

РОЛЬ РЕГУЛЯТОРНЫХ МОЛЕКУЛ В ПАТОГЕНЕЗЕ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

© М.И. Ярмолинская^{1,2}, В.М. Денисова^{1,3}

¹ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

²ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава РФ;

³ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

■ В данной статье представлен литературный обзор об изменениях и влиянии регуляторных молекул на репродуктивную функцию, а также течение и исходы беременности у больных генитальным эндометриозом. Описаны патогенетические механизмы, приводящие к возникновению осложнений во время беременности.

■ **Ключевые слова:** репродуктивная функция; эндометриоз; беременность; регуляторные молекулы; рецептивность эндометрия; биогенные амины; факторы транскрипции; гормоны.

THE ROLE OF REGULATORY MOLECULES IN THE PATHOGENESIS OF DISORDERS OF REPRODUCTIVE FUNCTION IN PATIENTS WITH PELVIC ENDOMETRIOSIS

© M.I. Yarmolinskaya^{1,2}, V.M. Denisova^{1,3}

¹D. O. Ott Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg, Russia;

²North-Western state medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

³I. P. Pavlov State Medical University of Saint Petersburg, Russia

■ There is a literature review about the influence of regulatory molecules on reproductive functions and also on duration and outcomes of pregnancies in patients with genital endometriosis in this article. Pathogenetic mechanisms which leads to complications during pregnancy are described in the article.

■ **Key words:** reproductive function; endometriosis; pregnancy; regulatory molecules; endometrial receptivity; biogenic amines; transcription factors; hormones.

Введение

Очевидна связь генитального эндометриоза со сниженной фертильностью. Разработка и внедрение новых направлений лекарственной терапии, а также вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) увеличили шансы женщин с эндометриозом на наступление беременности. Однако существуют немногочисленные и достаточно противоречивые данные о влиянии беременности на заболевание и о влиянии эндометриоза на течение беременности.

Широко распространено представление о том, что беременность оказывает положительное влияние на течение эндометриоза и приводит к значительному регрессу эндометриозных очагов и даже излечению от заболевания. Это представление не имеет достаточного научного обоснования. Учитывая значительное повышение уровня эстрадиола при ранних сроках беременности, можно ожидать усиления всех симптомов заболевания. Однако эндокринные изменения во время беременности носят комплексный характер и изменение метаболизма прогестерона в комбинации

с аменореей может оказывать лечебное влияние на проявления эндометриоза. Следует отметить, что применение лапароскопии, являющейся основным методом достоверной диагностики эндометриоза, при беременности крайне ограничено и может выполняться только по строгим показаниям, что делает практически невозможным подтверждение данного заболевания при беременности.

До недавнего времени данные о влиянии эндометриоза на исход беременности были достаточно ограничены. Эндометриоз рассматривается как эстроген-зависимое воспалительное заболевание. Известно, что ряд других воспалительных заболеваний, включая ревматоидный артрит и болезнь Крона, связаны с преждевременными родами и другими рисками во время беременности, поэтому идентифицировать факторы, приводящие к преждевременным родам и развитию гестоза при эндометриозе, крайне важно, поскольку это даст возможность повлиять на них и, таким образом, уменьшить возможные неблагоприятные исходы.

Определено, что у женщин с эндометриозом имеется повышенный риск акушерских осложнений по сравнению со всей популяцией [14, 20, 50, 52]. Акушерские осложнения со стороны матери включают гестоз, кровотечения при беременности и повышенный риск родоразрешения путем операции кесарева сечения, тогда как проблемы со стороны плода включают внутриутробную задержку развития, недоношенность и низкий вес при рождении. Сообщалось, что риск акушерских и неонатальных осложнений может варьировать относительно локализации и распространенности эндометриоза [20], но приведенные данные не имеют достаточной доказательной базы [15, 24, 33, 54].

При анализе данных анамнеза женщин с привычным невынашиванием беременности были получены данные о том, что эндометриоз часто приводит к невынашиванию беременности (частота привычного невынашивания была значительно выше у женщин с бесплодием в анамнезе и эндометриозом, чем у больных с бесплодием в анамнезе без эндометриоза (27,6% по сравнению с 18% соответственно) [36].

В одной из работ было определено, что привычное невынашивание беременности отмечено у 23,6% женщин с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ). При эндоскопическом обследовании женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе эндометриоз был основной причиной в 79,2% случаях, причем у 83,4% отмечена лишь I–II степень распространенности [5].

Таким образом, представляется актуальным исследование патогенетических механизмов, оказывающих влияние на течение беременности при эндометриозе, ее исходы, а также изменение содержания регуляторных молекул и механизмов их действия при беременности, влияющих на эндометриоз. Ряд веществ, таких как гормоны, цитокины, олигопептиды, биогенные амины, а также различные факторы транскрипции могут оказывать влияние на течение беременности и эндометриоза на различных уровнях.

Особенности рецептивности эндометрия и имплантации при эндометриозе

Определено, что в 75% случаев невынашивания беременности причина заключается в нарушении имплантации. У двух третей женщин с эндометриозом имеются нарушения фертильности, причем эти нарушения не всегда зависят от степени распространенности заболевания, так у пациенток с минимальным эндометриозом частота наступления беременности в циклах ЭКО ниже,

чем у женщин с другими факторами бесплодия, что предполагает нарушение рецептивности эндометрия [57].

Главным фактором, определяющим успех имплантации, является качество эмбриона, однако дефекты эндометрия также могут оказывать негативное влияние на этот процесс. Влияние измененного эндометрия на процесс имплантации показано при таких состояниях, как гидросальпинксы, которые уменьшают частоту имплантации на 50%, к другим причинам относят эндометриоз, синдром поликистозных яичников, миому матки, полипы эндометрия, аномалии полости матки, такие как, например, внутриматочная перегородка [8, 11, 58]. Известно, что удаление внутриматочных патологий при эндометриозе увеличивает шансы наступления беременности [48].

В эндометрии у больных эндометриозом наблюдается ряд морфологических изменений, которые также могут оказывать влияние на процесс имплантации. В ультраструктуре эндометриозидных гетеротопий были обнаружены [29] многочисленные патологические изменения, включая показатели нарушения нормального процесса дифференцировки в секреторную фазу менструального цикла. Эти изменения заключались в отсутствии накопления гликогена в базальных вакуолях и гигантских митохондриях и нуклеолярных канальных системах в раннюю и среднюю секреторную фазы менструального цикла. На основании результатов электронной микроскопии также была обнаружена гетерогенность морфологии желез и клеточных структур [10, 28, 29]. Транскрипция гликоделина (Gd) A и трансляция могут стимулироваться прогестагенами и, возможно, релаксином *in vitro*, а также введением человеческого хорионического гонадотропина бабуинам *in vivo* [58]. Гормоны, секретируемые на ранних сроках беременности желтым телом и растущим трофобластом, стимулируют локальную продукцию GdA железами эндометрия. Одной из возможных биологических ролей GdA может быть ингибирование функций и пролиферации натуральных киллерных (NK)-клеток, T-клеток и моноцитов, посредством чего он может способствовать толерантности матери к плоду [58].

В ряде исследований была показана роль лейкоemia-ингибирующего фактора (LIF), принимающего участие в процессе имплантации. У мышей с генотипом *lif*-null наблюдаются дефекты имплантации, связанные со снижением рецептивности матки. Показано, что уровень LIF снижен у женщин с бесплодием, а также при невынашивании беременности и при эндометриозе [9, 18]. Однако определение уровня экспрессии LIF в эн-

дометрии женщин с бесплодием в качестве предиктора рецептивности эндометрия оказалось недостаточно эффективным, а применение рекомбинантного LIF не улучшило исходы имплантации у женщин с повторными неудачами ЭКО [6].

Как уже упоминалось, в процессе имплантации принимают участие различные внутриклеточные регуляторные сигнальные пути. Нарушение экспрессии этих молекул может способствовать развитию эндометриоза, а также приводить к нарушениям имплантации [7].

При сравнении [7] образцов эндометрия у женщин с тяжелым и умеренным эндометриозом в раннюю секреторную фазу менструального цикла было обнаружено 817 различно регулируемых генов (166 с повышенной регуляцией активности и 651 с пониженной регуляцией активности). Повышенная регуляция активности была выявлена для таких генов, как *CYP26A1*, *IGF1*, *DICER1*, *DUSP1*, *KLLF9*, *PAPPA*, *FOLXOL1A*, нейротропный тирозин-киназный рецептор 3, трансдьюсер ERBB2 (TOB) и сульфатазы 2, а пониженная регуляция активности для таких, как тиреотропин рилизинг гормон (TRH), SST, лактоферрин (LTF), TAGLIN, *IHH*, *BMP7* (*остеогенный протеин-1*) *CXCL14* (*воспалительный белок макрофагов-2γ*). Некоторые из генов с повышенной регуляцией активности были прогестерон- и/или эстрадиол-зависимыми, причем регулируемые прогестероном гены (например, *IGFBP6*) были с пониженной регуляцией активности. Эти данные предполагают, что ответ на стероидные гормоны и внутриклеточные программы при эндометриозе нарушен, как при тяжелой, так при умеренной степени распространенности заболевания в раннюю секреторную фазу менструального цикла [7]. Главные отличия в сигнальном пути, который включает членов семейства эпидермального фактора роста, наблюдались в пролиферативную и среднюю секреторную фазы менструального цикла между больными тяжелым и умеренным эндометриозом. Показано, что экспрессия мРНК рецептора эпидермального фактора роста была повышена при тяжелом эндометриозе в эндометрии в пролиферативную и ранне-секреторную фазы, подтверждая его вовлечение в развитие тяжелых форм заболевания [7].

Также была показана повышенная экспрессия микроРНК (miRNA)21 (MIR21) в эндометрии у больных с тяжелым эндометриозом по сравнению с этим показателем при умеренной степени распространенности заболевания. Кроме того, отмечено, что экспрессия MIR21 повышена в эндометрии женщин с эндометриозом по сравнению с экс-

прессией у здоровых женщин. Одними из возможных генов-мишеней для MIR21 являются гены-супрессоры опухолей *PTEN* (экспрессия достоверно понижена при тяжелом эндометриозе по сравнению с показателем при умеренной распространенности). Эти данные позволяют предположить, что прогрессирование эндометриоза осуществляется путем подавления супрессоров опухолевого роста [7].

Среди исследований сигнальных путей, принимающих участие в обеспечении нормальной имплантации, описана роль Wingless-лиганда (Wnt). При анализе экспрессии генов во время менструального цикла также выявлена экспрессия мРНК Wnt-пути, так же как и возможная его регуляция стероидными гормонами: уровень мРНК Wnt10 значительно повышен в среднюю лютеиновую фазу относительно уровня экспрессии в раннюю лютеиновую фазу. Показана максимальная экспрессия мРНК Wnt-пути в раннюю и среднюю секреторную фазы менструального цикла и были найдены различия при тяжелом и умеренном эндометриозе, что подтверждает различную чувствительность эндометрия к прогестерону при разных степенях распространенности заболевания [49].

S. Fernando и соавторы [20] показали, что структурные и функциональные изменения в эндометрии и эндометриодные кисты яичников увеличивают риск преждевременных родов у беременных одноплодными беременностями после ВРТ. Авторы предположили, что вышеописанные изменения эндометрия приводят к нарушению оптимальной рецептивности эндометрия. Такой эндометрий не препятствует наступлению беременности, но нарушаются процессы плацентации. Имеющиеся структурные изменения в эндометрии у больных эндометриозом приводят к нарушению децидуализации и ангиогенеза, что, в свою очередь, способствует нарушению плацентации и преждевременным родам [21].

В исследовании [1] было показано, что в эндометриодных гетеротопиях и эндометрии больных НГЭ в среднюю секреторную фазу менструального цикла достоверно снижена экспрессия ERα (эстрогеновых рецепторов-альфа) и PR (прогестероновых рецепторов) по сравнению с этими показателями в эндометрии здоровых женщин. Эти изменения экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов могут служить причиной резистентности заболевания к некоторым видам терапии, и, кроме того, выявленная прогестероно-резистентность рассматривается как одна из ведущих причин нарушения фертильности при эндометриозе.

Прогестеронрезистентность может нарушать экспрессию индуцируемых прогестероном белков, принципиальных для имплантации и рецептивности эндометрия, что также может приводить к бесплодию, ассоциированному с эндометриозом. В нормальной эндометрии прогестерон действует через PR в стромальных клетках и индуцирует секрецию паракринных факторов, которые, в свою очередь, стимулируют экспрессию в соседних эпителиальных клетках фермента 17 β -HSD (17 β -гидроксистероиддегидрогеназы) 2-го типа. В эндометриозной ткани прогестерон не способен индуцировать экспрессию 17 β -HSD 2-го типа в эпителиальных клетках вследствие дефекта клеток стромы. Неспособность эндометриозных стромальных клеток продуцировать индуцируемые прогестероном паракринные факторы может быть следствием очень низкого уровня PR, наблюдаемых *in vivo* в эндометриозной ткани. Конечный результат — нарушение метаболизма эстрадиола при эндометриозе, что приводит к повышению локальной концентрации этого митогена [16]. Нарушения экспрессии рецепторов половых стероидов при эндометриозе могут также приводить к недостаточной функции яичников и, таким образом, оказывать влияние на фертильность. Определена более высокая экспрессия генов PR-A и ER- α в гранулезных клетках пациенток с эндометриозом по сравнению с пациентками с трубным фактором бесплодия, что может быть ведущей причиной нарушения функции яичников при эндометриозе [30].

Иммунологические нарушения при эндометриозе

Перитонеальная жидкость (ПЖ) богата различными популяциями клеток, включая макрофаги, мезотелиальные клетки, лимфоциты. Доказано, что при эндометриозе увеличивается количество макрофагов в ПЖ, изменяется их активность. Активированные макрофаги — это мощные продуценты цитокинов. Цитокины представляют собой эффекторные молекулы, которые участвуют в формировании иммунного ответа, межклеточных взаимодействиях. Определено, что изменения в соотношении про- и противовоспалительных цитокинов в ПЖ создает благоприятные условия для имплантации и пролиферации эндометриозных клеток [2, 3].

В литературе описывается ряд исследований, посвященных Th1/Th2 (Т-хелперы 1 типа/Т-хелперы 2 типа) ответу при эндометриозе. Было отмечено повышение уровней интерлейкина (IL)-1 β , TNF- α (фактора некроза опухоли-альфа), IL-6, IL-10, IL-8, зотаксина, VEGF (васкулоэндотелиального фактора роста), MCP-1 (хемоаттрактантного

белка моноцитов) и RANTES (хемокина, регулирующего активацию, экспрессию и секрецию нормальных Т-клеток), а также понижение концентраций IFN- γ (интерферона-гамма), антагониста рецептора R-IL-1 (рецептора интерлейкина-1) и IL-15 в ПЖ у женщин с эндометриозом. Определено, что провоспалительные, хемотактические, ангиогенные факторы и маркеры оксидативного стресса повышены в перитонеальном окружении при эндометриозе [38]. Рядом других исследователей, анализировавших цитокиновый профиль, было показано, что уровни IFN- γ и IL-10 значительно повышены в ПЖ у пациенток с эндометриозом по сравнению с концентрацией этих цитокинов у женщин без эндометриоза. Однако обнаружено значительное изменение соотношения Th1/Th2 в ПЖ больных эндометриозом с превалированием IL-4 и IL-10, что отражает сдвиг в сторону Th2 иммунного ответа, несмотря на повышение концентрации IFN- γ . Полученные данные показали, что эндометриоз является воспалительным заболеванием, характеризующимся сдвигом иммунного ответа в сторону Th2-типа иммунного ответа [5, 43, 44]. Отмечена корреляция между содержанием цитокинов Th1-типа (IFN- γ , IL-2, TNF- α) в перитонеальной жидкости (ПЖ) больных эндометриозом, что позволило предположить их продукцию одной клеточной популяцией — Th1-клетками, одновременно было определено отсутствие связи между концентрациями цитокинов Th2-типа в ПЖ (IL-10, IL-4), что может свидетельствовать о различных их источниках происхождения. Кроме того, была показана взаимосвязь между повышением IL-10, IL-6 и IL-4 в ПЖ и в периферической крови (ПК) больных с генитальным эндометриозом [4].

Дифференциация функционально различных Т-хелперов из Th0 в Th1, Th2, Th17 и Treg (Т-регуляторные клетки) находится под контролем факторов транскрипции. Главные факторы транскрипции — это T-box, экспрессируемый на Т-клетках и GATA-связывающий протеин 3 (GATA3), которые регулируют экспрессию генов цитокинов Th1 и Th2 соответственно. В исследовании Jianjun Z. и соавторов было показано, что у пациенток с гестозом снижена экспрессия мРНК FOXP3, а экспрессия мРНК T-bet повышена, и, таким образом, авторы предположили, что эти изменения могут приводить к Th1-иммунному ответу и развитию гестоза [27].

Известно, что экспрессия IL-6 в эндометрии незначительна в пролиферативную фазу цикла, но отмечен достаточно высокий уровень экспрессии в среднюю секреторную фазу менструального цикла, преимущественно в железистых эпителиальных клетках. Показано, что уровень IL-6

в сыворотке крови повышен у пациенток с привычным невынашиванием беременности [18]. Определено, что этот цитокин находится под контролем NFκB (ядерный фактор каппа-би), центрального регулятора экспрессии генов иммунной системы, который также играет регуляторную роль в репродуктивных тканях. NFκB — важный фактор транскрипции, главным образом, вовлеченный в воспалительный и иммунный ответы. Его функция — распознавать TNF и IL-1β рецепторные сигнальные пути трансдукции в некоторых типах клеток, где он активирует многие гены, включая IL-6. Стероидные гормоны, вырабатываемые яичниками, могут оказывать регуляторное влияние на систему NFκB через свои специфические рецепторы, через прямое или опосредованное взаимодействие с субъединицей NFκB RELA (субъединица p65 фактора транскрипции NFκB), формируя неактивный гетеродимерный комплекс, который может влиять на экспрессию некоторых генов. Показано, что при эндометриозе разные изоформы рецепторов эстрадиола и прогестерона имеют аномальную экспрессию в эктопическом эндометрии, которая может нарушать функцию NFκB, и, таким образом, изменять локальную экспрессию цитокинов [45]. Был обнаружен ряд нарушений экспрессии субъединиц NFκB при эндометриозе, а именно снижение экспрессии CHUK (ингибитора субъединицы-альфа фактора транскрипции NFκB) и RELA в позднюю секреторную фазу менструального цикла в эктопическом эндометрии женщин с эндометриозом. Кроме того, функционирование системы NFκB связано с прооксидантами, например гемом и железом, находящимся в избыточном количестве в брюшной полости при эндометриозе, что, в свою очередь, приводит к повышенному синтезу простагландинов [35, 45], который может играть роль в предрасположенности к преждевременным родам.

Определена связь между IL-6 и болевым синдромом при эндометриозе, а также ассоциация между экспрессией этого цитокина и рецидивами заболевания. У больных с эндометриозом кистами яичников в сыворотке крови повышен уровень IL-6 по сравнению с пациентами с другими доброкачественными кистами яичников [25, 53].

IL-10 — противовоспалительный цитокин, продуцируется Т-хелперами 2-го типа. У больных с эндометриозом уровень этого цитокина в перитонеальной жидкости повышен [3, 4, 22]. Вероятно, что главным источником IL-10 являются макрофаги. Ряд исследований подтверждает эту гипотезу, поскольку сниженное число CD4+ и CD4+CD25+ клеток в ПЖ не может быть главным источником продукции цитокинов. В ПЖ

больных эндометриозом наиболее высокий уровень IL-10 был обнаружен при эндометриозных кистах яичников, а не при глубоких очагах эндометриоза [44]. IL-10 селективно подавляет Th1-опосредованный иммунитет путем ингибирования продукции провоспалительных цитокинов, таких как IFN-γ, TNF-α, IL-1. Показана сниженная продукция IL-10 децидуальными Т-клетками при физиологически протекающей беременности [34].

Т-хелперы 17 (Th17) и регуляторные Т-клетки (Treg) являются подклассами CD4+ Т-клеток, которые обладают противоположными влияниями на воспаление, аутоиммунное и иммунологическое отторжение чужеродной ткани. Treg-клетки играют важную роль в поддержании иммунной толерантности матери по отношению к плоду, но роль Th17 при физиологическом и патологическом течении беременности, а также в отношении привычного невынашивания беременности, не полностью ясна. В исследовании Wang W.-J. и соавторов показано, что количество Th17 в периферической крови и децидуальной ткани у пациенток с привычным невынашиванием беременности было значительно выше по сравнению с этими показателями у первобеременных здоровых женщин. Экспрессия факторов, относящихся к Th17, таких как IL-17, IL-23 и RORC (ретиноидные орфанные рецепторы), в периферической крови и децидуальной ткани больных с привычным невынашиванием беременности была выше в сравнении с первобеременными женщинами [56]. Chen P. и соавторы выявили, что у больных эндометриозом соотношения мРНК и белков T-bet/GATA3 значительно снижены; это дает возможность предположить, что T-bet и GATA3 могут работать в качестве регуляторов генов цитокинов [17].

Факторы транскрипции

GATA — семейство активируемых факторов транскрипции, среди которых GATA4 и GATA6 участвуют в функционировании яичника, а именно клеток гранулы: показано, что недостаток GATA4 приводит к нарушению созревания ооцитов, в случае полного отсутствия GATA4, GATA6 может частично замещать функцию недостающего фактора [12]. GATA2 регулирует ключевые гены, необходимые для гормон-опосредованной дифференциации здоровых клеток стромы эндометрия, но гиперметилирован и подавлен в клетках эндометриозных гетеротопий. GATA6 гипометилирован или отсутствует в эндометриозных клетках, потенциально блокируя чувствительность этих клеток к гормональным воздействиям [19].

STAT3 (сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции-3) является важной сигнальной молекулой, которая относится к клеточной пролиферации. В исследовании Itoh F. и соавторов показано, что STAT3 активирован в клетках стромы эндометрия и в макрофагах, кроме того, этот фактор активирован в эндометриоидных гетеротопиях и в макрофагах, инфильтрирующих гетеротопии [26]. Известно, что LIF приводит к активации STAT3 и ERK1/2 сигнальных путей, за которой следует экспрессия ряда молекул, способствующих инвазии трофобласта (муцин-1, Fos, Jun). Нарушение передачи сигнала через STAT3 и/или ERK1/2 в эксперименте привело к значительному снижению LIF-опосредованной инвазии клеток трофобласта [51]. Кроме того, сигнальный путь STAT3 может способствовать росту эндометриоидных гетеротопий через рецепторы лептина. Это было доказано в работе Oh H. K. и соавторов, которые провели исследование на клетках нормального эндометрия, эндометриоидных гетеротопий и линиях эпителиальных клеток эндометриоидных гетеротопий [41]. Некоторые авторы [42] предлагают использовать ингибиторы STAT3 для лечения эндометриоза поскольку в эксперименте показано, что ингибиторы данного фактора транскрипции ингибируют клеточную пролиферацию и продукцию VEGF, а также индуцируют апоптоз в клетках стромы эндометриоидных кист.

STAT3 играет определенную роль при беременности: нарушение экспрессии и активации STAT3 приводит к дефектам имплантации, к недостаточной инвазии трофобласта и развитию гестоза. Messaoudi S. и соавторы пришли к выводу, что существует ассоциация полиморфизма гена *STAT3* rs1053023 с привычным невынашиванием беременности [37].

Биогенные амины

В исследовании Vilibio J. P. et al. в 2013 году было обнаружено, что частота встречаемости редкого аллеля полиморфизма C3438 T-дофаминового рецептора D2 (*DRD2*) в 7 экзоне у бесплодных женщин с умеренным или тяжелым эндометриозом выше по сравнению с контрольной группой. Наличие данного полиморфизма может быть причиной дефекта в постсигнальном рецептором механизме, что приводит к повышению уровня пролактина [13]. В одной из работ было определено, что агонисты рецепторов дофамина могут уменьшать или элиминировать очаги эндометриоза на брюшине путем воздействия на ангиогенез (подавление VEGF), усилением фибринолиза и уменьшения воспалительной реакции [23]. Результаты исследования Novella-Maestre и соавторов по-

казали, что рецепторы дофамина 2-го типа присутствуют в ткани эндометрия человека и эктопических эндометриоидных очагах. Эти данные совместно с известными фактами о применении агонистов дофамина при экспериментальном эндометриозе открывают дальнейший путь для развития нового метода терапии эндометриоза [39, 40].

В последние годы внимание исследователей было сфокусировано на изучении роли мелатонина при эндометриозе и возможности его применения в терапии заболевания; кроме того, показано, что мелатонин может оказывать влияние на репродуктивную функцию. Выявлен противовоспалительный и анальгезирующий эффект применения мелатонина у больных эндометриозом [47]: доказано действие данного гормона на уменьшение тазовых болей и выраженности дисменореи. В экспериментальной работе Кос О. и соавторов [32] было продемонстрировано, что у крыс с удаленным эпифизом при создании модели эндометриоза применение мелатонина предотвратило развитие эндометриоидных гетеротопий. Также получены данные о подавлении опухолевого неангиогенеза на фоне применения мелатонина [31]. Мелатонин способен инактивировать свободные радикалы кислорода, что легло в основу его применения с целью улучшения качества ооцитов в протоколах ЭКО, кроме того, этот биогенный амин способен регулировать митохондриальный гомеостаз и воспаление [46, 55]. При беременности уровень мелатонина возрастает, достигая максимума к моменту родов, его источниками, кроме шишковидного тела, являются яичники и плацента. Показано, что недостаточный синтез мелатонина может играть роль в развитии таких осложнений беременности, как гестоз и задержка внутриутробного развития плода [46].

Заключение

Таким образом, у больных эндометриозом имеется ряд нарушений, включающих изменения различных регуляторных молекул (гормонов, цитокинов, биогенных аминов и факторов транскрипции) и их механизмов, приводящие к нарушению рецептивности эндометрия, изменениям экспрессии гормонов, иммунологическим нарушениям, которые могут не только снижать фертильность у этой группы больных, но и приводить к невынашиванию и развитию осложнений при беременности.

Статья представлена С. А. Сельковым,
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»,
Санкт-Петербург

Литература

1. Денисова В.М., Ярмолинская М.И., Полякова В.О., Рулев В.В., Дурнова А.О. Особенности экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов при наружном генитальном эндометриозе. Молекулярная медицина. 2014; 5: 29–32.
2. Сельков С.А., Крамарева Н.Л., Ярмолинская М.И., Павлов О.В. Изучение роли цитокинов в патогенезе эндометриоза и выборе иммунокорректирующей терапии. Медицинская иммунология. 2002; 4 (2): 278–9.
3. Сельков С.А., Ярмолинская М.И., Павлов О.В., Соколов Д.И. Системный и локальный уровни регуляции иммуннопатогенетических процессов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Журнал акушерства и женских болезней. 2005; LIV (1): 20–8.
4. Ярмолинская М.И. Цитокиновый профиль перитонеальной жидкости и периферической крови больных с наружным генитальным эндометриозом. Журнал акушерства и женских болезней. 2008; LVII (3): 30–4.
5. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии. Автореф. дис... д-ра мед. наук. СПб., 2009.
6. Aghajanova L. Update on the role of leukemia inhibitory factor in assisted reproduction. Curr Opin Obstet Gynecol. 2010; 22 (3): 213–9.
7. Aghajanova L., Giudice L.C. Molecular Evidence for Differences in Endometrium in Severe Versus Mild Endometriosis. Reprod Sci. 2011; 18 (3): 229–51.
8. Al Asiri S.A., Ghahremani M., McComb P.F. Cornual Polyps of the Fallopian Tube Are Associated with Endometriosis and Anovulation. Obstetrics and Gynecology International Volume 2012, article ID 561306, 5 pages doi:10.1155/2012/561306 Available at <http://www.hindawi.com/journals/ogi/2012/561306/> (accessed 05.02.2015).
9. Alizadeh Z., Shokrzadeh N., Saidijam M., Sanooe M.F. Semi-quantitative analysis of HOXA11, leukemia inhibitory factor and basic transcriptional element binding protein 1 mRNA expression in the mid-secretory endometrium of patients with endometriosis. Iran Biomed J. 2011; 15 (3): 66–72.
10. Aplin J.D., Jones C.J.P., McGinlay P.B., Croxatto H.B., Fazleabas A.T. Progesterone regulates glycosylation in endometrium. Biochem Soc Trans. 1997; 25: 1184–7.
11. Benaglia L., Somigliana E., Santi G., Scarduelli C., Ragni G., Fedele L. IVF and endometriosis-related symptom progression: insights from a prospective study. Hum Reprod. 2011; 26 (9): 2368–72.
12. Bennett J., Baumgarten S.C., Stocco C. GATA4 and GATA6 Silencing in Ovarian Granulosa Cells Affects Levels of mRNAs Involved in Steroidogenesis, Extracellular Structure Organization, IGF-I Activity, and Apoptosis. Endocrinology. 2013; 154 (12): 4845–58.
13. Bilibio J.P., Matte U., de Conto E., Genro V.K., Souza C.A., Cunha-Filho J.S. Dopamine receptor D2 genotype (3438) is associated with moderate/severe endometriosis in infertile women in Brazil. Fertil Steril. 2013; 99: 1340–5.
14. Brosens I., Brosens J.J., Fusi L., Al-Sabbagh M., Kuroda K., Benagiano G. Risks of adverse pregnancy outcome in endometriosis. Fertil Steril. 2012; 98: 30–5.
15. Brosens I.A., De Sutter P., Hamerlynck T., Imeraj L., Yao Z., Cloke B., Brosens J.J., Dhont M. Endometriosis is associated with a decreased risk of pre-eclampsia. Hum Reprod. 2007; 22: 1725–9.
16. Bulun S.E., Cheng Y.-H., Pavone M.E., Xue Q., Attar E., Trukhacheva E., Tokunaga H., Utsunomiya H., Yin P., Luo X., Lin Z., Imir G., Thung S., Su E.J., Kim J.J. Estrogen Receptor- β , Estrogen Receptor- α , and Progesterone Resistance in Endometriosis. Semin. Reprod. Med. 2010; 28 (1): 36–43.
17. Chen P., Zhang Z., Chen Q., Ren F., Li T., Zhang C., Wang D. Expression of Th1 and Th2 cytokine-associated transcription factors, T-bet and GATA-3, in the eutopic endometrium of women with endometriosis. Acta Histochemica. 2012; 114: 779–84.
18. Dimitriadis E., White C.A., Jones R.L., Salamonsen L. Cytokines, chemokines and growth factors in endometrium related to implantation Human Reproduction Update. 2005; 11 (6): 613–30.
19. Dyson M.T., Roqueiro D., Monsivais D., Ercan C.M., Pavone M.E., Brooks D.C., Kakinuma T., Ono M., Jafari N., Dai Y., Bulun S.E. Genome-Wide DNA Methylation Analysis Predicts an Epigenetic Switch for GATA Factor Expression in Endometriosis. PLoS Genet. 2014 Mar 6;10 (3): e1004158. Available at: <http://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1004158> (accessed 31.03.2015).
20. Fernando S., Breheny S., Jaques A.M., Halliday J.L., Baker G., Healy D. Preterm birth, ovarian endometrioma, and assisted reproduction. Fertil Steril. 2009; 91 (2): 325–30.
21. Fujimoto M., Kanzaki H., Nakayama H., Higuchi T., Hatayama H., Iwai M., Kaneko Y., Mori T., Fujita J. Requirement for transglutaminase in progesterone-induced decidualization of human endometrial stromal cells. Endocrinology 1996; 137: 1096–101.
22. Gomez-Torres M.-J., Acien P., Calmos A., Velasco I. Embryotoxicity of peritoneal fluid in women with endometriosis. Its relation with cytokines and lymphocyte populations Human Reproduction. 2002; 17 (3): 777–81.
23. Gómez R., Abad A., Delgado F., Tamarit S., Simon C., Pellicer A. Effects of hyperprolactinemia treatment with the dopamine agonist quinagolide on endometriotic lesions in patients with endometriosis-associated hyperprolactinemia. Fertil Steril. 2011; 95: 882–8.
24. Hadfield R.M., Lain S.J., Raynes-Greenow C.H., Morris J.M., Roberts C.L. Is there an association between endometriosis and the risk of pre-eclampsia? A population based study. Hum Reprod. 2009; 24: 2348–52.
25. Harada T., Ohata Y., Deura I., Taniguchi F., Iwabe T., Terakawa N. Serum cytokine levels are evaluated in patients with endometriosis. World Endometriosis Society e-Journal. 2008; 10 (1): 5–8.
26. Itoh F., Komohara Y., Takaishi K., Honda R., Tashiro H., Kyo S., Katabuchi H., Takeya M. Possible involvement of

- signal transducer and activator of transcription-3 in cell-cell interactions of peritoneal macrophages and endometrial stromal cells in human endometriosis. *Fertil Steril.* 2013; 99(6):1705–13.
27. Jianjun Z., Yali H., Zhiqun W., Mingming Z., Xia Z. Imbalance of T-cell Transcription Factors Contributes to the Th1 Type Immunity Predominant in Pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2010; 63: 38–45.
 28. Jones C.J.P., Fazleabas A.T., Mcginlay P.B., Aplin J.D. Cyclic modulation of epithelial glycosylation in human and baboon (*Papio anubis*) endometrium demonstrated by the binding of the agglutinin from *Dolichos biflorus* (DBA). *Biol Reprod.* 1998; 58: 20–7.
 29. Jones C.J.P., Nardo L.G., Litta P., Fazleabas A.T. Ultrastructure and glycosylation of ectopic peritoneal lesions from women with endometriosis, including observations on the contribution of coelomic mesothelium. *Reprod Sci.* 2009; 16(1): 43–55.
 30. Karita M., Yamashita Y., Hayashi A., Yoshida Y., Hayashi M., Yamamoto H., Tanabe A., Terai Y., Ohmichi M. Does advanced-stage endometriosis affect the gene expression of estrogen and progesterone receptors in granulosa cells? *Fertil. Steril.* 2011; 95 (3): 889–94.
 31. Kim K.J., Choi J.S., Kang I., Kim K.W., Jeong C.H., Jeong J.W. Melatonin suppresses tumor progression by reducing angiogenesis stimulated by HIF-1 in a mouse tumor model. *J. Pineal. Res.* 2013; 54 (3): 264–70.
 32. Koc O., Gunduz B., Topcuoglu A., Bugdayci G., Yilmaz F., Duran B. Effects of pinealectomy and melatonin supplementation on endometrial explants in a rat model. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010; 153 (1): 72–6.
 33. Kortelahti M., Antilla M.A., Hippelainen M.I., Heinonen S.T. Obstetric outcome in women with endometriosis — a matched case-control study. *Gynecol Obstet Invest.* 2003; 56: 207–12.
 34. Kwak-Kim J.Y.H., Chung-Bang H.S., Ng S.C., Ntrivailas E.I., Mangubat C.P., Beaman K.D., Beer A.E., Gilman-Sachs A. Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple implantation failures. *Human Reproduction.* 2003; 18 (4): 767–73.
 35. Lousse J.C., Langendonck A.V., Defrere S., Ramos R.G., Colette S., Donnez J. Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease. *Front Biosci (Elite Ed).* 2012; 4: 23–40.
 36. Matalliotakis I., Cakmak H., Dermizaki D., Zervoudis S., Goumenou A., Fragouli Y. Increased rate of endometriosis and spontaneous abortion in an in vitro fertilization program: no correlation with epidemiological factors. *Gynecol Endocrinol.* 2008; 24 (4): 194–8.
 37. Messaoudi S., Hizem S., Al-Sulaiti M.A., Al-Busaidi A.S., Magdoud K., Dendana M., Almawi W.Y., Mahjoub T. Contribution of JAK2 and STAT3 Variants to the Genetic Susceptibility of Recurrent Spontaneous Miscarriage in a Tunisian Population. Genetic testing and molecular biomarkers. 2013; 17(1): 35–9.
 38. Mier-Cabrera J., Jiménez-Zamudio L., García-Latorre E., Cruz-Orozco O., Hernández-Guerrero C. Quantitative and qualitative peritoneal immune profiles, T-cell apoptosis and oxidative stress-associated characteristics in women with minimal and mild endometriosis. *BJOG.* 2011; 118 (1): 6–16.
 39. Novella-Maestre E., Carda C., Noguera I., Ruiz-Sauri A., Garcia-Velasco J.A., Simon C., Pellicer A. Dopamine agonist administration causes a reduction in endometrial implants through modulation of angiogenesis in experimentally induced endometriosis. *Human Reproduction.* 2009; 24 (5): 1025–35.
 40. Novella-Maestre E., Carda C., Ruiz-Sauri A., Garcia-Velasco J.A., Simon C., Pellicer A. Identification and Quantification of Dopamine Receptor 2 in Human Eutopic and Ectopic Endometrium: A Novel Molecular Target for Endometriosis Therapy. *Biology of reproduction.* 2010; 83: 866–73.
 41. Oh H.K., Choi Y.S., Yang Y.-I., Kim J.-H., Leung P.C.K., Choi J.-H. Leptin receptor is induced in endometriosis and leptin stimulates the growth of endometriotic epithelial cells through the JAK2/STAT3 and ERK pathways. *Molecular Human Reproduction.* 2013; 19 (3): 160–8.
 42. Okamoto M., Nasu K., Abe W., Aoyagi Y., Kawano Y., Kai K., Moriyama M., Narahara H. Enhanced miR-210 expression promotes the pathogenesis of endometriosis through activation of signal transducer and activator of transcription. *Human Reproduction.* 2015; 30 (3): 632–41.
 43. Podgaec S., Abrao M.S., Dias J.A., Rizzo L.V., de Oliveira R.M., Baracat E.C. Endometriosis: an inflammatory disease with a Th2 immune response component. *Human Reproduction.* 2007; Vol. 22 (5): 1373–9.
 44. Podgaec S., Dias J.A. Junior, Chapron C., de Oliveira R.M., Baracat E.C., Abrao M.S. Th1 and Th2 immune responses related to pelvic endometriosis. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2010; 56 (1): 92–8.
 45. Ponce C., Torres M., Galleguillos C., Sovino H., Boric M.A., Fuentes A. and Johnson M.C. Nuclear factor kB pathway and interleukin-6 are affected in eutopic endometrium of women with endometriosis. *Clinical Reproduction.* 2009; 137: 727–37.
 46. Sagrillo-Fagundes L., Soliman A., Vallancourt C. Maternal and placental melatonin: actions and implication for successful pregnancies. *MINERVA GINECOL.* 2014; 66: 251–66.
 47. Schwertner A., Conceição Dos Santos C.C., Costa G.D., Deitos A., de Souza A., de Souza I.C., Torres I.L., da Cunha Filho J.S., Caumo W. Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain.* 2013; 154 (6): 874–81.
 48. Shen L., Wang Q., Huang W., Wang Q., Yuan Q., Huang Y., Lei H. High prevalence of endometrial polyps in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril.* 2011; 95 (8): 2722–4.
 49. Sonderegger S., Pollheimer J., Knöflerb M. Wnt Signaling in Implantation, Decidualisation and Placental Differentiation — Review. *Placenta.* 2010; 31 (10): 839–47.
 50. Stephansson O., Kieler H., Granath F., Falconer H. Endometriosis, Assisted Reproduction Technology, and Risk of Adverse Pregnancy Outcome. *Human Reproduction.* 2009; 24 (9): 2341–7.
 51. Suman P., Gupta S.K. STAT3 and ERK1/2 Cross-talk in Leukaemia Inhibitory Factor Mediated Trophoblastic JEG-3

- Cell Invasion and Expression of Mucin 1 and Fos. *Am J Reprod Immunol.* 2014; 72: 65–74.
52. Tomassetti C., Meuleman C., Pexsters A., Mihalyi A., Kyama C., Simsa P., D'Hooghe T.M. Endometriosis, recurrent miscarriage and implantation failure: is there an immunological link? *Reprod Biomed Online.* 2006; 13: 58–64.
 53. Velasco I., Acién P., Campos A., Acién M.I., Ruiz-Maciá E. Interleukin-6 and other soluble factors in peritoneal fluid and endometriomas and their relation to pain and aromatase expression. *J Reprod Immunol.* 2010; 84 (2): 199–205.
 54. Vercellini P., Parazzini F., Pietropaolo G., Cipriani S., Fratantuolo M.P., Fedele L. Pregnancy outcome in women with peritoneal, ovarian and rectovaginal endometriosis: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2012; 119 (12): 1538–43.
 55. Voiculescu S.E., Zygouropoulos N., Zahu C.D., Zagean A.M. Role of melatonin in embryo fetal development. *Journal of Medicine and Life.* 2014; 7 (4): 488–92.
 56. Wang W.-J., Hao C.-F., Yi-Lin, Yin G.-J., Bao S.-H., Qiu L.-H., Lin Q.-D. Increased prevalence of T helper 17 (Th17) cells in peripheral blood and decidua in unexplained recurrent spontaneous abortion patients. *Journal of Reproductive Immunology.* 2010; 84: 164–70.
 57. Wei Q., Clair J.B., St., Fu T., Stratton P., Nieman L.K. Reduced expression of biomarkers associated with the implantation window in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2009; 91 (5): 1686–91.
 58. Weiss G., Goldsmith L.T., Taylor R.N., Bellet D., Taylor H.S. Inflammation in Reproductive Disorders. *Reprod Sci.* 2009; 16 (2): 216–29.
- ## References
1. Denisova V.M., Jarmolinskaja M.I., Poljakova V.O., Ruliev V.V., Durnova A.O. Osobennosti jekspressii receptorov polovyh steroidnyh gormonov pri naruzhnom genital'nom jendometrioze. [Features of expression of sex steroid hormones receptors in external genital endometriosis] *Molekul'naja medicina.* 2014; 5: 29–32. (in Russian).
 2. Sel'kov S.A., Kramareva N.L., Jarmolinskaja M.I., Pavlov O.V. Izuchenie roli citokinov v patogeneze jendometriosa i vybore immunokorrigirujushhej terapii. [Examination of the role of cytokines in the pathogenesis of endometriosis and in the choice of immunocorrective therapy] *Medicinskaja immunologija.* 2002; 4 (2): 278–9. (in Russian).
 3. Sel'kov S.A., Jarmolinskaja M.I., Pavlov O.V., Sokolov D.I. Sistemnyj i lokal'nyj urovni reguljacii immunopatogeneticheskijh processov u pacientok s naruzhnym genital'nym jendometriozom. [Systemic and local levels of regulation of immunopathogenetic processes in patients with pelvic endometriosis] *Zh. akush. i zhen. bolezni.* 2005; LIV(1): 20–8. (in Russian).
 4. Jarmolinskaja M.I. Citokinovyj profil' peritoneal'noj zhidkosti i perifericheskoj krovi bol'nyh s naruzhnym genital'nym jendometriozom. [Cytokine profile of peritoneal fluid and peripheral blood in patients with pelvic endometriosis] *Zhurnal akusherstva i zhenskijh boleznej.* 2008; LVII (3): 30–4. (in Russian).
 5. Jarmolinskaja M.I. Genital'nyj jendometrioz: vlijanie gormonal'nyh, immunologicheskijh i geneticheskijh faktorov na razvitiye, osobennosti techenija i vybor terapii. [Genital endometriosis: the influence of hormonal, immunological and genetical factors on the development, features of course and the choice of treatment] Doctor of medical sciences thesis. SPb., 2009. (in Russian).
 6. Aghajanova L. Update on the role of leukemia inhibitory factor in assisted reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010; 22 (3): 213–9.
 7. Aghajanova L., Giudice L.C. Molecular Evidence for Differences in Endometrium in Severe Versus Mild Endometriosis. *Reprod Sci.* 2011; 18 (3): 229–51.
 8. AlAsiri S.A., Ghahremani M., McComb P.F. Cornual Polyps of the Fallopian Tube Are Associated with Endometriosis and Anovulation. *Obstetrics and Gynecology International Volume 2012*, article ID 561306, 5 pages doi:10.1155/2012/561306 Available at <http://www.hindawi.com/journals/ogi/2012/561306/> (accessed 05.02.2015).
 9. Alizadeh Z., Shokrzadeh N., Saidijam M., Sanoee M.F. Semi-quantitative analysis of HOXA11, leukemia inhibitory factor and basic transcriptional element binding protein 1 mRNA expression in the mid-secretory endometrium of patients with endometriosis. *Iran Biomed J.* 2011; 15 (3): 66–72.
 10. Aplin J.D., Jones C.J.P., McGinlay P.B., Croxatto H.B., Fazleabas A.T. Progesterone regulates glycosylation in endometrium. *Biochem Soc Trans.* 1997; 25: 1184–7.
 11. Benaglia L., Somigliana E., Santi G., Scarduelli C., Ragni G., Fedele L. IVF and endometriosis-related symptom progression: insights from a prospective study. *Hum Reprod.* 2011; 26 (9): 2368–72.
 12. Bennett J., Baumgarten S.C., Stocco C. GATA4 and GATA6 Silencing in Ovarian Granulosa Cells Affects Levels of mRNAs Involved in Steroidogenesis, Extracellular Structure Organization, IGF-I Activity, and Apoptosis. *Endocrinology.* 2013; 154 (12): 4845–58.
 13. Bilibio J.P., Matte U., de Conto E., Genro V.K., Souza C.A., Cunha-Filho J.S. Dopamine receptor D2 genotype (3438) is associated with moderate/severe endometriosis in infertile women in Brazil. *Fertil Steril.* 2013; 99: 1340–5.
 14. Brosens I., Brosens J.J., Fusi L., Al-Sabbagh M., Kuroda K., Benagiano G. Risks of adverse pregnancy outcome in endometriosis. *Fertil Steril.* 2012; 98: 30–5.
 15. Brosens I.A., De Sutter P., Hamerlynck T., Imeraj L., Yao Z., Cloke B., Brosens J.J., Dhont M. Endometriosis is associated with a decreased risk of pre-eclampsia. *Hum Reprod.* 2007; 22: 1725–9.
 16. Bulun S.E., Cheng Y.-H., Pavone M.E., Xue Q., Attar E., Trukhacheva E., Tokunaga H., Utsunomiya H., Yin P., Luo X., Lin Z., Imir G., Thung S., Su E.J., Kim J.J. Estrogen Receptor- β , Estrogen Receptor- α , and Progesterone Resistance in Endometriosis. *Semin. Reprod. Med.* 2010; 28 (1): 36–43.
 17. Chen P., Zhang Z., Chen Q., Ren F., Li T., Zhang C., Wang D. Expression of Th1 and Th2 cytokine-associated transcription factors, T-bet and GATA-3, in the eutopic endometrium of women with endometriosis. *Acta Histochemica.* 2012; 114: 779–84.

18. Dimitriadis E., White C.A., Jones R.L., Salamonsen L. Cytokines, chemokines and growth factors in endometrium related to implantation Human Reproduction Update. 2005; 11 (6): 613–30.
19. Dyson M.T., Roqueiro D., Monsivais D., Ercan C.M., Pavone M.E., Brooks D.C., Kakinuma T., Ono M., Jafari N., Dai Y., Bulun S.E. Genome-Wide DNA Methylation Analysis Predicts an Epigenetic Switch for GATA Factor Expression in Endometriosis. PLoS Genet. 2014 Mar 6;10 (3): e1004158. Available at: <http://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1004158> (accessed 31.03.2015).
20. Fernando S., Breheny S., Jaques A.M., Halliday J.L., Baker G., Healy D. Preterm birth, ovarian endometriomata, and assisted reproduction. Fertil Steril. 2009;91 (2): 325–30.
21. Fujimoto M., Kanzaki H., Nakayama H., Higuchi T., Hatayama H., Iwai M., Kaneko Y., Mori T., Fujita J. Requirement for transglutaminase in progesterone-induced decidualization of human endometrial stromal cells. Endocrinology 1996; 137: 1096–101.
22. Gomez-Torres M.-J., Acien P., Calmos A., Velasco I. Embryotoxicity of peritoneal fluid in women with endometriosis. Its relation with cytokines and lymphocyte populations Human Reproduction. 2002; 17 (3): 777–81.
23. Gómez R., Abad A., Delgado F., Tamarit S., Simon C., Pellicer A. Effects of hyperprolactinemia treatment with the dopamine agonist quinagolide on endometriotic lesions in patients with endometriosis-associated hyperprolactinemia. Fertil Steril. 2011; 95: 882–8.
24. Hadfield R.M., Lain S.J., Raynes-Greenow C.H., Morris J.M., Roberts C.L. Is there an association between endometriosis and the risk of pre-eclampsia? A population based study. Hum Reprod. 2009; 24: 2348–52.
25. Harada T., Ohata Y., Deura I., Taniguchi F., Iwabe T., Terakawa N. Serum cytokine levels are evaluated in patients with endometriosis. World Endometriosis Society e-Journal. 2008; 10 (1). 5–8.
26. Itoh F., Komohara Y., Takaishi K., Honda R., Tashiro H., Kyo S., Katabuchi H., Takeya M. Possible involvement of signal transducer and activator of transcription-3 in cell-cell interactions of peritoneal macrophages and endometrial stromal cells in human endometriosis. Fertil Steril. 2013; 99(6): 1705–13.
27. Jianjun Z., Yali H., Zhiqun W., Mingming Z., Xia Z. Imbalance of T-cell Transcription Factors Contributes to the Th1 Type Immunity Predominant in Pre-eclampsia. Am J Reprod Immunol. 2010; 63: 38–45.
28. Jones C.J.P., Fazleabas A.T., Mcginlay P.B., Aplin J.D. Cyclic modulation of epithelial glycosylation in human and baboon (*Papio anubis*) endometrium demonstrated by the binding of the agglutinin from *Dolichos biflorus* (DBA). Biol Reprod. 1998; 58: 20–7.
29. Jones C.J.P., Nardo L.G., Litta P., Fazleabas A.T. Ultrastructure and glycosylation of ectopic peritoneal lesions from women with endometriosis, including observations on the contribution of coelomic mesothelium. Reprod Sci. 2009; 16(1): 43–55.
30. Karita M., Yamashita Y., Hayashi A., Yoshida Y., Hayashi M., Yamamoto H., Tanabe A., Terai Y., Ohmichi M. Does advanced-stage endometriosis affect the gene expression of estrogen and progesterone receptors in granulosa cells? Fertil. Steril. 2011; 95 (3): 889–94.
31. Kim K.J., Choi J.S., Kang I., Kim K.W., Jeong C.H., Jeong J.W. Melatonin suppresses tumor progression by reducing angiogenesis stimulated by HIF-1 in a mouse tumor model. J. Pineal. Res. 2013; 54 (3): 264–70.
32. Koc O., Gunduz B., Topcuoglu A., Bugdayci G., Yilmaz F., Duran B. Effects of pinealectomy and melatonin supplementation on endometrial explants in a rat model. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2010; 153 (1): 72–6.
33. Kortelahti M., Antilla M.A., Hippelainen M.I., Heinonen S.T. Obstetric outcome in women with endometriosis — a matched case-control study. Gynecol Obstet Invest. 2003; 56: 207–12.
34. Kwak-Kim J.Y.H., Chung-Bang H.S., Ng S.C., Ntrivalas E.I., Mangubat C.P., Beaman K.D., Beer A.E., Gilman-Sachs A. Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple implantation failures. Human Reproduction. 2003; 18 (4): 767–73.
35. Lousse J.C., Langendonck A.V., Defrere S., Ramos R.G., Colette S., Donnez J. Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease. Front Biosci (Elite Ed). 2012; 4: 23–40.
36. Matalliotakis I., Cakmak H., Dermizaki D., Zervoudis S., Goumenou A., Fragouli Y. Increased rate of endometriosis and spontaneous abortion in an in vitro fertilization program: no correlation with epidemiological factors. Gynecol Endocrinol. 2008; 24 (4): 194–8.
37. Messaoudi S., Hizem S., Al-Sulaiti M.A., Al-Busaidi A.S., Magdoud K., Dendana M., Almawi W.Y., Mahjoub T. Contribution of JAK2 and STAT3 Variants to the Genetic Susceptibility of Recurrent Spontaneous Miscarriage in a Tunisian Population. Genetic testing and molecular biomarkers. 2013; 17, (1): 35–9.
38. Mier-Cabrera J., Jiménez-Zamudio L., García-Latorre E., Cruz-Orozco O., Hernández-Guerrero C. Quantitative and qualitative peritoneal immune profiles, T-cell apoptosis and oxidative stress-associated characteristics in women with minimal and mild endometriosis. BJOG. 2011; 118 (1): 6–16.
39. Novella-Maestre E., Carda C., Noguera I., Ruiz-Sauri A., Garcia-Velasco J.A., Simon C., Pellicer A. Dopamine agonist administration causes a reduction in endometrial implants through modulation of angiogenesis in experimentally induced endometriosis. Human Reproduction. 2009; 24 (5): 1025–35.
40. Novella-Maestre E., Carda C., Ruiz-Sauri A., Garcia-Velasco J.A., Simon C., Pellicer A. Identification and Quantification of Dopamine Receptor 2 in Human Eutopic and Ectopic Endometrium: A Novel Molecular Target for Endometriosis Therapy. Biology of reproduction. 2010; 83: 866–73.
41. Oh H.K., Choi Y.S., Yang Y.-I., Kim J.-H., Leung P.C.K., Choi J.-H. Leptin receptor is induced in endometriosis and leptin stimulates the growth of endometriotic epithelial cells through the JAK2/STAT3 and ERK pathways. Molecular Human Reproduction. 2013; 19 (3): 160–8.

42. Okamoto M., Nasu K., Abe W., Aoyagi Y., Kawano Y., Kai K., Moriyama M., Narahara H. Enhanced miR-210 expression promotes the pathogenesis of endometriosis through activation of signal transducer and activator of transcription. *Human Reproduction*. 2015; 30 (3): 632–41.
43. Podgaec S., Abrao M.S., Dias J.A., Rizzo L.V., de Oliveira R.M., Baracat E.C. Endometriosis: an inflammatory disease with a Th2 immune response component. *Human Reproduction*. 2007; 22 (5): 1373–9.
44. Podgaec S., Dias J.A. Junior, Chapron C., de Oliveira R.M., Baracat E.C., Abrao M.S. Th1 and Th2 immune responses related to pelvic endometriosis. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2010; 56 (1): 92–8.
45. Ponce C., Torres M., Galleguillos C., Sovino H., Boric M.A., Fuentes A. and Johnson M.C. Nuclear factor kB pathway and interleukin-6 are affected in eutopic endometrium of women with endometriosis. *Clinical Reproduction*. 2009; 137: 727–37.
46. Sagrillo-Fagundes L., Soliman A., Vallancourt C. Maternal and placental melatonin: actions and implication for successful pregnancies. *MINERVA GINECOL*. 2014; 66: 251–66.
47. Schwertner A., Conceição Dos Santos C.C., Costa G.D., Deitos A., de Souza A., de Souza I.C., Torres I.L., da Cunha Filho J.S., Caumo W. Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2013; 154 (6): 874–81.
48. Shen L., Wang Q., Huang W., Wang Q., Yuan Q., Huang Y., Lei H. High prevalence of endometrial polyps in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril*. 2011; 95 (8): 2722–4.
49. Sonderegger S., Pollheimer J., Knöflerb M. Wnt Signaling in Implantation, Decidualisation and Placental Differentiation — Review. *Placenta*. 2010; 31 (10): 839–47.
50. Stephansson O., Kieler H., Granath F., Falconer H. Endometriosis, Assisted Reproduction Technology, and Risk of Adverse Pregnancy Outcome. *Human Reproduction*. 2009; 24 (9): 2341–7.
51. Suman P., Gupta S.K. STAT3 and ERK1/2 Cross-talk in Leukaemia Inhibitory Factor Mediated Trophoblastic JEG-3 Cell Invasion and Expression of Mucin 1 and Fos. *Am J Reprod Immunol*. 2014; 72: 65–74.
52. Tomassetti C., Meuleman C., Pexsters A., Mihalyi A., Kyama C., Simsa P., D'Hooghe T.M. Endometriosis, recurrent miscarriage and implantation failure: is there an immunological link? *Reprod Biomed Online*. 2006; 13: 58–64.
53. Velasco I., Acien P., Campos A., Acien M.I., Ruiz-Macia E. Interleukin-6 and other soluble factors in peritoneal fluid and endometriomas and their relation to pain and aromatase expression. *J Reprod Immunol*. 2010; 84 (2):199–205.
54. Vercellini P., Parazzini F., Pietropaolo G., Cipriani S., Fratantuolo M.P., Fedele L. Pregnancy outcome in women with peritoneal, ovarian and rectovaginal endometriosis: a retrospective cohort study. *BJOG*. 2012; 119 (12): 1538–43.
55. Voiculescu S.E., Zygouropoulos N., Zahu C.D., Zagrean A.M. Role of melatonin in embryo fetal development. *Journal of Medicine and Life*. 2014; 7 (4): 488–92.
56. Wang W.-J., Hao C.-F., Yi-Lin, Yin G.-J., Bao S.-H., Qiu L.-H., Lin Q.-D. Increased prevalence of T helper 17 (Th17) cells in peripheral blood and decidua in unexplained recurrent spontaneous abortion patients. *Journal of Reproductive Immunology*. 2010; 84: 164–70.
57. Wei Q., Clair J.B. St., Fu T., Stratton P., Nieman L.K. Reduced expression of biomarkers associated with the implantation window in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2009; 91 (5): 1686–91.
58. Weiss G., Goldsmith L.T., Taylor R.N., Bellet D., Taylor H.S. Inflammation in Reproductive Disorders. *Reprod Sci*. 2009; 16 (2): 216–229.

■ Адреса авторов для переписки

Ярмолинская Мария Игоревна — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». Руководитель Центра «Диагностики и лечения эндометриоза», профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава РФ. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com.

Денисова Валентина Михайловна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом УЗИ с клиникой. ГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова». Врач акушер-гинеколог научно-консультативного отд. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8. **E-mail:** valyik@mail.ru.

Yarmolinskaya Maria Igorevna — MD. Leading research assistant of department of endocrinology of reproduction, head of center “Diagnostics and treatment of endometriosis”. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. Prof. Department of obstetrics and gynecology North-Western state medical University named after I. I. Mechnikov. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia.
E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com.

Denisova Valentina Mihajlovna — PhD, assistant of department of Obstetrics and Gynecology. I. P. Pavlov State Medical University of St. Petersburg. Obstetrician-gynecologist of outpatient department. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 197022, St. Petersburg, L. Tolstogo St., 6/8, Russia.
E-mail: valyik@mail.ru.