

**ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ, ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ И ИНГИБИТОРА ЦИКЛИН-ЗАВИСИМОЙ КИНАЗЫ p16<sup>ink4a</sup> В ЭНДОМЕТРИИ ПРИ НАРУЖНОМ ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ**

© Э.К. Айламазян, Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, И.Ю. Коган, И.М. Кветной

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

Поступила в редакцию: 14.03.2016

Принята к печати: 26.05.2016

■ **Введение.** Локальная воспалительная реакция в эндометрии, обусловленная в том числе вирусным поражением и ассоциированная с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ), может оказывать влияние на имплантационные свойства эндометрия и явиться одной из причин бесплодия. **Цель исследования** заключалась в изучении экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона, провоспалительных маркеров и ингибитора циклинзависимых киназ p16<sup>ink4a</sup> в эндометрии у пациенток с бесплодием, ассоциированным с НГЭ. **Материалы и методы.** В исследование были включены 133 пациентки, соответствующие следующим критериям: возраст 19–35 лет включительно, наружный генитальный эндометриоз, подтвержденный при лапароскопии; отсутствие гормонального лечения в течение 6 месяцев, предшествующих настоящему исследованию. Биопсию эндометрия проводили на 19–24-й день цикла. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов эндометрия проводили по стандартной методике. Иммуногистохимическим методом исследовали экспрессию рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PgR), провоспалительных маркеров (CD8<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD138<sup>+</sup>) и экспрессию ингибитора циклинзависимой киназы p16<sup>ink4a</sup>. Оценку экспрессии изучаемых маркеров проводили отдельно в эпителии желез и в стромальном компоненте эндометрия полуколичественным методом H-Score, а также качественным и количественным методом в системе компьютерного анализа изображений «Морфология 5.0» (ВидеоТест, Россия). Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакетов статистического анализа (STATGRAPHICS v.6.0). **Результаты.** У пациенток с НГЭ отмечалось достоверное снижение экспрессии рецепторов ER, PgR в стромальном компоненте эндометрия на фоне высокой частоты встречаемости хронического эндометрита. У всех пациенток основной группы отмечалась положительная экспрессия белка p16<sup>ink4a</sup>. **Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте нарушения секреторной трансформации эутопического эндометрия у больных с бесплодием, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом. Высокая частота встречаемости вирус-ассоциированного хронического эндометрита с нарушением чувствительности тканей эндометрия к половым стероидным гормонам, в частности к прогестерону, может являться главной детерминантой бесплодия у пациенток данной группы.

■ **Ключевые слова:** эндометриоз; бесплодие; рецепторы эстрогена, прогестерона, ингибитора циклин-зависимой киназы p16<sup>ink4a</sup>.

**THE FEATURES OF THE EXPRESSION OF SEX STEROIDS HORMONE RECEPTORS, PRO-INFLAMMATORY MARKERS AND CYCLIN-DEPENDENT KINASE INHIBITOR PROTEIN P16<sup>ink4a</sup> IN ENDOMETRIUM AT EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS**

© E.K. Aylamazyan, G.Kh. Tolibova, T.G. Tral, I.U. Kogan, I.M. Kvetnoy

FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott",  
Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016;65(3):4-11

Received: 14.03.2016

Accepted: 26.05.2016

■ **Background.** A local inflammatory reaction in the endometrium caused by viral infection and associated with external genital endometriosis (EGE) can affect the implantation properties of endometrium and be one of the causes of infertility. **The aim of the study** was to investigate the expression of estrogen and progesterone receptors, pro-inflammatory markers

and inhibitor of cyclin-dependent kinases p16<sup>ink4a</sup> in the endometrium of women with infertility associated with EGE. **Materials and methods.** The object of the study was the material taken from 133 patients aged 19–35 years. Inclusion criteria were the presence of external genital endometriosis confirmed by laparoscopy and the absence of hormone treatment for 6 months prior to this study. Endometrial biopsies were obtained on 19–24 day of the menstrual cycle. Histological and immunohistochemical studies of endometrial biopsies were performed using standard methods. The expression of estrogen (ER) and progesterone receptors (PgR), inflammatory markers (CD8+, CD20+, CD4+, CD138+) and inhibitor of cyclin-dependent kinase p16<sup>ink4a</sup> were examined by immunohistochemistry. The evaluation of the expression of studied markers was performed in the epithelium of the glands and endometrial stromal component separately, using semiquantitative method H-Score, as well as qualitative and quantitative methods in image analysis system “Morphology 5.0” (VideoTest, Russia). Statistical analysis was performed using statistical software (STATGRAPHICS v.6.0). **Results.** A significant decrease in the expression of ER and PgR in endometrial stromal component was noted on the background of the high incidence of chronic endometritis in patients with EGE. All patients of the main group had a positive expression of p16<sup>ink4a</sup>. **Conclusions.** The obtained results indicate a high incidence of disorders of eutopic endometrial secretory transformation in patients with infertility associated with external genital endometriosis. The high incidence of the virus associated with chronic endometritis and sensitivity violation of endometrial tissue to sex steroid hormones, such as progesterone, may be a major determinant of infertility of patients in this group.

■ **Keywords:** endometriosis; infertility; estrogen receptor, progesterone receptor, inhibitor of cyclin-dependent kinase p16<sup>ink4a</sup>.

## Введение

Генитальный эндометриоз представляет в настоящее время значимую медико-социальную проблему, это в большой степени определяется высокой частотой нарушения репродуктивной функции при данном заболевании [1–5]. Считается, что одной из причин бесплодия у пациенток с генитальным эндометриозом являются морфофункциональные изменения эндометрия, в том числе нарушение экспрессии рецепторов к половым стероидным гормонам (прогестерону и эстрогенам) [6, 7].

Нарушение репродуктивной функции у пациенток с генитальным эндометриозом III, IV степени обосновано сложными патогенетическими механизмами и структурно-функциональными повреждениями органов малого таза, тогда как до сих пор неясным остается вопрос нарушения репродуктивной функции у пациенток с незначительными (I, II ст.) проявлениями генитального эндометриоза [8].

Можно полагать, что одной из причин дисфункции эндометрия при эндометриозе является воспалительный процесс в эндометрии, в том числе ассоциированный с вирусным поражением.

Результаты проведенных нами исследований показали, что у пациенток с бесплодием, ассоциированным с воспалительными заболеваниями органов малого таза, отмечалась высокая частота хронического эндометрита вирусной этиологии, который приводил к нарушению соотношения экспрессии рецепторов стероидных гормонов [9]. Исследование Е.Ф. Гавриловой (2009) показало значение пер-

систирующих вирусов группы герпеса (ЦМВ, ВПГ 1 и 2-го типов, ВЭБ) в патогенезе аденомиоза и эффективность применения противовирусной терапии в увеличении безрецидивного периода [10].

В такой ситуации можно предположить роль вируса папилломы человека и вирусов простого герпеса в этиологии и патогенезе эндометриоза: блокировка генома и дезорганизация нормального клеточного цикла эпителиальной клетки.

Одним из белков, участвующих в регуляции клеточного цикла, является белок p16<sup>ink4a</sup>, представляющий собой ингибитор циклинзависимых киназ. Белок участвует в опосредованном, через белок ретинобластомы (pRB), контроле клеточного цикла и переходе клетки из фазы G1 в фазу S. Наличие экспрессии данного белка в эндометрии у пациенток с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом, возможно, является не только следствием вирусного инфицирования (вирусом папилломы человека), но и инактивации рецепторов прогестерона в клетках эндометрия при хроническом эндометрите. Это обусловлено тем, что «потеря» или снижение активности рецепторов к прогестерону может привести к гиперэкспрессии циклина D1, который, в свою очередь, стимулирует продукцию p16<sup>ink4a</sup>.

Следует отметить, что в клинической практике оценка экспрессии ингибитора циклинзависимой киназы p16<sup>ink4a</sup> является диагностическим критерием верификации цервикальных интраэпителиальных неоплазий шейки матки и дифференциально-диагностическим критерием между эпителиальными и серозными карци-

номами органов и систем. Существенное значение в особенности экспрессии p16<sup>ink4a</sup> имеет наличие или отсутствие зависимости опухолевых клеток от стероидных гормонов [11].

В связи с этим представляется перспективной оценка экспрессии рецепторов ER, PgR, провоспалительных маркеров и экспрессии ингибитора циклинзависимой киназы p16<sup>ink4a</sup> у пациенток с бесплодием, ассоциированным с НГЭ.

## Материалы и методы

Критериями включения в основную группу являлись: возраст 19–35 лет включительно; бесплодие; наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) I–II степени тяжести (согласно классификации Американского общества фертильности (R-AFS), 1996), подтвержденный при лапароскопии, отсутствие гормонального лечения в течение 6 месяцев, предшествующих настоящему исследованию.

Критериями включения в контрольную группу являлись: возраст 19–35 лет; отсутствие признаков генитального эндометриоза и воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) при эндоскопическом обследовании; отсутствие гормонального лечения в течение 6 месяцев, предшествующих настоящему исследованию; наличие ранней и средней фазы секреции при гистологическом исследовании биоптата эндометрия на 19–24 д. м. ц.; отсутствие гистологических признаков хронического эндометрита; наступление беременности, закончившейся срочными родами в течение одного года после включения в исследование.

Критериями исключения из исследования для пациенток обеих групп явились: аденомиоз, миома матки, гипергонадотропные варианты недостаточности яичников, синдром поликистозных яичников, ожирение 2–3-й степени тяжести, гиперпролактинемическая недостаточность яичников, сахарный диабет.

В соответствии с критериями включения и исключения из исследования в основную группу были включены 73 пациентки, в группу сравнения — 60.

Биопсия эндометрия осуществлялась всем пациенткам на 19–24-й день менструального цикла. Гистологическое исследование эндометрия проводили по стандартной методике. Для обзорной окраски использовали гематоксилин и эозин. При световой микроскопии оценивалось соответствие строения эндометрия дню менструального цикла, состояние желез, стро-

мы и сосудистого компонента эндометрия с наличием или отсутствием гистологических признаков воспалительных и патологических изменений. Иммуногистохимический метод исследования включал: количественную и качественную оценку экспрессии рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PgR) в биоптатах эндометрия с использованием антител к рецепторам ER  $\alpha$  (альфа) (клон 1D5) и рецепторам PgR (клон PgR 636) в стандартном разведении 1 : 50 производства (Dako) Cytomation. Оценку проводили полуколичественным методом Histochemical Score =  $\sum P(i) \times I$ , где  $i$  — интенсивность окрашивания, выраженная в баллах от 0 до 3;  $P(i)$  — процент клеток, окрашенных с разной интенсивностью. Максимальное значение гистосчета должно соответствовать 300. Для верификации хронического эндометрита использовали антитела CD8<sup>+</sup> (клон CD 8/144B); CD20<sup>+</sup> (клон L26); CD4<sup>+</sup> (клон 4B12) и CD138<sup>+</sup> (клон M115) в стандартном разведении 1 : 50 (Dako) Cytomation. Критериями постановки диагноза хронического эндометрита являлись: увеличение количества цитотоксических Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и плазмочитов в 2 и более раза, наличие плазмочитов. Для количественной и качественной оценки экспрессии ингибитора циклинзависимой киназы p16<sup>ink4a</sup> использовали набор CINTec p16<sup>ink4a</sup> Histology Kit (Roche, Germany). Качественную оценку экспрессии данного маркера подтвердили с помощью системы компьютерного анализа изображений «Морфология 5.0» (ВидеоТест, Россия).

Для проведения иммуногистохимической реакции использовали стандартный одноэтапный протокол. Методика для визуализации иммуногистохимической реакции выполнялась по схеме, предложенной С.В. Петровым и Н.Т. Райхлиным (2004).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием стандартных пакетов статистического анализа (STATGRAPHICS v.6.0). Методы дескриптивной статистики включали в себя оценку среднего арифметического ( $M$ ), средней ошибки среднего значения ( $m$ ). Для оценки межгрупповых различий применяли  $t$ -критерий Стьюдента и метод альтернативного варьирования Ойвина с соблюдением рекомендаций для медицинских и биологических исследований. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали

равным 0,05. Случаи, когда значения вероятности  $p$  находились в диапазоне от 0,05 до 0,10, расценивали как «наличие тенденции».

### Результаты исследования

Средний возраст пациенток обеих групп был сопоставим и составил  $30,5 \pm 0,36$  и  $30,7 \pm 0,5$  года соответственно. Возраст наступления менархе был  $13,6 \pm 0,18$  года в основной группе и  $12,8 \pm 0,58$  года в группе сравнения. Длительность менструального цикла в обеих группах составила от 28 до 35 дней.

Результаты анамнестического исследования показали, что наличие вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов отмечалось у 23 пациенток (31,5 %) основной группы и у 8 (13,3 %) пациенток в группе сравнения. При микробиологическом исследовании в соскобе из цервикального канала вирус папилломы человека высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33-й типы) был выявлен в основной группе в 31 случае (42,5 %) и в 3 случаях в группе сравнения. У пациенток основной группы сочетание вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов и вируса папилломы человека отмечалось у 12 пациенток, что составило 16,4 %.

Гистологическое исследование биоптатов эндометрия у пациенток с НГЭ выявило соответствие эндометрия ранней стадии фазы секреции в 15 случаях (20,5 %) и средней стадии фазы секреции в 31 случае (42,5 %) (рис. 1).

Следует отметить, что в 8 случаях (10,9 %) эндометрий соответствовал поздней стадии фазы пролиферации. В 14 случаях (19,2 %) отмечалось отставание в развитии структур эндометрия. Гиперплазия эндометрия встречалась в 17 (23,3 %) биоптатах. В группе сравнения в 15 случаях (25,0 %) эндометрий соответствовал ранней стадии фазы секреции и в 45 случаях (75,0 %) — средней стадии фазы секреции. Гистологические маркеры хронического эндометрита (диффузная и очаговая мононуклеарная инфильтрация, фиброз стромы и нарушение формирования клубков спиральных артерий) были выявлены в 32 случаях (43,8 %) биоптатов эндометрия от пациенток с НГЭ и лишь в 2 случаях (3,3 %) в группе сравнения.

Гистологическое исследование биоптатов эндометрия от пациенток с НГЭ в 25 случаях (53,4 %) выявило нарушение структуры эндометрия, характеризующееся гиперплазией эндометрия, отставанием в развитии стромального компонента и несоответствием дню менструального цикла.

Иммуногистохимическое исследование с оценкой экспрессии рецепторов ER и PgR в поздней стадии фазы пролиферации и при гиперплазии эндометрии имеет свои особенности. В связи с этим данные гистологического исследования биоптатов эндометрия с диагностированной поздней стадией фазы пролиферации и гиперплазией эндометрия были

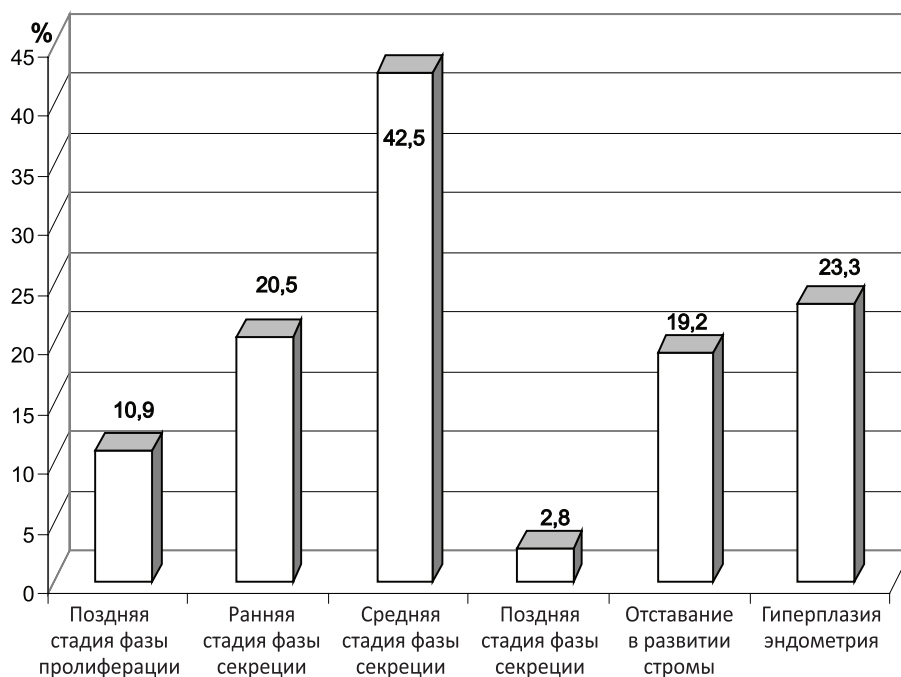


Рис. 1. Гистологическая структура эндометрия у пациенток основной группы

Таблица 1

Экспрессия рецепторов ER и PgR в железах и строме эндометрия в раннюю стадию фазы секреции в обследованных группах

	ER в железах	ER в строме	PgR в железах	PgR в строме
<b>Ранняя стадия фазы секреции</b>				
Основная группа (n = 15)	159,7 ± 19,7*	135,3 ± 18,6	168,7 ± 16,8**	192,7 ± 13,9**
Группа сравнения (n = 15)	103,0 ± 3,2	110,8 ± 3,8	257,3 ± 6,2	270,3 ± 5,3
<b>Средняя стадия фазы секреции</b>				
Основная группа (n = 30)	94,2 ± 9,7 *	97,0 ± 5,8**	93,8 ± 14,8**	180,0 ± 7,5***
Группа сравнения (n = 30)	135,3 ± 4,02	149,3 ± 2,10	43,0 ± 2,9	268,0 ± 2,23
Примечание: *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001 при сравнении внутри групп				

исключены из последующего анализа результатов иммуногистохимического исследования. Оценку экспрессии рецепторов ER и PgR согласно установленным критериям проводили в раннюю и среднюю стадии фазы секреции (табл. 1).

Полученные данные демонстрируют достоверное снижение экспрессии рецепторов PgR в строме эндометрия у пациенток с наружным генитальным эндометриозом в раннюю и среднюю стадию фазы секреции (\*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001). Экспрессия рецепторов ER в эндометрии от пациенток основной группы в раннюю стадию фазы секреции характеризуется достоверным повышением в железах эндометрия и достоверным снижением экспрессии данного маркера в железах и строме эндометрия в среднюю стадию фазы секреции (\*p < 0,05). В группе сравнения экспрессия рецепторов ER и PgR в структурах эндометрия соответствовала морфологической картине.

Результаты комплексного гистологического и иммуногистохимического исследования биоптатов эндометрия выявили хронический эндометрит у 80,0 % (60) пациенток основной группы, при этом у 20,0 % (15 пациенток) признаки хронического эндометрита отсутствовали. В структуре хронического эндометрита преобладала умеренная степень выраженности воспалительного процесса у 42,7 % (32 пациентки) с 3–4-кратным повышением цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>), В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) и наличием плазмоцитов (CD138<sup>+</sup>). Слабовыраженный хронический эндометрит был диагностирован у 21,3 % (16 пациенток)

и характеризовался двукратным повышением числа воспалительных клеток. Выраженный хронический воспалительный процесс характеризовался пятикратными и более повышением количества иммунопозитивных клеток и был выявлен у 16,0 % (12 пациенток). В группе сравнения только у 5 % (3 пациентки) отмечались признаки слабовыраженного хронического эндометрита.

Результаты оценки экспрессии ингибитора циклинзависимых киназ p16<sup>ink4a</sup> показали, что у пациенток с наружным генитальным эндометриозом экспрессия белка p16<sup>ink4a</sup> была определена во всех случаях. При этом у 73,3 % пациенток положительная экспрессия отмечалась в железах и поверхностном эпителии, у 26,7 % — как в железах, так и в стромальном компоненте. В группе сравнения только у 3 пациенток (5,0 %) отмечалась слабopоложительная экспрессия белка p16<sup>ink4a</sup> в поверхностном эпителии эндометрия.

## Обсуждение

На сегодняшний день не вызывает сомнений роль гиперэстрогемии в развитии эндометриоза, которая в свою очередь стимулирует пролиферативный процесс в эндометриодных гетеротопиях на фоне измененного рецепторного статуса эндометрия [12–15]. По мнению М. Karita и др. (2011), в патогенезе бесплодия, ассоциированного с генитальным эндометриозом, основная роль принадлежит повышению экспрессии рецепторов ER и PgR в клетках гранулезы созревающих фолликулов в яичниках и формированию тем самым недостаточности

их функции [16]. Эти данные подтверждаются достоверным снижением экспрессии рецепторов PgR в строме эндометрия у пациенток с наружным генитальным эндометриозом в раннюю и среднюю стадию фазы секреции, а также нарушением соотношения экспрессии рецепторов эстрогена в секреторной фазе цикла.

Во вторую фазу цикла одной из основных функций прогестерона является стимуляция выработки Т-лимфоцитами прогестерон-индуцирующего блокирующего фактора (PIBF), участвующего в регуляции клеточного и гуморального иммунитета в эндометрии [17].

Иммунологические факторы и хронические эстрогензависимые воспалительные реакции при эндометриозе констатируются рядом авторов. В то же время иммунный статус эндометрия регулируется стероидными гормонами и клеточным иммунитетом. В очагах эндометриоза гетеротопий и в эндометрии под влиянием пусковых механизмов возникает каскад иммунных реакций с высвобождением значительного числа медиаторов воспаления, формируя сначала первичный, а затем и вторичный воспалительный ответ, который поддерживает персистенцию патологического процесса в присутствии постоянной эстрогензависимой воспалительной реакции [18, 19].

В нашем исследовании установлено, что у пациенток с бесплодием, ассоциированным с НГЭ, в 80,0 % случаев диагностирован хронический эндометрит разной степени выраженности. Следует отметить, что при хроническом эндометрите во всех исследуемых биоптатах эндометрия преобладало повышение числа цитотоксических Т-лимфоцитов над клетками других популяций. По мнению ряда авторов, клетки эктопированного эндометрия выделяют биологические факторы, подавляющие клеточный иммунитет, дезактивация которого приводит к нарушению соотношения специфических клеток, в частности NK-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов. Повышение активности этих клеток стимулирует выработку простагландинов и интерлейкинов макрофагами с последующим повышением пролиферативной активности эндометрия в очагах гетеротопий и увеличением синтеза эстрогенов, замыкая порочный круг [20–22].

Цитотоксические Т-лимфоциты уничтожают клетки, зараженные внутриклеточными инфекциями, к которым относятся и вирусы, поэтому теория о значении вирусных агентов

в этиопатогенезе НГЭ все более приобретает четкие очертания.

Положительная экспрессия p16<sup>ink4a</sup> у пациенток с наружным генитальным эндометриозом, возможно, является следствием вирусного инфицирования (вирусом папилломы человека и вирусами простого герпеса) с последующим развитием хронического эндометрита и инактивацией рецепторов прогестерона в клетках эндометрия. Это обусловлено тем, что «потеря» или снижение активности рецепторов к прогестерону может привести к гиперэкспрессии циклина D1, который, в свою очередь, стимулирует продукцию p16<sup>ink4a</sup>.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте нарушения процесса секреторной трансформации эутопического эндометрия у больных с бесплодием, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом. Высокая частота встречаемости хронического эндометрита с нарушением чувствительности тканей эндометрия к половым стероидным гормонам, в частности к прогестерону, может явиться главной детерминантой бесплодия у пациенток данной группы. Учитывая высокую встречаемость вирусов простого герпеса и вируса папилломы человека (высокого онкогенного риска) в соскобе цервикального канала, а также положительную экспрессию p16<sup>ink4a</sup> в биоптатах эндометрия у пациенток с наружным генитальным эндометриозом, можно полагать высокую значимость роли данных вирусов в этиопатогенетических механизмах развития эндометриозной болезни.

## Литература

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы: руководство для врачей. – М.: Медицина, 2006. [Adamyan LV, Kulakov VI. Endometriozy: Rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: Meditsina; 2006. (In Russ.)]
2. Айламазян Э.К., ред. Гинекология от пубертата до постменопаузы: практическое руководство для врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. [Aylamazyan EK, red. Ginekologiya ot pubertata do postmenopauzy. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: MEDpress-inform; 2007. (In Russ.)]
3. Ярмолинская М.И., Тарасова М.А., Сельков С.А., и др. Наружный генитальный эндометриоз: пособие для врачей. – СПб., 2010. [Yarmolinskaya MI, Tarasova MA, Sel'kov SA, et al. Naruzhnyy genital'nyy endometrioz. Posobie dlya vrachey. Saint Petersburg; 2010. (In Russ.)]
4. Ярмолинская М.И., Цицкарава Д.З., Сельков С.А. Цитокины как маркеры для неинвазивной диа-

- гностики генитального эндометриоза // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64. – № 6. – С. 6–16. [Yarmolinskaya MI, Tsitskarava DZ, Sel'kov SA. Cytokins as the markers for non-invasive diagnosis of pelvic endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2015;64(6):6-16. (In Russ.)]
5. McLaren JF. Infertility and management of unexplained infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012;39:4453-463.
  6. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009;360:268-79.
  7. Giudice LC, Evers JLH, Healy DL. Endometriosis: Science and Practice. N.Y.: Wiley-Blackwell; 2012.
  8. Марченко Л.А. Преимущества лечения эндометриоза с использованием непрерывного режима оральных контрацептивов // Консилиум Медикум. – 2007. – Т. 9. – № 6. – С. 17–21. [Marchenko LA. Preimushchestva lecheniya endometrioza s ispol'zovaniem nepreryvnogo rezhima oral'nykh kontratseptivov. *Konsilium Medikum*. 2007;9(6):17-21. (In Russ.)]
  9. Айламазян Э.К., Толибова Г.Х., Траль Т.Г., и др. Клинико-морфологические детерминанты бесплодия, ассоциированного с воспалительными заболеваниями органов малого таза // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 67. – № 6. – С. 17–25 [Aylamazyan EK, Tolibova GKh, Tral' TG, et al. Clinical and morphological determinants of infertility associated with inflammatory diseases of the pelvic organs. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2015;67(6):17-25. (In Russ.)]
  10. Гаврилова Е.Ф. Лечение и мониторинг больных генитальным эндометриозом с учетом клинико-иммунологических аспектов // Гинекология. – 2009. – № 2. – С. 29–7. [Gavrilova EF. Lechenie i monitoring bol'nykh genital'nym endometriozom s uchetom kliniko-immunologicheskikh aspektov. *Ginekologiya*. 2009;2:29-7. (In Russ.)]
  11. Должиков А.А., Быков П.М., Нагорный А.В., и др. Ингибитор циклинзависимых киназ белок p16<sup>ink4a</sup> в гладкомышечных опухолях матки: диагностическое значение и молекулярно-генетические основы изменений экспрессии // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19. – № 2. – С. 125–27. [Dolzhikov AA, Bykov PM, Nagornyy AV, et al. Ingibitor tsiklinzavisimyykh kinaz belok p16<sup>ink4a</sup> v gladkomyshechnykh opukholyakh matki: diagnosticheskoe znachenie i molekulyarno-geneticheskie osnovy izmeneniy ekspressii. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2012;19(2):125-27. (In Russ.)]
  12. Денисова В.М., Потин В.В., Ярмолинская М.И., Тимофеева Е.М. Активность овариальной ароматазы при эндометриозе // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62. – № 2. – С. 17–22. [Denisova VM, Potin VV, Yarmolinskaya MI, Timofeeva EM. Ovarian aromatase activity in endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2013;62(2):17-22. (In Russ.)]
  13. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: современные аспекты. – М.: Медицина, 2008. [Ishchenko AI, Kudrina EA. Endometrio: sovremennyye aspekty. Moscow: Meditsina; 2008. (In Russ.)]
  14. Christofolini DM, Vilarino FL, Mafra FA, et al. Combination of polymorphisms in luteinizing hormone  $\beta$ , estrogen receptor  $\beta$  and progesterone receptor and susceptibility to infertility and endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;158(2):260-64.
  15. Mehaseb MK, Panchal R, Taylor AH, 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.
  16. 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.
  17. Cohen RA, Check JH, Dougherty MP. Evidence that exposure to progesterone alone is a sufficient stimulus to cause a precipitous rise in the immunomodulatory protein the progesterone induced blocking factor (PIBF). *J Assist Reprod Genet*. 2016 Feb;33(2):221-9. doi: 10.1007/s10815-015-0619-7. Epub 2015.
  18. Сельков С.А., Солодовникова Н.Г., Павлов О.В., Ниаури Д.А. Особенности локальной продукции интерлейкинов и ростовых факторов при наружном генитальном эндометриозе // Бюл. exper. биол. – 2005. – Т. 139. – № 4. – С. 439–42. [Sel'kov SA, Solodovnikova NG, Pavlov OV, Niauri DA. Osobennosti lokal'noy produktsii interleykinov i rostovykh faktorov pri naruzhnom genital'nom endometrioze. *Byul. eksper. biol*. 2005;139(4):439-42. (In Russ.)]
  19. Ярмолинская М.И., Денисова В.М. Иммуномодулирующая терапия генитального эндометриоза: реалии и перспективы применения // Фарматека. – 2015. – № 2. – С. 6–15. [Yarmolinskaya MI, Denisova VM. Immunomoduliruyushchaya terapiya genital'nogo endometrioza: realii i perspektivy primeneniya. *Farmateka*. 2015;2:6-15. (In Russ.)]
  20. Рабсон А., Ройт А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии. – М.: Изд-во «Мир», 2006. [Rabson A, Royt A, Delvz P. Osnovy meditsinskooy immunologii. Moscow: Izd-vo "Mir"; 2006. (In Russ.)]
  21. Хаитов Р.М. Иммунология. Структура и функции иммунной системы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. [Khaitov RM. Immunologiya. Struktura i funktsii immunnoy sistemy. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ.)]
  22. Kitawaki J. Adenomyosis: the pathophysiologu of an oestrogen-depent disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006;20(4):493-02.

---

**■ Адреса авторов для переписки**

*Эдуард Карпович Айламазян* — директор, академик РАН, заслуженный деятель науки, профессор. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия.  
E-mail: iagmail@ott.ru.

*Гулрухсор Хайбуллоевна Толибова* — канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория клеточной биологии, отдел патоморфологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия.  
E-mail: gulyatolibova@mail.ru.

*Татьяна Георгиевна Траль* — канд. мед. наук, врач-патологоанатом, заведующая патологоанатомическим отделением отдела патоморфологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия.  
E-mail: TTG2008@bk.ru.

*Игорь Юрьевич Коган* — д-р мед. наук, профессор, ученый секретарь ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», профессор кафедры акушерства и гинекологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия.  
E-mail: ikogan@mail.ru.

*Игорь Моисеевич Кветной* — заслуженный деятель науки, профессор, д-р мед. наук, руководитель отдела патоморфологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: igor.kvetnoy@yandex.ru.

*Edvard K. Aylamazyan* — the chief, academician, professor. FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, St Petersburg, Russia.  
E-mail: iagmail@ott.ru.

*Gulrukhsor Kh. Tolibova* — PhD, MD, Senior Scientist. Laboratory of Cell Biology, Department of Pathomorphology. FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, St Petersburg, Russia.  
E-mail: gulyatolibova@mail.ru.

*Tatyana G. Tral* — PhD, MD, Pathologist. Head of Pathologist Laboratory, Department of Pathomorphology. FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, St Petersburg, Russia.  
E-mail: TTG2008@bk.ru.

*Igor U. Kogan* — PhD, Scientific secretary FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, Professor of Obstetrics and Gynecology Department of First Pavlov State Medical University of St Petersburg, Russia.  
E-mail: ikogan@mail.ru.

*Igor M. Kvetnoy* — MD, professor. The head of a Department patomorphology. FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, St Petersburg, Russia. E-mail: igor.kvetnoy@yandex.ru.