием и невынашиванием беременности у пациенток с эндометриозом.

Ключевые слова: эндометриозные гетеротопии; инсулиноподобный фактор роста 1; матричная металлопротеиназа 9; активин А; ангиогенез; бесплодие; невынашивание беременности.

Как цитировать:

Ермолова Н.В., Левкович М.А., Петров Ю.А., Авруцкая В.В., Крукиер И.И., Савченко А.В. Значение метаболических нарушений при бесплодии и невынашивании беременности у пациенток с наружным генитальным эндометриозом // Журнал акушерства и женских болезней. 2022. Т. 71. № 4. С. 21–31. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD106001>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD106001>

Significance of metabolomic disorders in infertility and miscarriage in patients with endometriosis

Natalya V. Ermolova, Marina A. Levkovich, Yury A. Petrov, Valeria V. Avrutskaya, Irina I. Krukier, Anastasia V. Savchenko

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

BACKGROUND: Despite numerous studies, the causal relationships of endometriosis, associated infertility and miscarriage have not yet been clarified.

AIM: This article discusses the significance of insulin-like growth factor 1, matrix metalloproteinase 9 and activin A levels in the blood serum and peritoneal fluid of patients of reproductive age with endometriosis in the clinical aspects of infertility and miscarriage and as per stages of the disease.

MATERIALS AND METHODS: The overall group consisted of patients with endometriosis (group I: stages I–II, $n = 25$; group II: stages III–IV, $n = 38$). The control group comprised patients without the disease (group III: $n = 25$). The stage of endometriosis was classified during laparoscopy in accordance with revised American Society for Reproductive Medicine classification (1996).

RESULTS: In endometriosis, primary infertility predominated (up to 40.8% of cases), while secondary infertility occurred in 21.2% of cases. Primary infertility accounted for 68.0% of cases in stages I–II versus 39.5% of cases in stages III–IV. Secondary infertility accounted for 28.0% versus 23.0% of cases, respectively. In minimal stages of the disease, non-developing pregnancies (12.0%) and spontaneous miscarriages (4.0%) occurred in 16.0% of cases. In severe stages, these nosologies occurred in an equal percentage of cases (5.2%).

The group of patients with endometriosis showed multidirectional changes in activin A levels in the blood serum and peritoneal fluid, a decrease in matrix metalloproteinase 9 level by 27% in the peritoneal fluid and an increase in insulin-like growth factor 1 level by 36% in the blood serum. In minimal stages of endometriosis, the tendencies of changes in the parameters remained intact as compared to the overall group, the correspondence of matrix metalloproteinase 9 levels to the control values in the blood serum and peritoneal fluid being noteworthy. Stages III–IV of the disease implied more significant changes as compared to the control or the overall group of patients. We found a decrease in insulin-like growth factor 1 level by 56% in the peritoneal fluid, a decrease in activin A level by 19% in the blood serum with an increase in the parameter by 27% in the peritoneal fluid, and a decrease in matrix metalloproteinase 9 level by 4% in the peritoneal fluid.

CONCLUSIONS: Modifications of the studied compounds activin A, MPP-9 and IPFR-1 are associated with infertility and miscarriage in patients with endometriosis.

Keywords: endometrioid heterotopias; insulin-like growth factor 1; matrix metalloproteinase 9; activin A; angiogenesis; infertility; miscarriage.

To cite this article:

Ermolova NV, Levkovich MA, Petrov YuA, Avrutskaya VV, Krukier II, Savchenko AV. Significance of metabolomic disorders in infertility and miscarriage in patients with endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2022;71(4):21–31. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD106001>

ОБОСНОВАНИЕ

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) является распространенным хроническим воспалительным генетически детерминированным эпигенетическим гинекологическим заболеванием, выраженным разрастанием вне полости матки ткани, по функциональным и морфологическим свойствам подобной эндометрию [1, 2]. В популяции это заболевание встречается у 6–10 % женщин и у 15–70 % женщин репродуктивного возраста с бесплодием [3, 4]. Установлено, что 30–40 % больных НГЭ страдают бесплодием, а у 6–25 % женщин с бесплодием выявляют НГЭ [5]. Исследования последних лет показали, что уровень самопроизвольных выкидышей выше у женщин с НГЭ (причем с более легкими формами заболевания) из-за значительного воспаления, приводящего к нарушению фолликулогенеза, процессов оплодотворения и/или имплантации [6].

От 30 до 50 % женщин с этим заболеванием не могут выносить ребенка даже при способности к зачатию [7]. В одном из отечественных исследований установлено, что каждая четвертая (23,4 %) женщина с НГЭ страдает привычным невынашиванием, у большинства из них (97,2 %) гестация прерывается в I триместре, и именно прерывание беременности чаще всего бывает следствием НГЭ у восьми из десяти (79 %) пациенток, потерявших гестацию [8].

Напротив, исследование частоты невынашивания беременности на сроке до 12 нед. у пациенток с НГЭ, забеременевших в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпорального оплодотворения), не показало значимых отличий с показателем в контрольной группе (15 и 19 % соответственно). Риск невынашивания беременности не был выше ни в одной из подгрупп, выделенных по типу цикла переноса (свежего или крио-цикла), по количеству перенесенных эмбрионов, а также по наличию эндометриозных кист и хирургического лечения НГЭ в анамнезе [9].

Несмотря на многочисленные исследования все еще не уточнены причинно-следственные связи НГЭ, бесплодия и невынашивания беременности. Сегодня НГЭ считают хроническим воспалительным заболеванием [10]. Новые данные свидетельствуют в пользу гипотезы о том, что у женщин с НГЭ изменен ответ на прогестерон, то есть именно резистентность к прогестерону лежит в основе некоторых случаев репродуктивных неудач при этой патологии [11]. Ранее показано, что инсулиноподобный фактор роста 1 (ИПФР-1) является медиатором активности эстрогенов [12, 13] и влияет на значительно возрастающий зависимый от фолликулостимулирующего гормона синтез 17 β -эстрадиола гранулезными клетками яичников. ИПФР-1 принимает участие в процессах ангиогенеза [10]. Особенно значимое увеличение продукции этого фактора роста у пациенток с НГЭ индуцировано высоким уровнем эпидермального фактора роста [14]. Обнаруженное ранее нарушение взаимосвязи внутриклеточной регуляции

процессов пролиферации при ангиогенезе с участием ИПФР-1 и эпидермального фактора роста (индекс корреляции $r = 0,77$) может быть результатом измененного в печени синтеза *de novo* ИПФР-1, где этот процесс контролируется гормоном роста [14]. Высокий уровень ИПФР-1 ингибирует апоптоз в результате усиления синтеза ДНК и, напротив, активирует пролиферацию из-за контролирующего действия на одну из фаз клеточного цикла, а именно S-фазу — период образования ДНК [15].

При развитии НГЭ движение клеток сопровождается протеолизом внеклеточного матрикса с помощью матрикс-деградирующих протеиназ [16]. Матриксные металлопротеиназы (ММП) — семейство внеклеточных протеиназ. Аномальные ММП являются медиаторами имплантации эндометрия [16]. Модифицирующая роль различных цитокинов и ростовых факторов с ангиогенной активностью заключается в изменении экспрессии этих протеиназ. Две протеиназные системы (плазминогенная и металлопротеиназная) участвуют в пролиферации и миграции клеток в ремоделировании матрикса, что может иметь несомненное значение в развитии НГЭ, хотя это положение необходимо доказать [16, 17]. Эстрогены участвуют в регуляции специфических матриксных металлопротеиназ семейства ММП-9 [18], индуцируя их. Воздействие ММП значимо разрушает внеклеточное вещество стенки артерий как при формировании гетеротопий, так и при развитии беременности [8].

Следует отметить, что ММП вовлечены в два наиболее важных звена патогенеза НГЭ. Во-первых, сами ферменты, разрушая белки соединительно-тканного матрикса, обеспечивают инвазию гетеротопий в подлежащие ткани, обуславливая распространенность и клинические проявления заболевания [19]. Вторым, не менее важным звеном, является индукция и участие ММП в неоангиогенезе [20]. Этот механизм обеспечивает возможность роста и автономность эндометриозных гетеротопий.

Существуют работы о новом модуляторе иммунных реакций — активине А, синтезируемом в фолликулах и входящим в суперсемейство трансформирующего фактора роста в качестве плюрипотентного фактора роста [21]. С одной стороны, активин А ингибирует активность интерлейкинов-1 и -6, являясь антагонистом их провоспалительных функций. С другой стороны, активин А может повышать экспрессию интерлейкинов-6 и -8, что подчеркивает дихотомию между про- и противовоспалительными свойствами этих цитокинов. Активин А способен индуцировать гибель клеток по механизму апоптоза [22]. Синтез активина А обнаружен в Т-клетках CD4⁺CD25⁻. По мнению К. Ogawa и соавт. (2006), активин А может быть новым цитокином типа Th2, приводящим к дифференцировке макрофагов в направлении противовоспалительного фенотипа [23]. Активин А угнетает спонтанное и индуцированное лютеинизирующим гормоном и хорионическим гонадотропином человека повышение выделения прогестерона фолликулами человека, что указывает на его роль

в предотвращении преждевременной лютеинизации [24]. Таким образом, патофизиология НГЭ является сложным процессом с участием многих цитокинов и провоспалительных медиаторов [2, 25].

Цель исследования — определить значения содержания ИПФР-1, ММП-9 и активина А у пациенток репродуктивного возраста в патогенезе эндометриоз-ассоциированных бесплодия и невынашивания беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст, регулярный менструальный цикл, нормальный индекс массы тела, гистологическое подтверждение наличия НГЭ (по данным лапароскопии и гистероскопии), бесплодие первичное или вторичное, невынашивание беременности в анамнезе.

Критерии исключения: любая гинекологическая патология малого таза кроме НГЭ, использование гормональной терапии или противовоспалительного лечения за 1 мес. до исследования, ранее перенесенный острый воспалительный процесс органов малого таза, использование гормональных контрацептивов.

НГЭ классифицирован согласно данным Американского общества репродуктивной медицины при лапароскопии. Протокол исследования рассмотрен и одобрен этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета.

В исследование вошли 63 пациентки с НГЭ и 25 женщин без него. I группу составили больные НГЭ I–II стадий — 25 человек, II группу — 38 больных НГЭ III–IV стадий, III (контрольную) группу — 25 женщин без НГЭ. Образцы сыворотки крови получены до анестезии, а образцы перитонеальной жидкости — при эндоскопическом обследовании пациенток.

Статистическая обработка данных осуществлена с помощью лицензионного пакета программ Statistica 5.1 (StatSoft). Достоверность различий между сравниваемыми показателями определяли по критерию Манна – Уитни для непараметрических распределений. Результаты оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первичное бесплодие выявлено у 40,8 % (32/63) больных НГЭ. При I–II стадиях заболевания оно диагностировано в 68 % (17/25) случаев, что в 1,2 раза больше, чем при III–IV стадиях — в 39,5 % (15/38). Вторичное бесплодие обнаружено у 21,2 % (16/63) пациенток с НГЭ, при этом в I группе больных — у 28 % (7/25), во II группе — у 23,6 % (9/38) пациенток. В контрольной группе первичное бесплодие выявлено у 52 % (13/25) пациенток, а вторичное — у 28 % (7/25).

У 20 % (5/25) пациенток I группы отмечена одна беременность, у 12 % (3/25) — более одной беременности, при этом у 21 % (8/38) женщин II группы была одна беременность, а более одной — у 15,78 % (6/38). В III группе более одной беременности было у 16 % (4/25) женщин.

По данным анамнеза, роды в срок через естественные родовые пути отмечены у 8 % (2/25) пациенток I группы, что статистически значимо ниже показателей во II группе ($p < 0,04$), где роды состоялись в 28,9 % (11/38) случаев, при этом через естественные родовые пути — у 90,9 % пациенток. В III группе ($p < 0,02$) роды состоялись у 16 % (4/25) женщин, а оперативные — у одной пациентки. Роды путем кесарева сечения выполнены во II группе у 9,1 % (1/38) пациенток и у 12 % (3/25) женщин контрольной группы. Медицинские аборт в анамнезе были у 16 % (4/25) пациенток I и 5,2 % (2/38) женщин II группы, а в III группе — отмечены у 12,0 % (3/25) женщин. При оценке репродуктивной функции пациенток с выраженными формами НГЭ выявлено, что у 78,5 % (11/38) женщин были беременности, большая часть которых закончилась родами, в возрасте до 25 лет.

Количество неразвивающихся беременностей у пациенток I и II групп составило 12 % (3/25) и 5,2 % (2/38) соответственно, тогда как в III группе они отсутствовали. У пациенток с НГЭ I–II стадий частота самопроизвольных абортов составила 4 % (1/25) случаев, при III–IV стадиях заболевания — 5,2 % (2/38), и в III группе они не выявлены.

Содержание ИПФР-1 в сыворотке крови у женщин с НГЭ статистически значимо выше на 36 % ($p < 0,003$)

Таблица 1. Содержание инсулиноподобного фактора роста 1, матричной металлопротеиназы 9 и активина А в сыворотке крови у больных наружным генитальным эндометриозом и пациенток контрольной группы

Table 1. Insulin-like growth factor 1, matrix metalloproteinase 9 and activin A blood serum levels in patients with endometriosis and in patients of the control group

Показатель	С наружным генитальным эндометриозом	Без наружного генитального эндометриоза	Статистическая значимость
Содержание инсулиноподобного фактора роста 1, нг/мл	184,75 (150,80–210,50)	135,60 (130,50–186,80)	$p = 0,003$
Содержание матричной металлопротеиназы 9, нг/мл	363,25 (345,0–400,2)	366,50 (350,90–389,20)	$p = 0,078$
Содержание активина А, пг/мл	5,31 (3,24–6,24)	6,78 (3,25–11,86)	$p = 0,03$

Примечание. Результаты представлены как медиана и межквартильный интервал.

Таблица 2. Содержание инсулиноподобного фактора роста 1, матричной металлопротеиназы 9 и активина А в перитонеальной жидкости у больных наружным генитальным эндометриозом и пациенток контрольной группы

Table 2. Insulin-like growth factor 1, matrix metalloproteinase 9 and activin A peritoneal fluid levels in patients with endometriosis and in patients of the control group

Показатель	С наружным генитальным эндометриозом	Без наружного генитального эндометриоза	Статистическая значимость
Содержание инсулиноподобного фактора роста 1, нг/мл	115,6 (86,9–131,4)	112,6 (101,8–123,2)	$p = 0,87$
Содержание матричной металлопротеиназы 9, нг/мл	0,122 (0,086–0,264)	0,167 (0,138–0,284)	$p = 0,03$
Содержание активина А, пг/мл	1,12 (0,78–2,5)	0,89 (0,55–1,69)	$p = 0,05$

Примечание. Результаты представлены как медиана и межквартильный интервал.

Таблица 3. Содержание инсулиноподобного фактора роста 1, матричной металлопротеиназы 9 и активина А в сыворотке крови у больных наружным генитальным эндометриозом I–II стадий и пациенток контрольной группы

Table 3. Insulin-like growth factor 1, matrix metalloproteinase 9 and activin A blood serum levels in patients with stages I–II endometriosis and in patients of the control group

Показатель	С наружным генитальным эндометриозом I–II стадий	Без наружного генитального эндометриоза	Статистическая значимость
Содержание инсулиноподобного фактора роста 1, нг/мл	186,85 (132,6–246,3)	135,60 (130,50–186,80)	$p = 0,002$
Содержание матричной металлопротеиназы 9, нг/мл	363,25 (188,4–405,8)	366,50 (350,90–389,20)	$p = 0,663$
Содержание активина А, пг/мл	5,3 (2,34–7,48)	6,78 (3,25–11,86)	$p = 0,01$

Примечание. Результаты представлены как медиана и межквартильный интервал.

Таблица 4. Содержание инсулиноподобного фактора роста 1, матричной металлопротеиназы 9 и активина А в перитонеальной жидкости у больных наружным генитальным эндометриозом I–II стадий и пациенток контрольной группы

Table 4. Insulin-like growth factor 1, matrix metalloproteinase 9 and activin A peritoneal fluid levels in patients with stages I–II endometriosis and in patients of the control group

Показатель	С наружным генитальным эндометриозом I–II стадий	Без наружного генитального эндометриоза	Статистическая значимость
Содержание инсулиноподобного фактора роста 1, нг/мл	104,80 (83,90–130,20)	112,6 (101,8–123,2)	$p = 0,03$
Содержание матричной металлопротеиназы 9, нг/мл	0,159 (0,102–0,781)	0,167 (0,138–0,284)	$p = 0,891$
Содержание активина А, пг/мл	1,05 (0,86–1,68)	0,89 (0,55–1,89)	$p = 0,01$

Примечание. Результаты представлены как медиана и межквартильный интервал.

по сравнению с показателем в контрольной группе. В перитонеальной жидкости статистически значимых отличий этого фактора роста по сравнению с данными контрольной группы не обнаружено.

Изменение содержания ММП-9 выявлено только в перитонеальной жидкости и оказалось сниженным у больных НГЭ по сравнению с показателем в контрольной группе на 27 % ($p < 0,03$). При этом содержание активина А в сыворотке крови пациенток с НГЭ так же было снижено на 22 % ($p < 0,03$), а в перитонеальной жидкости статистически значимо повышено в 1,3 раза ($p < 0,05$) (табл. 1, 2).

В сыворотке крови женщин с НГЭ I–II стадий по сравнению с данными контрольной группы следует

отметить статистически значимое повышение содержания ИПФР-1 на 38 % ($p < 0,002$) и снижение содержания активина А на 22 % ($p < 0,01$).

В тоже время уровень ИПФР-1 в перитонеальной жидкости у пациенток I группы статистически значимо ниже на 7 % ($p < 0,03$), а уровень активина А на 18 % выше ($p < 0,01$), чем у пациенток контрольной группы. Концентрации ММП-9 у больных НГЭ не отличались от контрольных величин (табл. 3, 4).

Содержание ИПФР-1 в сыворотке крови пациенток с НГЭ III–IV стадий оказалось повышенным на 39 % по сравнению с показателем в контрольной группе ($p < 0,05$), тогда как в перитонеальной жидкости больных НГЭ обнаружено статистически значимое снижение данного показателя на 56 % ($p < 0,012$).

Таблица 5. Содержание инсулиноподобного фактора роста 1, матричной металлопротеиназы 9 и активина А в сыворотке крови у больных наружным генитальным эндометриозом III–IV стадий и пациенток контрольной группы

Table 5. Insulin-like growth factor 1, matrix metalloproteinase 9 and activin A blood serum levels in patients with stages III–IV endometriosis and in patients of the control group

Показатель	С наружным генитальным эндометриозом III–IV стадий	Без наружного генитального эндометриоза	Статистическая значимость
Содержание инсулиноподобного фактора роста 1, нг/мл	188,95 (148,30–210,60)	135,60 (130,50–186,80)	$p = 0,05$
Содержание матричной металлопротеиназы 9, нг/мл	386,00 (350,50–412,20)	366,50 (350,90–389,20)	$p = 0,500$
Содержание активина А, пг/мл	5,51 (4,28–7,88)	6,78 (3,25–11,86)	$p = 0,05$

Примечание. Результаты представлены как медиана и межквартильный интервал.

Таблица 6. Содержание инсулиноподобного фактора роста 1, матричной металлопротеиназы 9 и активина А в перитонеальной жидкости у больных наружным генитальным эндометриозом III–IV стадий и пациенток контрольной группы

Table 6. Insulin-like growth factor 1, matrix metalloproteinase 9 and activin A peritoneal fluid levels in patients with stages III–IV endometriosis and in patients of the control group

Показатель	С наружным генитальным эндометриозом III–IV стадий	Без наружного генитального эндометриоза	Статистическая значимость
Содержание инсулиноподобного фактора роста 1, нг/мл	15,70 (10,50–22,50)	28,2 (8,60–52,5)	$p = 0,012$
Содержание матричной металлопротеиназы 9, нг/мл	528,00 (460,0–1053,0)	547,5 (461,25–567)	$p = 0,05$
Содержание активина А, пг/мл	1,13 (0,70–2,73)	0,89 (0,55–1,89)	$p = 0,01$

Примечание. Результаты представлены как медиана и межквартильный интервал.

Только в перитонеальной жидкости у пациенток II группы по сравнению с данными контрольной группы обнаружено статистически значимое снижение содержания ММП-9 на 4 % ($p < 0,05$). Разнонаправленные изменения определены и для уровня активина А. По сравнению с контрольными показателями его содержание в сыворотке крови пациенток с НГЭ было ниже на 19 % ($p < 0,01$), а в перитонеальной жидкости — достоверно выше на 27 % ($p < 0,01$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что решающее значение в прогрессировании заболевания имеют изменения, происходящие в перитонеальной полости на местном уровне.

ОБСУЖДЕНИЕ

НГЭ — причина безуспешных попыток реализовать программу материнства годами и десятилетиями у 25–50 % пациенток с бесплодием. Если у здоровых женщин репродуктивного возраста месячный уровень фертильности составляет 15–20 %, то НГЭ снижает его до 2–10 % [26]. Однако не все однозначно в вопросе влияния НГЭ на бесплодие и беременность. Бразильский мета-анализ 2014 г., включивший 78 исследований, при сравнении показателей 20 167 пациенток с различными стадиями НГЭ и 121 931 женщины с другими причинами бесплодия не показал отличий по частоте зачатий, невынашивания и живорождений [27].

Известно, что при НГЭ макрофаги изменяют свой ответ на локальные сигналы и производят в чрезмерном количестве ИПФР-1. Повышенное содержание ИПФР-1 в перитонеальной жидкости у женщин с НГЭ коррелирует с увеличением интенсивности боли [28]. Кроме того, повышенная активность ИПФР-1 *in vitro* связана со снижением процесса апоптоза, что является фактором выживания клеток эндометрия в перитонеальной полости.

Выявленное в настоящем исследовании повышение содержания ИПФР-1 в сыворотке крови пациенток с НГЭ в целом и на различных стадиях заболевания в отдельности (на системном уровне) по сравнению с показателями контрольной группы на 36, 38 и 39 % соответственно может служить одним из факторов усиления ангиогенеза, и, следовательно, пролиферации. В перитонеальной жидкости обнаружено снижение содержания ИПФР-1 при НГЭ I–II стадий на 7 %, а при НГЭ III–IV стадий — на 56 %. Снижение синтеза ИПФР-1 предполагает, что клетки эндометрия подвержены процессам потери регуляции роста с увеличением репликации клеток и уменьшением аутокринного/паракринного контроля дифференцировки, приводящим к возникновению их агрессивных свойств [29].

Активин А продуцируют как здоровым, так и эктопическим и эутопическим эндометрием при НГЭ [30]. В физиологических условиях активин А способствует процессу децидуализации эндометрия при подготовке к имплантации плодного яйца, что определяет его

значение в вынашивании беременности. В эндометрии пациенток с НГЭ отмечена aberrантная экспрессия активина А. Доказано, что он стимулирует ароматазу через путь ALK4 – SMAD (активин-рецептороподобная киназа 4 – белок семейства ТФРБ) в зутопических стромальных клетках эндометрия [31].

Обнаружено снижение содержания активина А в сыворотке крови в общей группе, а также при НГЭ I–II и III–IV стадий по сравнению с данными контрольной группы на 22, 22 и 19 % соответственно, что, по-видимому, обуславливает наличие неполноценного эндометрия, и, как следствие, отсутствие беременности у пациенток с НГЭ. При III–IV стадиях НГЭ на системном уровне выявлена аналогичная ситуация. Причем выраженность этих метаболических изменений сопоставима с показателями женщин с НГЭ I–II стадий. Последнее свидетельствует о том, что бесплодие у пациенток с НГЭ III–IV стадией развивается по тому же механизму, что и у пациенток с минимальными стадиями НГЭ. Ранее показано, что при НГЭ экспрессия активина А повышена в перитонеальной жидкости, что совпадает с полученными в настоящем исследовании данными. При НГЭ по сравнению с показателями контрольной группы содержание активина А повышено в 1,3 раза, при I–II стадиях НГЭ на 18 %, а при III–IV — на 27 %, что способствует выживанию и развитию гетеротопий на местном уровне.

Поскольку активин А вовлечен в большое количество биологических процессов, включая тканевой морфогенез, можно считать, что при попадании зутопического эндометрия в брюшную полость и его фиксации на внеклеточном матриксе его высокий уровень обеспечивает прогрессирование НГЭ [32]. В настоящее время определена фундаментальная роль воспалительного ответа при уклонении от иммунологического клиренса, модификации пролиферации, прикрепления и инвазии эндометрия, а также ангиогенеза [33].

Высокая тканевая специфичность ММП–протеолитических ферментов, участвующих в морфологических и функциональных процессах женской репродуктивной системы [34], зависит от типа белкового субстрата и клеточного состава ткани, в которой эти ферменты синтезируются, секретируются и инактивируются. Только при глубокой структурной патологии происходит нарушение баланса между процессами образования и деградации ММП, а также появление новых несвойственных матриксных протеолитических белков. Дисбаланс в тканевом наборе и биохимическая активность обуславливают развитие НГЭ, аденокарциномы эндометрия и миомы матки [35]. Активность ММП особенно важна на ранних стадиях развития НГЭ. Любые изменения в равновесии между активностью ММП и их тканевыми ингибиторами могут быть потенциально опасными и способствовать развитию НГЭ [36].

Настоящее исследование показало, что в сыворотке крови как в общей группе НГЭ, так и при различных

стадиях заболевания отсутствовали достоверные изменения в содержании ММП–9, тогда как в перитонеальной жидкости определено статистически значимое снижение содержания ММП–9 в общей группе НГЭ на 27 % ($p < 0,03$) и на 4 % ($p < 0,05$) при III–IV стадиях по сравнению с результатами в контрольной группе. Полученные соответствующие контрольным данным показатели ММП–9 у обследованных пациенток при минимальном НГЭ (I–II стадии) как в сыворотке крови, так и в перитонеальной жидкости не влияют на модификацию стенки артерий, тем самым сохраняя повышенный ангиогенез. Ранее группа авторов на основании ROC-анализа (площадь под ROC-кривой 4,878; 95 % доверительный интервал 0,792–0,964; $p < 0,001$) показала, что ММП–9 можно рассматривать как перспективный прогностический маркер распространенного НГЭ [37]. Другое исследование, опубликованное А. Nanda и соавт. (2020), также показало повышение уровня ММП–9 в сыворотке крови у женщин с НГЭ [38]. По-видимому, полученные в настоящем исследовании результаты, отличные от данных, приведенных в вышеуказанных исследованиях, можно объяснить тем, что в рассматриваемой выборке пациенток были женщины с эндоскопически и гистологически подтвержденным НГЭ, а контрольную группу составили пациентки без НГЭ, тогда как в приведенных исследованиях не учтены фенотипические формы НГЭ, а женщины контрольных групп имели различные гинекологические заболевания (гидросальпинксы, лейомиомы матки, кисты яичников и т. д.). В статье А. Nanda (2020) отмечено, что исследование выполнено на малой выборке пациенток, что обуславливает необходимость дальнейших исследований роли ММП–9 при НГЭ. Таким образом, полученные здесь результаты не противоречат данным приведенных исследований, особенно в части диагностики тяжелых форм НГЭ.

Анамнестические данные о репродуктивной функции указывают на наличие самопроизвольных абортов при I–II стадиях НГЭ в 4 % случаев, при III–IV стадиях — в 5,2 %, а неразвивающихся беременностей в 12 и 5,2 % случаев соответственно. Выявлено 68 % случаев первичного и 28 % вторичного бесплодия у пациенток с минимальными проявлениями НГЭ и 39,5 и 23,6 % соответственно — при тяжелых формах заболевания. Модификации изученных биологически активных веществ лежат в основе бесплодия и невынашивания беременности при НГЭ.

Представляется логичной следующая концепция развития НГЭ. Клетки эндометрия попадают в брюшную полость и фиксируются на внеклеточном матриксе за счет молекул адгезии и экспрессии интегринов. Затем следует инвазия в ткань под действием матриксных металлопротеиназ с последующей пролиферацией клеток и образованием эндометриоидных гетеротопий, вызванных факторами роста и влиянием стероидных гормонов. Из-за усиления неоангиогенеза, резистентности

к апоптозу и индукции местной иммуносупрессии эктопический очаг развивается. На заключительном этапе активируются механизмы репарации, способные привести к фиброзу, образованию рубцов и формированию спаек. В ответ на рост клеток эктопической локализации активируются сопутствующие воспалительные (хемотаксис нейтрофилов, активация комплемента) и иммунные (активация Т-клеток, секреции цитокинов и хемокинов) механизмы [39].

При различных стадиях формирования НГЭ регуляторный контроль клеточного метаболизма переключается с одних факторов роста на другие, и возникают компенсаторные реакции внутри- и межклеточной регуляции метаболических процессов. Развитию эндометриоз-ассоциированного бесплодия и невынашивания беременности способствуют повышенные адгезивная и инвазивная способности клеток эндометрия, а также усиленный ангиогенез. Эти факторы участвуют в формировании эндометриодных гетеротопий и приводят к развитию спаечного процесса в брюшной полости [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование позволяет считать важной роль изменений продукции активина А, ММП-9, ИПФР-1 при НГЭ и ассоциированных с ним бесплодия и невынашивании беременности. Следовательно, дальнейшие разработки должны быть направлены на поиск путей восстановления продукции данных метаболитов при НГЭ. Перспективным направлением, возможно, будет продолжение анализа изученных показателей у пациенток с избытком массы тела при НГЭ различных стадий. Вызывает интерес исследование минимальных стадий НГЭ, проявляющих наибольшую биохимическую активность, что будет способствовать ранней диагностике заболевания и пониманию фундаментальных механизмов, лежащих в его основе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян Л.В., Фархат К.Н., Макиян З.Н., и др. Молекулярно-биологическая характеристика эутопического и эктопического эндометрия (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2015. Т. 21. № 5. С. 8–16. DOI: 10.17116/repro.20152158-16
2. Giudice L.C., Kao L.C. Endometriosis // Lancet. 2004. Vol. 364. No. 9447. P. 1789–1799. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17403-5
3. Working group of ESGE, ESHRE, and WES; Saridogan E., Becker C.M., et al. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis-part 1: ovarian endometrioma // Gynecol. Surg. 2017. Vol. 14. No. 1. P. 27. DOI: 10.1186/s10397-017-1029-x
4. Dunselman G.A., Vermeulen N., Becker C., et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis // Hum. Reprod. 2014. Vol. 29. No. 3. P. 400–412. DOI: 10.1093/humrep/det457
5. Бесплодие и эндометриоз. Версии и контраверсии / под ред. В.Е. Радзинского, М.Р. Оразова. Москва: StatusPraesens, 2019.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено без использования спонсорских средств и финансового обеспечения.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Н.В. Ермолова — идея, дизайн исследования, анализ клинических, иммунологических и биохимических данных, написание текста статьи; М.А. Левкович — обеспечение иммунологического фрагмента исследования, анализ и обсуждение полученных данных; Ю.А. Петров — обсуждение клинических, иммунологических и биохимических результатов исследования; В.В. Авруцкая — подготовка фрагмента клинического анализа и его обсуждение; И.И. Крукиер — обеспечение биохимического фрагмента исследования и его обсуждение; А.В. Савченко — подготовка литературного обзора, техническое обеспечение написания статьи, обсуждение полученных результатов.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding. The study had no external funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions. N.V. Ermolova — idea, research design, analysis of clinical, immunological and biochemical data, writing the text of the article; M.A. Levkovich — providing an immunological fragment of the study, analysis and discussion of the data obtained; Yu.A. Petrov — discussion of clinical, immunological and biochemical results of the study; V.V. Avrutskaya — preparation of a fragment of clinical analysis and its discussion; I.I. Krukier — providing a biochemical fragment of the study and its discussion; A.V. Savchenko — preparation of a literary review, technical support for writing an article, discussion of the results obtained.

All authors made a significant contribution to the study and the article preparation, as well as read and approved the final version before its publication.

6. Kohl Schwartz A.S., Wölfler M.M., Mitter V., et al. Endometriosis, especially mild disease: a risk factor for miscarriages // Fertil. Steril. 2017. Vol. 108. No. 5. P. 806–814.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.08.025
7. 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. Vol. 39. No. 4. P. 535–549. DOI: 10.1016/j.ogc.2012.10.002
8. Ярмолинская М.И., Сельков С.А. Особенности планирования и ведения беременности у женщин с генитальным эндометриозом // Журнал акушерства и женских болезней. 2011. № 3. С. 176–185.
9. Leonardi M., Papaleo E., Reschini M., et al. Risk of miscarriage in women with endometriosis: insights from *in vitro* fertilization cycles // Fertil. Steril. 2016. Vol. 106. No. 2. P. 386–392.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.047

10. Sourial S., Tempest N., Hapangama D.K. Theories on the pathogenesis of endometriosis // *Int. J. Reprod. Med.* 2014. Vol. 2014. P. 179515. DOI: 10.1155/2014/179515
11. Lessey B.A., Young S.L. Homeostasis imbalance in the endometrium of women with implantation defects: the role of estrogen and progesterone // *Semin. Reprod. Med.* 2014. Vol. 32. No. 5. P. 365–375. DOI: 10.1055/s-0034-1376355
12. Roy R.N., Cecutti A., Gerulath A.H., et al. Endometrial transcripts of human insulin-like growth factors arise by differential promoter usage // *Mol. Cell Endocrinol.* 1997. Vol. 135. No. 1. P. 11–19. DOI: 10.1016/s0303-7207(97)00181-0
13. Zachow R.J., Magoffin D.A. Direct intraovarian effects of leptin: impairment of the synergistic action of insulin-like growth factor-I on follicle-stimulating hormone-dependent estradiol-17 beta production by rat ovarian granulosa cells // *Endocrinology.* 1997. Vol. 138. No. 2. P. 847–850. DOI: 10.1210/endo.138.2.5035
14. Ермолова Н.В. Патогенетические механизмы формирования наружного генитального эндометриоза и его стадий у пациенток репродуктивного возраста: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону, 2009. [дата обращения 2022 Jan 14]. Доступ по ссылке: <https://www.dissercat.com/content/patogeneticheskie-mekhanizmy-formirovaniya-naruzhnogo-genitalnogo-endometrioza-i-ego-stadii>
15. Сапрунова В.Б., Казимирчук С.А., Тоньшин А.А., и др. Индукция апоптоза в миокарде в условиях аноксии // *Биохимия.* 2002. Т. 67. № 2. С. 293–302.
16. Seli E., Berkkanoglu M., Arici A. Pathogenesis of endometriosis // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2003. Vol. 30. No. 1. P. 41–61. DOI: 10.1016/s0889-8545(02)00052-9
17. Osteen K.L., Bruner-Tran K.L. Matrix metalloproteinases and endometriosis // *Endometriosis in Clinical Practice.* Oxford, 2005. P. 147–158.
18. Karas R., Clarkson T.B. Cardiovascular effects of hormone replacement therapy observed in the WHI: timing is everything // *Menopausal Medicine.* 2003. Vol. 10. No. 4. P. 8–12.
19. Сонова М.М. Осипова А.А. Роль макрофагов перитонеальной жидкости при наружном генитальном эндометриозе // *Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя».* Москва, 2007. С. 522–523.
20. Stille J.A., Sharpe-Timms K.L. TIMP1 contributes to ovarian anomalies in both an MMP-dependent and -independent manner in a rat model // *Biol. Reprod.* 2012. Vol. 86. No. 2. P. 47. DOI: 10.1095/biolreprod.111.094680
21. Muttukrishna S., Jauniaux E., Greenwold N., et al. Circulating levels of inhibin A, activin A and follistatin in missed and recurrent miscarriages // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17. No. 12. P. 3072–3078. DOI: 10.1093/humrep/17.12.3072
22. Tessier C., Prigent-Tessier A., Bao L., et al. Decidual activin: its role in the apoptotic process and its regulation by prolactin // *Biol. Reprod.* 2003. Vol. 68. No. 5. P. 1687–1694. DOI: 10.1095/biolreprod.102.011684
23. Ogawa K., Funaba M., Chen Y., et al. Activin A functions as a Th2 cytokine in the promotion of the alternative activation of macrophages // *J. Immunol.* 2006. Vol. 177. No. 10. P. 6787–6794. DOI: 10.4049/jimmunol.177.10.6787
24. Кондриков Н.И., Баранова И.В. Патология матки. 2-е изд. Москва: Практическая медицина, 2019.
25. Аванесова Т.Г., Левкович М.А., Ермолова Н.В., и др. Роль интерлейкина-8 и полиморфизма его гена в формировании наружного генитального эндометриоза у пациенток репродуктивного возраста // *Акушерство и гинекология.* 2021. № 3. С. 124–129. DOI: 10.18565/aig.2021.3.124-129
26. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 98. No. 3. P. 591–598. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.031
27. Barbosa M.A., Teixeira D.M., Navarro P.A., et al. Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: systematic review and meta-analysis // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 44. No. 3. P. 261–278. DOI: 10.1002/uog.13366
28. Forster R., Sarginson A., Velichkova A., et al. Macrophage-derived insulin-like growth factor-1 is a key neurotrophic and nerve-sensitizing factor in pain associated with endometriosis // *FASEB J.* 2019. Vol. 33. No. 10. P. 11210–11222. DOI: 10.1096/fj.201900797R
29. Sbracia M., Zupi E., Alo P., et al. Differential expression of IGF-I and IGF-II in eutopic and ectopic endometria of women with endometriosis and in women without endometriosis // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1997. Vol. 37. No. 4. P. 326–329. DOI: 10.1111/j.1600-0897.1997.tb00238.x
30. Reis F.M., Petraglia F., Taylor R.N. Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis // *Hum. Reprod. Update.* 2013. Vol. 19. No. 4. P. 406–418. DOI: 10.1093/humupd/dmt010
31. Zheng J., Qu J., Lu P., et al. Activin a stimulates aromatase via the alk4-smad pathway in endometriosis // *Biomed. Res. Int.* 2016. Vol. 2016. No. 5791510. DOI: 10.1155/2016/5791510
32. Левкович М.А., Ермолова Н.В., Крукиер И.И., и др. Показатели активина А у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. // *Российский аллергологический журнал.* 2019. Т. 16. № 2. С. 93–95. DOI: 10.36691/RJA1203
33. Luisi S., Pinzauti S., Regini C., et al. Serum markers for the non-invasive diagnosis of endometriosis // *Womens Health.* 2015. Vol. 11. No. 5. P. 603–610. DOI: 10.2217/whe.15.46
34. Curry T.E., Osteen K.G. The matrix metalloproteinase system: changes, regulation, and impact throughout the ovarian and uterine reproductive cycle // *Endocr. Rev.* 2003. Vol. 24. No. 4. P. 428–465. DOI: 10.1210/er.2002-0005
35. Collette T., Bellehumeur C., Kats R., et al. Evidence for an increased release of proteolytic activity by the eutopic endometrial tissue in women with endometriosis and for involvement of matrix metalloproteinase-9 // *Hum. Reprod.* 2004. Vol. 19. No. 6. P. 1257–1264. DOI: 10.1093/humrep/deh290
36. Szymanowski K., Niepsuj-Biniaś J., Dera-Szymanowska A., et al. An influence of immunomodulation on Th1 and Th2 immune response in endometriosis in an animal model // *Biomed. Res. Int.* 2013. Vol. 2013. No. 849492. DOI: 10.1155/2013/849492
37. Bostanci Durmus A., Dincer Cengiz S., Yilmaz H., et al. The levels of matrix metalloproteinase-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in different stages of endometriosis // *J. Obstet. Gynaecol.* 2019. Vol. 39. No. 7. P. 991–995. DOI: 10.1080/01443615.2019.1584889
38. Nanda A., Thaganpandi K., Banerjee P., et al. Cytokines, angiogenesis, and extracellular matrix degradation are augmented by oxidative stress in endometriosis // *Ann. Lab. Med.* 2020. Vol. 40. No. 5. P. 390–397. DOI: 10.3343/alm.2020.40.5.390
39. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе генитального эндометриоза // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2012. Т. 61. № 2. С. 92–100.

REFERENCES

1. Adamyan LV, Farkhat KN, Makiyan ZN, Savilova AM. The external genital endometriosis: theories and molecular investigation (a review). *Problemy reproduktivnoy. 2015;21(5):8–16.* (In Russ.)
2. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet.* 2004;364(9447):1789–1799. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17403-5
3. Working group of ESGE, ESHRE, and WES; Saridogan E, Becker CM, et al. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis-part 1: ovarian endometrioma. *Gynecol Surg.* 2017;14(1):27. DOI: 10.1186/s10397-017-1029-x
4. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(3):400–412. DOI: 10.1093/humrep/det457
5. Besplodiye i endometrioz. Versii i kontraversii. Ed. by V.E. Radzinskii, M.R. Orazov. Moscow: Status Praesens; 2019. (In Russ.)
6. Kohl Schwartz AS, Wölfler MM, Mitter V, et al. Endometriosis, especially mild disease: a risk factor for miscarriages. *Fertil Steril.* 2017;108(5):806–814.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.08.025
7. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39(4):535–549. DOI: 10.1016/j.ogc.2012.10.002
8. Yarmolinskaya MI, Sel'kov SA. Peculiarities of pregnancy planning and management of pregnancy in women with pelvic endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2011;(3):176–185. (In Russ.)
9. Leonardi M, Papaleo E, Reschini M, et al. Risk of miscarriage in women with endometriosis: insights from *in vitro* fertilization cycles. *Fertil Steril.* 2016;106(2):386–392.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.047
10. Sourial S, Tempest N, Hapangama DK. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int J Reprod Med.* 2014;2014:179515. DOI: 10.1155/2014/179515
11. Lessey BA, Young SL. Homeostasis imbalance in the endometrium of women with implantation defects: the role of estrogen and progesterone. *Semin Reprod Med.* 2014;32(5):365–375. DOI: 10.1055/s-0034-1376355
12. Roy RN, Cecutti A, Gerulath AH, et al. Endometrial transcripts of human insulin-like growth factors arise by differential promoter usage. *Mol Cell Endocrinol.* 1997;135(1):11–19. DOI: 10.1016/S0303-7207(97)00181-0
13. Zachow RJ, Magoffin DA. Direct intraovarian effects of leptin: impairment of the synergistic action of insulin-like growth factor-I on follicle-stimulating hormone-dependent estradiol-17 beta production by rat ovarian granulosa cells. *Endocrinology.* 1997;138(2):847–850. DOI: 10.1210/endo.138.2.5035
14. Ermolova NV. Patogeneticheskiye mekhanizmy formirovaniya naruzhnogo genital'nogo endometrioza i yego stadiy u patsiyentok reproduktivnogo vozrasta. [dissertation abstract]. Rostov-na-Donu; 2009. [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://www.dissercat.com/content/patogeneticheskie-mekhanizmy-formirovaniya-naruzhnogo-genitalnogo-endometrioza-i-ego-stadii> (In Russ.)
15. Saprunova VB, Kazimirschuk SA, Tonshin AA, et al. Induction of apoptosis in rat myocardium under anoxic conditions. *Biochemistry.* 2002;67(2):293–302. (In Russ.)
16. Seli E, Berkkanoglu M, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003;30(1):41–61. DOI: 10.1016/S0889-8545(02)00052-9
17. Osteen KL, Bruner-Tran KL. Matrix metalloproteinases and endometriosis. In: *Endometriosis in clinical practice.* Ed. by O. Olive. Oxford; 2005:147–158.
18. Karas R, Clarkson TB. Cardiovascular effects of hormone replacement therapy observed in the WHI: timing is everything. *Meno-pausal Medicine.* 2003;10(4):8–12.
19. Sonova MM, Osipova AA. Rol' makrofagov peritoneal'noy zhidkosti pri naruzhnom genital'nom endometrioze. In: *Materialy IX Vserossiyskogo nauchnogo foruma "Mat' i ditya".* Moscow; 2007:522–523. (In Russ.)
20. Stilley JA, Sharpe-Timms KL. TIMP1 contributes to ovarian anomalies in both an MMP-dependent and -independent manner in a rat model. *Biol Reprod.* 2012;86(2):47. DOI: 10.1095/biolreprod.111.094680
21. Muttukrishna S, Jauniaux E, Greenwold N, et al. Circulating levels of inhibin A, activin A and follistatin in missed and recurrent miscarriages. *Hum Reprod.* 2002;17(12):3072–3078. DOI: 10.1093/humrep/17.12.3072
22. Tessier C, Prigent-Tessier A, Bao L, et al. Decidualactivin: its role in the apoptotic process and its regulation by prolactin. *Biol Reprod.* 2003;68(5):1687–1694. DOI: 10.1095/biolreprod.102.011684
23. Ogawa K, Funaba M, Chen Y, et al. Activin A functions as a Th2 cytokine in the promotion of the alternative activation of macrophages. *J Immunol.* 2006;177(10):6787–6794. DOI: 10.4049/jimmunol.177.10.6787
24. Kondrikov NI, Barinova IV. *Patologiya matki.* 2nd ed. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2019. (In Russ.)
25. Avanesova TG, Levkovich MA, Ermolova NV, et al. The role of interleukin-8 (IL-8) and polymorphism of IL-8 gene in formation of external genital endometriosis in patients of reproductive age. *Obstetrics and Gynecology.* 2021;(3):124–129. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2021.3.124-129
26. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012;98(3):591–598. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.031
27. Barbosa MA, Teixeira DM, Navarro PA, et al. Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(3):261–278. DOI: 10.1002/uog.13366
28. Forster R, Sarginson A, Velichkova A, et al. Macrophage-derived insulin-like growth factor-1 is a key neurotrophic and nerve-sensitizing factor in pain associated with endometriosis. *FASEB J.* 2019;33(10):11210–11222. DOI: 10.1096/fj.201900797R
29. Sbracia M, Zupi E, Alo P, et al. Differential expression of IGF-I and IGF-II in eutopic and ectopic endometria of women with endometriosis and in women without endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 1997;37(4):326–329. DOI: 10.1111/j.1600-0897.1997.tb00238.x
30. Reis FM, Petraglia F, Taylor RN. Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis. *Hum Reprod Update.* 2013;19(4):406–418. DOI: 10.1093/humupd/dmt010
31. Zheng J, Qu J, Lu P, et al. Activin A stimulates aromatase via the alk4-smad pathway in endometriosis. *Biomed Res Int.* 2016;2016:5791510. DOI: 10.1155/2016/5791510
32. Levkovich MA, Ermolova NV, Krukier II, et al. Indicators of activin A in patients with external genital endometriosis. *Russian Journal of Allergy.* 2019;16(2):93–95. (In Russ.). DOI: 10.36691/RJA1203
33. Luisi S, Pinzauti S, Regini C, et al. Serum markers for the noninvasive diagnosis of endometriosis. *Womens Health.* 2015;11(5):603–610. DOI: 10.2217/whe.15.46

34. Curry TE, Osteen KG. The matrix metalloproteinase system: changes, regulation, and impact throughout the ovarian and uterine reproductive cycle. *Endocr Rev.* 2003;24(4):428–465. DOI: 10.1210/er.2002-0005
35. Collette T, Bellehumeur C, Kats R, et al. Evidence for an increased release of proteolytic activity by the eutopic endometrial tissue in women with endometriosis and for involvement of matrix metalloproteinase-9. *Hum Reprod.* 2004;19(6):1257–1264. DOI:10.1093/humrep/deh290
36. Szymanowski K, Niepsuj-Biniaś J, Dera-Szymanowska A, et al. An influence of immunomodulation on Th1 and Th2 immune response in endometriosis in an animal model. *Biomed Res Int.* 2013;2013:849492. DOI:10.1155/2013/849492
37. Bostanci Durmus A, Dincer Cengiz S, Yilmaz H, et al. The levels of matrix metalloproteinase-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in different stages of endometriosis. *J Obstet Gynaecol.* 2019;39(7):991–995. DOI:10.1080/01443615.2019.1584889
38. Nanda A, Thaganpandi K, Banerjee P, et al. Cytokines, angiogenesis, and extracellular matrix degradation are augmented by oxidative stress in endometriosis. *Ann Lab Med.* 2020;40(5):390–397. DOI: 10.3343/alm.2020.40.5.390
39. Yarmolinskaya MI, Molotkov AS, Denisova VM. The role of matrix metalloproteinases in pathogenesis of genital endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2012;61(2):92–100.

ОБ АВТОРАХ

*** Наталья Викторовна Ермолова**, д-р мед. наук, доцент;
адрес: Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29;
eLibrary SPIN: 1130-1167;
e-mail: rniiap.ermolova@gmail.com

Марина Аркадьевна Левкович, д-р мед. наук, доцент;
eLibrary SPIN: 2964-0480;
e-mail: xlma@mail.ru

Юрий Алексеевич Петров, д-р мед. наук, профессор;
eLibrary SPIN: 1582-0468;
e-mail: mr.doctorpetrov@mail.ru

Валерия Викторовна Авруцкая, д-р мед. наук, доцент;
eLibrary SPIN: 9495-9702;
e-mail: v.avrutskaya@rniiap.ru

Ирина Ивановна Крукер, д-р биол. наук;
eLibrary SPIN: 4975-1350;
e-mail: biochem@rniiap.ru

Анастасия Викторовна Савченко;
e-mail: savnas2014@yandex.ru

AUTHORS INFO

*** Natalya V. Ermolova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;
address: 29 Nahichevansky Ave., Rostov-on-Don, Russia;
eLibrary SPIN: 1130-1167;
e-mail: rniiap.ermolova@gmail.com

Marina A. Levkovich, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;
eLibrary SPIN: 2964-0480;
e-mail: xlma@mail.ru

Yury A. Petrov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
eLibrary SPIN: 1582-0468;
e-mail: mr.doctorpetrov@mail.ru

Valeria V. Avrutskaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;
eLibrary SPIN: 9495-9702;
e-mail: v.avrutskaya@rniiap.ru

Irina I. Krukier, Dr. Sci. (Biol.);
eLibrary SPIN: 4975-1350;
e-mail: biochem@rniiap.ru

Anastasia V. Savchenko;
e-mail: savnas2014@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author