

© М. И. Ярмолинская,
В. М. Денисова

ЗНАЧЕНИЕ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ БЕСПЛОДИЯ

ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии
имени Д. О. Отта» СЗО РАМН

УДК: 618.145–007.415

■ Одним из наиболее частых проявлений эндометриоза является бесплодие. В настоящее время большое внимание уделяется изучению патогенеза бесплодия при этом заболевании, однако не существует единой концепции о причинно-следственных связях, приводящих к нарушению репродуктивной функции. В статье приведен обзор литературы о механизмах нарушения фертильности при генитальном эндометриозе. Представлены данные о гормональных, иммунологических, генетических, перитонельных факторах, а также об изменениях эндометрия при имплантации, влияющих на наступление беременности.

■ **Ключевые слова:** эндометриоз; бесплодие; гормональные факторы; иммунология.

В настоящее время не существует консенсуса о клеточной и молекулярной природе генитального эндометриоза и, несмотря на большие достижения в понимании этиологии и патогенеза, клиницисты не имеют единой тактики лечения заболевания. Одним из распространенных клинических проявлений эндометриоза является нарушение репродуктивной функции. Известно, что частота бесплодия при всех локализациях генитального эндометриоза примерно в 3–4 раза превышает частоту бесплодия в популяции, а частота самопроизвольного прерывания беременности (чаще в 1 триместре) колеблется от 10 до 50% [1]. По некоторым данным [34], до 50% женщин с эндометриозом бесплодны. Однако данные литературы, посвященные этой теме, носят противоречивый характер.

Бесплодие и эндометриоз

Бесплодие определяется как отсутствие наступления беременности через 1 год регулярной половой жизни без контрацепции. У здоровых женщин вероятность наступления беременности в каждом отдельном менструальном цикле составляет 15–20%, тогда как у женщин с генитальным эндометриозом без терапии эта вероятность снижается до 2–10% [43, 74]. Существует множество систем стадирования и оценки степени эндометриоза [34], но не каждый метод предсказывает исходы, относящиеся к фертильности в каждом цикле. Факторы, влияющие на фертильность при эндометриозе, сгруппированы в парадигму оценки риска бесплодия — индексе фертильности при эндометриозе (EFI) [4]. EFI предсказывает частоту наступления беременности у пациенток с хирургически подтвержденным эндометриозом, основываясь на степенях пересмотренной классификации американского общества фертильности (r-AFS), функциональной оценке маточных труб и яичников, длительности бесплодия и анамнестических данных о беременностях.

Связь между эндометриозом и бесплодием была доказана более 20 лет назад на моделях животных [9, 25, 40, 68]. Негативное влияние эндометриоза на фертильность подтверждается опытом применения инсеминации донорской спермой в парах с мужским фактором бесплодия. Частота наступления беременности при применении донорской спермы варьировала в зависимости от возраста и составляла от 54% до 75% со средней частотой ежемесячного наступления беременности (MFR) 0,05–0,13 (5–13% в месяц) при применении искусственной инсеминации [34]. Сообщалось о частоте MFR 0,12 у здоровых женщин по сравнению с показателем 0,036 у женщин с эндометриозом минимальной степени распространенности [34]. Также при использовании замороженной спермы доноров в проспективном рандомизированном исследовании было показано, что как интрацервикальная,

так и внутриматочная инсеминации, были более успешными у женщин без эндометриоза по сравнению с больными эндометриозом [74].

Известно о снижении качества эмбрионов и уменьшении частоты наступления беременностей в циклах ЭКО при эндометриозе. Эндометриоз уменьшает частоту успешного продвижения гамет по фаллопиевым трубам. Проведенный мета-анализ [5] показал, что эндометриоз уменьшает частоту успешных попыток ЭКО в прямой зависимости от степени распространенности заболевания. Показано, что женщины с III/IV степенью распространенности наружного генитального эндометриоза (НГЭ) имеют значительно более низкую частоту имплантации по сравнению со здоровыми женщинами (13,7% и 28,3% соответственно), а также достоверно меньшую частоту наступления беременности (22,6% и 40,0% соответственно). Проведенный в 2002 году мета-анализ 22 исследований, описывающий исходы ЭКО у больных с НГЭ показал, что частота беременностей после ЭКО была значительно ниже у женщин с III–IV степенью НГЭ, по сравнению с I–II степенями НГЭ, что подразумевает потенциальную «эндометриоидную природу» этих отличий [8]. Эти данные согласуются с результатами другой работы, показавшей, что эндометриоз играет определяющую роль в фертильности в случае распространенных форм заболевания [78]. Сниженная частота оплодотворения при I–II степени распространенности НГЭ может быть причиной снижения фертильности, вероятно, из-за неблагоприятного влияния заболевания на качество эмбрионов [20].

Однако имеются данные о том, что эндометриоз не приводит к уменьшению частоты наступления беременностей при процедурах ЭКО/ИКСИ [33]; а частота наступления беременности при эндометриоидных кистах яичников такая же, как и при других доброкачественных опухолях яичников, однако отмечено ухудшение качества эмбрионов [50].

Механизмы бесплодия при эндометриозе

Несмотря на многочисленные обсуждения в литературных источниках, причинно-следственные взаимоотношения между эндометриозом и бесплодием не полностью ясны. Основные гипотезы генеза нарушения фертильности при эндометриозе следующие [33]:

1 — перитонеальные факторы, включающие изменения в перитонеальной жидкости, спайки, воспалительные влияния, связанные с активированными макрофагами, вариабельность биоактивных факторов, влияющих на овуляцию, опло-

дотворение, качество эмбриона и имплантацию, нарушение тазовой анатомии и нарушенные свойства брюшины, которые могут приводить в том числе и к трубному фактору бесплодия;

2 — овариальные факторы, которые связаны с эндокринными и овуляторными изменениями и приводят к нарушениям качества ооцитов и эмбрионов;

3 — факторы, связанные с паракринными регуляторными механизмами, вовлеченные в эпителиально-мезенхимальные взаимоотношения, которые приводят к нарушениям имплантации. Особое место отводится «прогестероно-резистентности», являющейся не только причиной при неудачах имплантации у женщин с бесплодием и эндометриозом, но и объясняющей рецидивы заболевания.

Кроме того, существуют данные, что у пациенток с эндометриозом имеется избыток железа в различных отделах брюшной полости (в перитонеальной жидкости, эндометриоидных гетеротопиях, брюшине и макрофагах) и отмечено, что повышенный уровень железа снижает акросомальную реакцию и тем самым нарушает фертильность. Кроме того, железо, являясь прооксидантом, играет роль в развитии воспалительной реакции при эндометриозе [27, 55, 66]. Также существуют данные о нарушении транспорта спермы, что может приводить к нарушению фертильности у женщин, страдающих этим заболеванием [48].

Значение эндокринных факторов в патогенезе эндометриоза и бесплодия

Несомненно, НГЭ является гормонозависимым заболеванием. Известно, что развитие различных форм эндометриоза происходит на фоне нарушений функционирования «гипоталамо-гипофизарно-яичниковой» системы. В репродуктивном возрасте заболевание характеризуется абсолютной и относительной гиперэстрогемией [3].

Роль эстрогенов

Рецепторы эстрогенов (ER) играют важную роль в опосредованном действии эстрогенов в клетках-мишенях. ER — члены семейства ядерных рецепторов и действуют через лиганд-регулируемые факторы транскрипции. Существуют две изоформы рецепторов эстрогенов ER α и ER β , которые кодируются разными генами. Определено, что ER α имеют более высокую аффинность к эстрогенам и являются доминирующей формой рецепторов в нормальном эндометрии. Поскольку большие количества мРНК ER β обнаружены в яичниках и гранулезных клетках, считается, что ER β играют роль преимуществен-

но в функции овуляции [62, 82]. Обнаружено, что полиморфизм ER β +1730 G/A связан как с бесплодием, так и с бесплодием, обусловленным эндометриозом. Присутствие только одной копии полиморфного аллеля А повышает риск развития эндометриоза в 1,91 раза, а риск бесплодия в 1,96 раза по сравнению с контрольной группой [82].

В патогенезе заболевания схематично можно выделить три источника эстрогенов, оказывающих непосредственное влияние на эндометриозные гетеротопии. Первый источник — это яичниковый стероидогенез. Вторым источником эстрадиола — ароматизация андрогенов в периферических тканях (жировой ткани, коже и др.). Третий источник эстрогенов — местный синтез в эктопической ткани (эндометриозные гетеротопии).

Известно, что содержание эстрадиола в перитонеальной жидкости (ПЖ) больных НГЭ многократно превышает этот показатель в контрольной группе, что подтверждает гормональную активность эндометриозных гетеротопий [3]. Продукция 17 β -эстрадиола является результатом хрупкого баланса между синтезом и инактивацией. Продукция эстрадиола (Е 2) опосредована 17 β -гидроксистероид-дегидрогеназой (17 β -HSD), а также стероид-сульфатазой, которая превращает сульфатированные эстрогены в биологически активные эстрогены. Выделяют несколько типов 17 β -HSD: тип 1 в большей степени катализирует превращение эстрона в эстрадиол, в то время как тип 2 — обратную реакцию. Именно 17 β -HSD регулирует уровень активных эстрогенов в тканях [57, 60]

В эндометриозных гетеротопиях по сравнению с нормальным эндометрием была обнаружена гиперэкспрессия транскриптов генов 17 β -HSD 1-го типа и эстроген-сульфатазы [26, 31, 72]. Другим ключевым белком, который считается лимитирующим элементом в биосинтезе стероидов, является острый регуляторный стероидогенный белок (StAR) [76]. StAR не является ферментом, однако он ответственен за транспорт субстрата синтеза стероидов — холестерина — через митохондриальную мембрану. В эндометриозных очагах уровень StAR значительно повышен. Отмечено, что эндометриозные гетеротопии имеют более высокую способность к продукции 17 β -эстрадиола, чем эутопический эндометрий больных эндометриозом и здоровых женщин [15, 28]. Кроме того, обнаружено, что чувствительность рецепторов стероидных гормонов в эктопических очагах снижена или изменена, что проявляется резистентностью некоторых очагов эндометриоза к действию гормональных препаратов [19, 34].

Прогестерон

Отмечено, что генитальный эндометриоз у 50,4% больных сочетается с нормогонадотропной недостаточностью яичников, проявляющейся ановуляцией или недостаточностью лютеиновой фазы цикла [3].

Рецептор прогестерона (PR) человека имеет две изоформы, которые модулируют биологические свойства прогестерона: изоформу А, которая способна ингибировать активацию рецепторов эстрогенов, и изоформу В, которая способна активировать рецепторы эстрогенов. Описано несколько полиморфизмов гена PR, среди которых один особо выделяется PROGINs. Полиморфизм PROGINs продуцирует уменьшение стабильности гена рецептора прогестерона, приводит к потере его способности связываться с рецепторами эстрогенов и способствует увеличению чувствительности эндометрия к воздействию эстрогенов. Принято считать, что изоформа А может приводить к увеличенной экспрессии изоформы В, когда она содержит полиморфизм PROGINs, таким образом, способствуя онкогенному действию этого полиморфизма [22, 33]. Также отмечено, что PR в эндометрии женщин с НГЭ подавлены из-за нарушения соотношений рецепторов эстрогенов β и α [75].

Одной из важных проблем при НГЭ является резистентность к прогестерону, связанная со снижением общего числа рецепторов. Прогестероно-резистентность может нарушать экспрессию индуцируемых прогестероном белков, важных для имплантации и рецептивности эндометрия, что также может приводить к бесплодию, ассоциированному с эндометриозом. В нормальной эндометрии прогестерон действует через PR в клетках стромы и индуцирует секрецию паракринных факторов, которые в свою очередь стимулируют экспрессию в соседних эпителиальных клетках фермента 17 β -HSD 2 типа. В эндометриозной ткани прогестерон не способен индуцировать экспрессию 17 β -HSD 2 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 [14].

Нарушения экспрессии рецепторов половых стероидов при эндометриозе могут также приводить к недостаточной функции яичников и, таким образом, оказывать влияние на фертиль-

ность [58]. Определена более высокая экспрессия генов PR-A и ER- α в гранулезных клетках пациенток с эндометриозом, по сравнению с пациентами с трубным фактором бесплодия, что может быть ведущей причиной нарушения функции яичников при эндометриозе [45].

Пролактин и НГЭ

В репродуктивном периоде у больных НГЭ достаточно часто наблюдается гиперпролактинемия [54]. Предполагалось, что относительная гиперпролактинемия может быть причиной бесплодия, связанного с эндометриозом. В большинстве работ не выявлено достоверного отличия содержания пролактина в ПЖ или фолликулярной жидкости у женщин с НГЭ и в группе контроля [23, 24, 37]. Однако в ряде исследований обнаружена повышенная секреция пролактина эндометриоидными гетеротопиями и наличие положительной взаимосвязи между уровнем пролактина и очагами эндометриоза [56]. Некоторые авторы полагают, что более высокие уровни пролактина в сыворотке могут быть ассоциированы с эндометриозом и его прогрессированием [37]. В одном из исследований [10] было обнаружено, что частота встречаемости редкого аллеля полиморфизма C3438T 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 пост-сигнальном рецептором механизме, что приводит к повышению уровня пролактина. Таким образом, пролактин, обладая ангиогенным действием, может играть определенную роль в имплантации эндометриоидных гетеротопий.

Андрогены

Роль андрогенов в патогенезе эндометриоза точно не установлена. Были идентифицированы рецепторы андрогенов (AR) в эндометрии человека, но их локализация и роль в регуляции носят противоречивый характер. Андрогены должны противодействовать влиянию эстрогенов на клеточную пролиферацию, а также играть роль в физиологических механизмах и при патологии эндометрия. AR локализованы в ядрах железистых эпителиальных клеток, а также в клетках стромы. Присутствие AR в эутопическом и эктопическом эндометрии предполагает возможную, но еще не выявленную роль андрогенов в патопатологии эндометриоза. Данные о различных уровнях экспрессии AR, 5 α -редуктазы (5 α -R) 1 и 5 α -R2 предполагают, что влияние андрогенов на эндометрий может быть гетерогенным, и что

женщины могут обладать различной чувствительностью эндометрия к андрогенам. Это является объяснением различной эффективности применения препарата даназол, обладающего выраженным андрогенным влиянием. В будущем применение новых андрогенных препаратов может быть эффективным при выборе индивидуальной гормональной терапии эндометриоза [16].

Кортизол и НГЭ

Определено, что уровни кортизола в сыворотке бесплодных женщин с НГЭ III–IV степени значительно повышены, по сравнению с фертильными больными эндометриозом [54]. В перитонеальной и фолликулярной жидкостях не определялось значимых отличий концентрации кортизола между группами. Однако в некоторых исследованиях [46] отмечено, что уровень кортизола в перивульварном фолликуле у женщин с бесплодием и минимальным эндометриозом и эндометриозом средней степени распространенности снижен по сравнению с контролем. Роль глюкокортикостероидов в созревании ооцита человека не полностью ясна, но присутствие активных глюкокортикоидов (кортизола) может быть важным для созревания ооцита и имплантации эмбриона. Известно, что зачатие и перенос эмбриона связаны с более высокими концентрациями кортизола [46]. Более высокие уровни кортизола в сыворотке у женщин с эндометриозом могут быть связаны как с физическим, так и эмоциональным стрессом, который может способствовать развитию заболевания. Увеличение уровня кортизола в периферической крови, который ингибирует активность натуральных киллерных NK-клеток, может способствовать развитию эндометриоза у женщин, имеющих предрасположенность к этому заболеванию [54].

Мелатонин

Мелатонин — гормон индоламинового типа, синтезируемый пинеалоцитами, клетками эпифиза, из серотонина под действием N-ацетилтрансферазы и оксиндол-O-метилтрансферазы. Секреция мелатонина происходит преимущественно в ночное время с помощью супрахиазматических ядер гипоталамуса. Одной из основных функций шишковидной железы является регуляция репродуктивной системы, в частности, посредством влияния мелатонина на гипоталамо-гипофизарную систему. Известно, что мелатонин является ингибитором гонадотропной функции. Обнаружено, что применение мелатонина оказывает противовоспалительный и анальгезирующий эффект у больных эндометриозом [71]. Было

доказано действие данного гормона на уменьшение тазовых болей и выраженности дисменореи. В одной из работ [49] было продемонстрировано, что у крыс с удаленным эпифизом при создании модели эндометриоза, применение мелатонина предотвратило развитие эндометриозных гетеротопий. Также получены данные о подавлении опухолевого неоваскулогенеза на фоне применения мелатонина [47].

Особенности рецептивности эндометрия и имплантации при эндометриозе

Изменения рецептивности эндометрия и связанные с ними нарушения имплантации, приводят к различным проблемам фертильности у женщин с эндометриозом, таким как бесплодие, невынашивание беременности, гестоз. В эндометрии имеется ряд факторов (соотношение половых стероидных гормонов, молекулы сигнальных путей, иммунологические факторы), обеспечивающих успешную имплантацию.

Эндометрий женщин с эндометриозом отличается от эндометрия здоровых женщин по уровню экспрессии мРНК и белка апоА-1. Повышение экспрессии мРНК и снижение экспрессии белка свидетельствует о наличии трансляционного блока [12]. Эндометриоз ассоциирован с повышенным уровнем экспрессии мРНК апоА-1, нарушенной экспрессией в эндометрии в среднюю секреторную фазу менструального цикла и повышением его уровня в ПЖ. Эти нарушения экспрессии апоА-1 могут приводить к нарушению процесса имплантации [12].

В ряде работ [17, 79] показано снижение в эндометрии транскрипторных маркеров имплантации, таких как гликоделин А (GdA), остеопонтин (OPN), лизофосфатидная кислота (LPA) и генов *HOXA10* и *HOXA1* в позднюю секреторную фазу менструального цикла, а также снижение LPA3, *HOXA10* и OPN в среднюю секреторную фазу. Интересно отметить, что LPA3 влияет на процесс имплантации через повышение проницаемости сосудов благодаря своей связи с ЦОГ-2 и влиянием на синтез простагландинов [79]. Известно, что изучаемые маркеры являются прогестерон-зависимыми, что позволяет сделать заключение о наличии прогестерон-резистентности эндометрия у женщин с эндометриозом.

Изучено влияние гена *HOX* на репродуктивную функцию. Исследования на мышах показали, что дефицит генов *Hoxa10* и *Hoxa11* приводит к стерильности. У женщин показано увеличение экспрессии гена *HOXA10* в эндометрии в среднюю секреторную фазу менструального цикла и во время имплантации в железистых клетках эндометрия. Известно, что *HOXA10* и *HOXA11*

стимулируются эстрогенами и прогестероном, а также могут регулироваться витамином D и подавляться тестостероном. Кроме того, на них оказывают влияние воспалительные цитокины: интерлейкин (IL) 1 β ведет к уменьшению экспрессии *HOXA10* на 90%. Воздействие IL-1 β на клетки эндометрия человека приводит к полному подавлению экспрессии *HOXA1* и уменьшению экспрессии почти на 90% *HOXA9*, *HOXA10* и *HOXA11*, причем эта тенденция сохраняется даже в присутствии прогестерона [80]. Также отмечено снижение уровня экспрессии мРНК *HOXA11* и *HOXA10* под воздействием микроРНК в эндометрии женщин с эндометриозом во время имплантации, что может оказывать негативное влияние на этот процесс [7, 63].

Определенную роль в патогенезе эндометриоза играет нарушение ремоделирования, пролиферации, адгезии и взаимодействий с внеклеточным матриксом (ВМК). Клеточные взаимодействия с внеклеточным окружением достигаются при развитии динамического ремоделирования актинового цитоскелета, ведущего к формированию спаечного процесса и изменений морфологии клеточных мембран. Эти процессы находятся под контролем эстрадиола, который увеличивает миграционную способность клеток эндометрия [32]. Показано, что клетки эндометрия больных эндометриозом обладают повышенными адгезивными свойствами, что является одним из звеньев патогенеза заболевания [38].

Муцины (MUC) — высоко-молекулярные гликопротеины с функцией защиты эпителия респираторного, желудочно-кишечного тракта и репродуктивной системы [81]. В эндометрии MUC1 и MUC4 играют важную роль, усиливая рост ткани. Показано, что полиморфизм MUC4 ассоциирован с распространенными стадиями эндометриоза и бесплодием. В отношении нарушения фертильности MUC4 может способствовать клеточной пролиферации и обладает антиапоптотическими свойствами. Кроме того, MUC4 может способствовать клеточной миграции, изменению микроокружения в эндометрии, что приводит к нарушению имплантации [18].

Для обеспечения ответа матки на мезенхимально-эпителиальные взаимодействия необходим ряд сигнальных молекул. Активность эстрогенов четко контролируется во время пери-имплантационного периода для создания оптимальных условий для рецептивности эндометрия, поскольку, при ее отсутствии и чрезмерном усилении возможно закрытие так называемого «окна имплантации». Прогестерон может ослаблять индуцированную эстрогенами экспрессию генов в эпителиальных клетках эндометрия, и

эта супрессия определяется стромальными прогестероновыми рецепторами, предполагая, что координированное взаимодействие эстрогенов и прогестерона зависит от перекрестного взаимодействия эпителия и стромы эндометрия [34, 51].

Главные отличия в сигнальном пути, который включает членов семейства эпидермального фактора роста (EGF), наблюдались в пролиферативную и среднюю секреторную фазы менструального цикла между тяжелым и умеренным эндометриозом. Показано, что экспрессия мРНК рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) была повышена при тяжелом эндометриозе в эндометрии в пролиферативную и раннюю секреторную фазы, что подтверждает его вовлечение в развитие тяжелых форм заболевания [5].

Рецептивность эндометрия появляется в короткий период времени в среднюю секреторную фазу менструального цикла — это время так называемого «окна имплантации», когда эндометрий может принять и поддержать имплантацию эмбриона. В начальные стадии имплантации сигналы между бластоцистой и эндометрием модулируют молекулы клеточной адгезии (CAM), включая рецепторы интегринов и ассоциированные с ними лиганды внеклеточного матрикса (ВКМ) на поверхности эндометрия и трофобласта. Хотя процессы адгезии в целом находятся под влиянием эстрогенов и прогестерона, другие секретируемые факторы, такие как цитокины, факторы роста и протеазы, являются медиаторами этого процесса. Определено [69], что активин А регулирует транскрипцию генов через трансмембранные рецепторы активина А 2 типа (ActRIIA/B) и рецепторы активина 1 типа (ActRIA или ALK4) и далее через медиаторы клеточного ответа Smad 2 и 3. В эндометрии субъединица β А активина А локализована в железистых эпителиальных клетках, причем в среднюю секреторную фазу менструального цикла ее количество больше. Было обнаружено, что иммунореактивная β А субъединица активина А повышена в железистом эпителии эндометрия женщин с эндометриозом. Во время имплантации успешная адгезия бластоцисты на рецептивный эндометрий нуждается в молекулах клеточной адгезии на поверхности трофоэктодермы [73].

Важную роль в процессе имплантации играют белки внеклеточного матрикса, а также их взаимодействие с факторами роста. В эндометрии проводилось изучение экспрессии мРНК и иммунореактивности протеогликана внеклеточного матрикса верзикана (VCAN). У здоровых

женщин иммунореактивность VCAN была слабой, особенно в пролиферативную фазу менструального цикла, тогда как выраженная иммунореактивность наблюдалась в строме эндометрия женщин с тяжелым эндометриозом и в эпителии образцов эндометрия при умеренной степени распространенности заболевания. Верзикан может связываться с интегринными на поверхности клеток, стимулируя пролиферацию клеток и ингибируя апоптоз. Кроме того, он имеет множество функций и взаимодействует с множеством систем. Например, чрезмерная экспрессия VCAN может повышать регуляцию рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR). Также экспрессия VCAN увеличена в эндотелиальных клетках с увеличенными миграционными свойствами. Таким образом, высокие уровни VCAN могут способствовать инвазивному фенотипу клеток эндометрия при эндометриозе посредством влияния на их пролиферацию, апоптоз, адгезию и миграцию и могут быть причиной повышения уровня EGFR при заболевании [5].

Фибробласты стромы эндометрия человека (hESF) в ответ на воздействие прогестерона после эстрадиола подвергаются морфологической дифференциации, которая изменяет цитоскелет и функциональный переход от фибробласто-подобных к эпителио-подобным клеткам, этому процессу сопутствует уникальный биосинтетический и секреторный фенотип, и он играет принципиальную роль в успешной имплантации [6]. Ответ фибробластов стромы эндометрия на прогестерон комплексный и включает активацию протеинкиназ, гена PR, и другие пути, которые перекрещиваются между собой, среди них связывание прогестерона с его ядерным рецептором и негеномные механизмы. Резистентность к прогестерону, присутствующая в эндометрии женщин с эндометриозом, связана с низкими уровнями экспрессии PR, нарушенной экспрессией специфических факторов транскрипции и дисрегуляцией функциональных путей, которые приводят hESF в децидуализации. Была показана [6] повышенная экспрессия семейств EGF и TGFB в фибробластах стромы эндометрия при эндометриозе, по сравнению со здоровыми женщинами. Также была определена кинетика экспрессии генов и путей при раннем, среднем и позднем ответе на воздействие прогестерона в фибробластах стромы эндометрия женщин с эндометриозом и без него. Вероятно, что прогестероно-резистентность в эутопическом эндометрии женщин с эндометриозом происходит не из-за нарушения регуляции PR, а из-за нарушения регуляции раннего ответа на прогестерон [6].

По всей видимости, при физиологическом ответе эндометрия на воздействие прогестерона вовлекаются компоненты киназного каскада, что приводит к ингибированию E 2-опосредованной пролиферации, и соответственной дифференциации децидуального фенотипа. При эндометриозе не происходит такого раннего ответа, что ведет к дальнейшему аномальному ответу на воздействие прогестерона этим типом клеток [6].

Роль перитонеальных факторов в патогенезе эндометриоза, ассоциированного с бесплодием

Развитию эндометриоза способствуют повышенная адгезивная, инвазивная способность клеток эндометрия, усиленный ангиогенез. Эти факторы являются важными для формирования эндометриодных гетеротопий и приводят к развитию спаечного процесса в брюшной полости [70]. Повышенной инвазии способствуют высокий уровень активатора плазминогена и матриксных металлопротеиназ (MMPs). В литературе описано повышение активности MMPs 1, 2, 3, 7, 9, 10 при эндометриозе, причем уровень ферментов возрастает с увеличением тяжести и распространенности заболевания; а также отмечен пониженный уровень экспрессии тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (TIMP), что способствует процессам инвазии эндометриодных имплантов [21, 67].

Показана роль некоторых иммунологических факторов в защите эндометриодных клеток от апоптоза. Определено, что таким действием обладают васкуло-эндотелиальный фактор роста (VEGF) и IL-1 β , дополнительно к их проангиогенной роли [11].

Аутоиммунный ответ может способствовать развитию эндометриоза. Эндометриоз приводит к повреждению ткани, продукции антител к эндометрию, яичникам, фосфолипидам, гистонам и ассоциирован с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как тиреоидит или системная красная волчанка [80].

Воспалительная реакция при эндометриозе

Эндометриоз — это заболевание, которое характеризуется хронической воспалительной реакцией в малом тазу и сопровождается повреждением функции иммунокомпетентных клеток, продукцией большого числа цитокинов, факторов роста, свободных радикалов кислорода [27, 80]. Все это в избытке присутствует в ПЖ больных эндометриозом. Отмечено, что объем перитонеальной жидкости при эндометриозе в несколько раз больше, чем у здоровых женщин [80].

Определено, что экспрессия IL-1, IL-6 и TNF- α повышена в ПЖ у женщин с эндометриозом. Известно, что IL-6 и TNF- α способствуют пролиферации, адгезии клеток эндометрия и ангиогенезу, а сами эндометриодные гетеротопии могут секретировать TNF- α и IL-1 [80].

IL-1 является провоспалительным цитокином с разнообразными функциями, это главный провоспалительный цитокин, который физиологически вовлечен в процесс овуляции и имплантации, и патологически в эпителий карциномы эндометрия, опухоли эндометрия и эндометриоз. Максимальная секреция IL-1 β наблюдается в эндометрии человека в позднюю секреторную фазу менструального цикла. IL-1 β может увеличивать количество NK-клеток в среднюю секреторную фазу цикла в эндометрии, что способствует клеточному ответу децидуальной оболочки [30]. IL-1 β может также увеличивать секрецию IL-6 в ПЖ женщин с эндометриозом совместно с TNF α [36]. Показано, что повышенные уровни IL-1 β могут способствовать имплантации фрагментов эндометрия на брюшине [13].

TNF α — провоспалительный цитокин, продуцируется Th1 типа и активированными перитонеальными лейкоцитами, отмечено повышение его уровня при НГЭ [36, 39, 52]. TNF α — секреторный фактор активированных макрофагов, обладает воспалительными, цитотоксическими и ангиогенными свойствами, индуцирует экспрессию IL-6 и IL-8, повышен в ПЖ и периферической крови женщин с эндометриозом, причем отмечена положительная корреляция уровня TNF α со степенью распространенности заболевания [39, 69]. Определено, что TNF α подавляет рост трофобластов, включая апоптоз в этих клетках. Этот цитокин присутствует на поверхности якорных ворсинок, инвазивного интерстициального цитотрофобласта, эндovasкулярных трофобластов, которые проникают в спиральные артерии, что предполагает роль TNF α в инвазии трофобласта. Были получены данные, что у женщин с привычным невынашиванием беременности или бесплодием соотношение TNF α /IL-4 повышено по сравнению с контролем [52]. TNF α усиливает экспрессию матриксных металлопротеиназ, стимулирует ангиогенез, усиливая экспрессию IL-8 [42]. Одной из ключевых функций TNF α в плацентарном ложе может быть индукция лимфоангиогенеза при раннем сроке беременности [41]. Была показана различная экспрессия TNF α в зависимости от фазы менструального цикла: минимальная экспрессия была отмечена в раннюю пролиферативную фазу, максимальная — в позднюю пролиферативную фазу [41]. Повышенная продукция TNF α при эндометриозе связана с

бесплодием, оказывая влияние на подвижность, функции и развитие сперматозоидов [41, 53, 69].

IL-2 продуцируется Т-хелперами 1-го типа [61]. Данные о роли IL-2 при эндометриозе достаточно противоречивы. Определено, что при эндометриозе и бесплодии концентрации IL-2 в перитонеальной жидкости повышены. Однако количество растворимых рецепторов IL-2 у пациенток с бесплодием и эндометриозом не отличается от женщин без эндометриоза [35, 64]. По другим данным, экспрессия IL-2 в эндометриодных гетеротопиях при бесплодии снижена [44]. При анализе группы пациенток с эндометриозом, страдающих бесплодием, с повышенным уровнем IL-2 в ПЖ было отмечено, что у 63,6% этих женщин диагностирован глубокий инфильтрирующий эндометриоз, что позволяет сделать вывод о том, что увеличение уровня провоспалительных цитокинов, таких как IL-2, у больных с глубокими эндометриодными очагами вовлечено в патогенез бесплодия [65].

IL-6 — многофункциональный цитокин, который регулирует различные аспекты иммунного ответа, реакции острой фазы и гемопоэза, имеет некоторые совместные с IL-11 и LIF (лейкемия-ингибирующий фактор) функции. Известно, что мыши с дефицитом IL-6 имеют сниженную фертильность и уменьшенное число сайтов имплантации. У женщин IL-6 слабо экспрессируется в пролиферативную фазу менструального цикла, но на достаточно высоком уровне экспрессируется в среднюю секреторную фазу цикла, преимущественно в железистых эпителиальных клетках эндометрия [30]. Следует заметить, что не только низкий, но и высокий уровень IL-6 может оказывать влияние на фертильность с связи с эмбриотоксическими и сперматотоксическими свойствами данного цитокина [36, 53, 59]. При эндометриозе в ПЖ наблюдается повышенный уровень IL-6 [2]. Эмбриотоксический эффект IL-6 был доказан в опыте, когда большое количество эмбрионов не достигали стадии бластоцисты. Помимо нарушения эмбриогенеза и процесса имплантации при высоком содержании IL-6, отмечается другой, не менее важный эффект на процесс оплодотворения. В опыте *in vitro* было доказано, что в высоких концентрациях IL-6 совместно с растворимым IL6-R обладает сперматотоксичностью, достоверно уменьшая количество живых и подвижных форм сперматозоидов [53]. Также показано, что уровень IL-6 повышен в фолликулярной жидкости пациенток с бесплодием [77].

IL-11 впервые описан как фактор гемопоэза, однако, известны его противовоспалительные свойства. У мышей с дефектами рецепторов IL-11 наблюдаются нарушения фертильности, сходные

с таковыми у LIF — дефектных мышей. У женщин IL-11 экспрессируется в железистых эпителиальных клетках эндометрия. IL-11 идентифицирован в позднюю секреторную фазу и при ранних сроках беременности. Определено, что содержание этого цитокина снижено в эндометрии женщин с бесплодием и эндометриозом [29].

Таким образом, изменения генетических, гормональных, иммунологических факторов и нарушения их взаимодействия при эндометриозе оказывают негативное влияние на репродуктивную функцию, приводя к бесплодию и невынашиванию беременности. Индивидуальный подход к коррекции этих нарушений позволит повысить эффективность лечения заболевания и будет способствовать реализации репродуктивной функции у больных эндометриозом.

Литература

1. Баскаков В. П., Цвелев Ю. В., Кура Е. Ф. Эндометриодная болезнь. СПб.: Изд-во Н-Л; 2002.
2. 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.
3. Ярмолинская М. И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб.; 2009.
4. Adamson G. D., Pasta D. J. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 1609–15.
5. Aghajanova L., Giudice L. C. Molecular evidence for differences in endometrium in severe versus mild endometriosis. *Reprod Sci.* 2011; 18 (3): 229–51.
6. Aghajanova L., Tatsumi K., Horcajadas J. A. et al. Unique transcriptome, pathways, and networks in the human endometrial fibroblast response to progesterone in endometriosis. *Biology of reproduction.* 2011; 84: 801–15.
7. Alizadeh Z., Shokrzadeh N., Saidijam M. et al. 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.
8. Barnhart K., Dunsmoor-Su R., Coutifaris C. Effect of endometriosis on *in vitro* fertilization. *Fertil. Steril.* 2002; 77 (5): 1148–55.
9. Barragan J. C., Brotons J., Ruiz J. A. et al. Experimentally induced endometriosis in rats: effect on fertility and the effects of pregnancy and lactation on the ectopic endometrial tissue. *Fertil. Steril.* 1992; 58: 1215–9.
10. Bilibio J. P., Matte U., de Conto E. et al. Dopamine receptor D2 genotype (3438) is associated with moderate/severe endometriosis in infertile women in Brazil. *Fertil. Steril.* 2013; 99 (5): 1340–5.
11. Bilotas M., Meresman G., Buquet R. et al. Effect of vascular endothelial growth factor and interleukin-1beta on apoptosis in

- endometrial cell cultures from patients with endometriosis and controls. *J. Reprod. Immunol.* 2010; 84 (2): 193–8.
12. *Brosens J. J., Hodgetts A., Feroze-Zaidi F.* et al. Proteomic analysis of endometrium from fertile and infertile patients suggests a role for apolipoprotein A-I in embryo implantation failure and endometriosis. *Molecular Human Reproduction.* 2010; 16 (4): 273–85.
 13. *Bulun S. E.* Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 268–79.
 14. *Bulun S. E., Cheng Y. H., Pavone M. E.* et al. 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase-2 deficiency and progesterone resistance in endometriosis. *Semin. Reprod. Med.* 2010; 28 (1): 44–50.
 15. *Bulun S. E., Zeitoun K., Takayama K.* et al. Estrogen production in endometriosis and use of aromatase inhibitors to treat endometriosis. *Endocrine-Related Cancer.* 1999; 6: 293–301.
 16. *Carneiro M. M., Morsch D. M., Camargos A. F.* et al. Androgen receptor and 5 α -reductase are expressed in pelvic endometriosis. *BJOG.* 2008; 115: 113–7.
 17. *Casals G., Ordi J., Creus M.* et al. Expression pattern of osteopontin and $\alpha\beta$ 3 integrin during the implantation window in infertile patients with early stages of endometriosis. *Hum. Reprod.* 2012; 27 (3): 805–13.
 18. *Chang C. Y.-Y., Chang H.-W., Chen C.-M.* et al. MUC4 gene polymorphisms associate with endometriosis development and endometriosis-related infertility. *BMC Medicine.* 2011; 9: 19
 19. *Christofolini D. M., Vilarino F. L., Mafra F. A.* et al. Combination of polymorphisms in luteinizing hormone β , estrogen receptor β and progesterone receptor and susceptibility to infertility and endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011; 158 (4): 260–4.
 20. *Coccia M. E., Rizzello F., Mariani G.* et al. Impact of endometriosis on in vitro fertilization and embryo transfer cycles in young women: a stage-dependent interference. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2011; 90 (11): 1232–8.
 21. *Collette T., Maheux R., Mailloux J.* et al. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 in the eutopic endometrial tissue of women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 2006; 21: 3059–67.
 22. *Costa I. R., Silva R. C., Frare A. B.* et al. Polymorphism of the progesterone receptor gene associated with endometriosis in patients from Goiás, Brazil. *Genet. Mol. Res.* 2011; 10 (3): 1364–70.
 23. *Cunha-Filho J.S., Gross J. L., Lemos N. A.* et al. Hyperprolactinemia and luteal insufficiency in infertile patients with mild and minimal endometriosis. *Horm. Metab. Res.* 2001; 33 (4): 216–20.
 24. *Cunha-Filho J.S., Gross J. L., Lemos N. A.* et al. Prolactin and growth hormone secretion after thyrotrophin-releasing hormone infusion and dopaminergic (DA2) blockade in infertile patients with minimal/mild endometriosis. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 960–5.
 25. *D'Hooghe T. M., Bambra C. S., Raeymaekers B. M.* et al. The cycle pregnancy rate is normal in baboons with stage I endometriosis but decreased in primates with stage II and stage III–IV disease. *Fertil. Steril.* 1996; 66 (5): 809–13.
 26. *Dassen H., Punyadeera C., Kamps R.* et al. Estrogen metabolizing enzymes in endometrium and endometriosis. *Human Reproduction.* 2007; 22 (12): 3148–58.
 27. *Defrère S., González-Ramos R., Lousse J.-C.* et al. Insights into iron and nuclear factor-kappa B (NF- κ B) involvement in chronic inflammatory processes in peritoneal endometriosis. *Histol. Histopathol.* 2011; 26: 1083–92.
 28. *Delvoux B., Groothuis P., D'Hooghe T.* et al. Increased production of 17 β -estradiol in endometriosis lesions is the result of impaired metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2009; 94 (3): 876–83.
 29. *Dimitriadis E., Stoikos C., Stafford-Bell M.* et al. Interleukin-11, IL-11 receptor α and leukemia inhibitory factor are dysregulated in endometrium of infertile women with endometriosis during the implantation window. *J. Reprod. Immunol.* 2006; 69: 53–64.
 30. *Dimitriadis E., White C. A., Jones R. L.* et al. Cytokines, chemokines and growth factors in endometrium related to implantation. *Human Reproduction Update.* 2005; 11 (6): 613–30.
 31. *Ezaki K., Motoyama H., Sasaki H.* Immunohistologic localization of estrone sulfatase in uterine endometrium and adenomyosis. *Obstet. Gynecol.* 2001; 98: 815–9.
 32. *Flamini M. I., Sanchez A. M., Goglia L.* et al. Differential actions of estrogen and SERMs in regulation of the actin cytoskeleton of endometrial cells. *Molecular Human Reproduction.* 2009; 15 (10): 675–85.
 33. *Gimenes C., Bianco B., Mafra F. A.* et al. The progesterone receptor gene polymorphism is not related to endometriosis associated infertility or to idiopathic infertility. *Clinics.* 2010; 65 (11): 1073–6.
 34. *Giudice L. C., Evers J. L.H., Healy D. L.* Endometriosis: Science and Practice. N.Y.: Wiley-Blackwell; 2012.
 35. *Gogacz M., Darmochwal-Kolarz D., Putowski L.* et al. The estimation of IL-2 and IL-2 receptors in peritoneal fluid of infertile patients with endometriosis. *Centr. Eur. J. Immunol.* 2007; 32 (3): 160–3.
 36. *Gomez-Torres M.-J., Acien P., Calmos A.* et al. Embryotoxicity of peritoneal fluid in women with endometriosis. Its relation with cytokines and lymphocyte populations. *Human Reproduction.* 2002; 17 (3): 777–81.
 37. *Gregoriou G., Bakas P., Vitoratos N.* et al. Evaluation of serum prolactin levels in patients with endometriosis and infertility. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48: 48–51.
 38. *Griffith J. S., Liu Y.-G., Tekmal R. R.* et al. Menstrual endometrial cells from women with endometriosis demonstrate increased adherence to peritoneal cells and increased expression of CD44 splice variants. *Ferti. Steril.* 2010; 93 (6): 1745–9.
 39. *Grund E. M., Kagan D., Tran C. A.* [et al.] Tumor necrosis factor- α regulates inflammatory and mesenchymal responses via mitogen-activated protein kinase kinase, p38, and nuclear factor κ B in human endometriotic epithelial cells. *Mol. Pharmacol.* 2008; 73: 1394–04.
 40. *Hahn D. W., Carraher R. P., Foldes R. G.* et al. Experimental evidence for failure to implant as a mechanism of infertility associated with endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986; 155: 1109–13.
 41. *Haider S., Knöfler M.* Human Tumour Necrosis Factor: Physiological and Pathological Roles in Placenta and Endometrium. *Placenta.* 2009; 30 (2): 111–23.

42. Harada T., Ohata Y., Deura I. et al. Serum cytokine levels are evaluated in patients with endometriosis. *World Endometriosis Society e-Journal*. 2008; 10: 5–8.
43. Huges E. G., Fedorkow D. M., Collins J. A. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil. Steril.* 1993; 59: 963–70.
44. Jasper M. J., Tremellen K. P., Robertson S. A. Primary unexplained infertility is associated with reduced expression of the T-regulatory cell transcription factor Foxp3 in endometrial tissue. *Molecular Human Reproduction*. 2006; 12 (5): 301–8.
45. Karita M., Yamashita Y., Hayashi A. et al. Does advanced-stage endometriosis affect the gene expression of estrogen and progesterone receptors in granulosa cells? *Fertil. Steril.* 2011; 95 (3): 889–94.
46. Keay S. D., Harlow C. R., Wood P. J. et al. Higher cortisol: cortisone ratios in the preovulatory follicle of completely unstimulated IVF cycles indicate oocytes with increased pregnancy-potential. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 2410–4.
47. Kim K. J., Choi J. S., Kang I. et al. Melatonin suppresses tumor progression by reducing angiogenesis stimulated by HIF-1 in a mouse tumor model. *J. Pineal. Res.* 2013; 54 (3): 264–70.
48. Kissler S., Zangos S., Wiegratz I. et al. Utero-tubal sperm transport and its impairment in endometriosis and adenomyosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007; 1101: 38–48.
49. Koc O., Gunduz B., Topcuoglu A. et al. Effects of pinealectomy and melatonin supplementation on endometrial explants in a rat model. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010; 153 (1): 72–6.
50. Kumbak B., Kahraman S., Karlikaya G. et al. In vitro fertilization in normoresponder patients with endometriomas: comparison with basal simple ovarian cysts. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2008; 65: 212–6.
51. Kurihara I., Lee D. K., Petit F. G. et al. COUP-TFII mediates progesterone regulation of uterine implantation by controlling ER activity. *PLoS Genet.* 2007; 3 (6): 1053–64.
52. Kwak-Kim J.Y.H., Chung-Bang H.S., Ng S. C. et al. 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.
53. Lampiao F., du Plessis S. S. TNF-alpha and IL-6 affect human sperm function by elevating nitric oxide production. *Reprod Biomed Online*. 2008; 17 (5): 628–31.
54. Lima A. P., Moura M. D., Rosa e Silva A. A.M. Prolactin and cortisol levels in women with endometriosis. *Brazilian J. Med. Biol. Res.* 2006; 39: 1121–7.
55. Lousse J. C., Langendonck A. V., Defrere S. et al. Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease. *Front Biosci.* 2012; 4: 23–40.
56. Matalliotakis I., Panidis D., Vlassis G. et al. PRL, TSH and their response to the TRH test in patients with endometriosis before, during, and after treatment with danazol. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1996; 42: 183–6.
57. Matsuoka R., Yanaihara A., Saito H. et al. Regulation of estrogen activity in human endometrium: effect of IL-1beta on steroid sulfatase activity in human endometrial stromal cells. *Steroids*. 2002; 67: 655–9.
58. Mehassab M. K., Panchal R., Taylor A. H. et al. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis. *Fertil. Steril.* 2011; 95 (7): 2228–35.
59. Mercer F., Kozhaya L., Unutmaz D. Expression and function of TNF and IL-1 receptors on human regulatory T Cells. *PLoS ONE*. 2010; 5 (1): e8639.
60. Moeller G., Adamski J. Multifunctionality of human 17beta-hydroxysteroid dehydrogenases. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2006; 248: 47–55.
61. Nan C.-L., Lei Z.-Z., Zhao Z.-J., Shi L.-H., Ouyang Y.-C., Song X.-F., Sun Q.-Y., Chen D.-Y. Increased Th1/Th2 (IFN γ /IL-4) Cytokine mRNA Ratio of rat embryos in the pregnant mouse uterus. *J. Reprod. Dev.* 2007; 53: 219–28.
62. Oehler M. K., Greschik H., Fischer D. C. et al. Functional characterization of somatic point mutations of the human estrogen receptor α (hER α) in adenomyosis uteri. *Molecular Human Reproduction*. 2004; 10 (12): 853–60.
63. Petracco R., Grechukhina O., Popkhadze S. et al. MicroRNA 135 Regulates HOXA10 expression in endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (12): 1925–33.
64. Podgaec S., Abrao M. S., Dias J. A. et al. Endometriosis: an inflammatory disease with a Th2 immune response component. *Human Reproduction*. 2007; 22 (5): 1373–9.
65. Podgaec S., Dias J. A. Junior, Chapron C. et al. Th1 and Th2 immune responses related to pelvic endometriosis. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2010; 56 (1): 92–8.
66. Ponce C., Torres M., Galleguillos C. et al. Nuclear factor kB pathway and interleukin-6 are affected in eutopic endometrium of women with endometriosis. *Clinical Reproduction*. 2009; 137: 727–37.
67. Ramon L., Gilbert-Estelles J., Castello R. et al. mRNA analysis of several components of the plasminogen activator and matrix metalloproteinase systems in endometriosis using a real-time quantitative RT-PCR assay. *Hum. Reprod.* 2005; 20: 272–8.
68. Schenken R. S., Williams R. F., Hodgen G. D. Effect of pregnancy on surgically induced endometriosis in cynomolgus monkeys. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987; 157: 1392–6.
69. Shakiba K., Falcone T. Tumor necrosis factor- α blockers: potential limitations in the management of advanced endometriosis? A case report. *Human Reproduction*. 2006; 21 (9): 2417–20.
70. Shi J. Yang Y. Dong Z., Lang J. et al. Morphological analysis on adhesion and invasion involved in endometriosis with tissue culture. *Chin. Med. J.* 2011; 124 (1): 148–51.
71. Schwertner A., Conceição Dos Santos C. C., Costa G. D. et al. Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2013; 154 (6): 874–81.
72. Smuc T., Pucelj M. R., Sinkovec J. et al. Expression analysis of the genes involved in estradiol and progesterone action in human ovarian endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.* 2007; 23: 105–11.
73. Stoikos C. J., Salamonsen L. A., Hannan N. J. et al. Activin A regulates trophoblast cell adhesive properties: implica-

- tions for implantation failure in women with endometriosis-associated infertility. *Human Reproduction*. 2010; 25 (7): 1767–74.
74. *Toma S. K., Stovall D. W., Hammond M. G.* The effect of laparoscopic ablation or danocrine on pregnancy rates in patients with stage I or II endometriosis undergoing donor insemination. *Obstet. Gynecol.* 1992; 80: 253–6.
75. *Trukhacheva E., Lin Z., Reierstad S.* et al. Estrogen receptor (ER) β regulates ER α expression in stromal cells derived from ovarian endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (2): 615–22.
76. *Tsai S. J., Wu M. H., Lin C. C.* et al. Regulation of steroidogenic acute regulatory protein expression and progesterone production in endometriotic stromal cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 5765–73.
77. *Velasco I., Acién P., Campos A.* et al. 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.
78. *Vercellini P., Solmigliana E., Viganò P.* et al. Surgery for endometriosis — associated infertility: a pragmatic approach. *Human Reproduction*. 2009; 24 (2): 254–69.
79. *Wei Q., Clair J. B. St., Fu T.* et al. Reduced expression of biomarkers associated with the implantation window in women with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2009; 91 (5): 1686–91.
80. *Weiss G., Goldsmith L. T., Taylor R. N.* et al. Inflammation in reproductive disorders. *Reprod. Sci.* 2009; 16 (2): 216–29.
81. *Yonezawa S., Higashi M., Yamada N.* et al. Significance of mucin expression in pancreatobiliary neoplasms. *J. Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010; 17: 108–24.
82. *Zulli K., Bianco B., Mafra F. A.* et al. Polymorphism of the estrogen receptor b gene is related to infertility and infertility-associated endometriosis. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2010; 54 (6): 567–71.

Статья представлена М. А. Тарасовой,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

IMPORTANCE OF GENITAL ENDOMETRIOSIS IN PATHOGENESIS OF INFERTILITY

Yarmolinskaya M. I., Denisova V. M.

■ **Summary:** One of the most common manifestations of endometriosis is infertility. Currently much attention of researchers is lead to pathogenetic mechanisms of infertility in this disease, but there is not common conception of the causal effect of the failure of reproductive function. There is a literature review of mechanisms of fertility disturbance in genital endometriosis in this article. There are data about hormonal, immunological, genetic factors and data about endometrial alterations during implantation, which can influence on pregnancy onset.

■ **Key words:** endometriosis, infertility, hormonal factors, immunology.

■ Адреса авторов для переписки

Ярмолинская Мария Игоревна — д. м. н., в. н. с., отдела эндокринологии репродукции. ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии имени Д. О. Отта» СЗО РАМН/ 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Денисова Валентина Михайловна — аспирант. ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии имени Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: valyik@mail.ru

Yarmolinskaya Maria Igorevna — MD, PhD, Leading Scientific Researcher of the department of reproductive endocrinology. FSBI «The D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology» NWB RAMS. 199034 Russia, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.
E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Denisova Valentina Mikhailovna — PhD student. FSBI «The D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology» NWB RAMS. 199034 Russia, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.
E-mail: valyik@mail.ru