

А.С. КЕНЕСАРЫ, Р.Г. НАДИРБАЕВА, А.Н. НАДИРБАЕВ, Ф.Т. МУХАМЕДЖАНОВА  
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова

### ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА

Первоначально описанный более трехсот лет назад эндометриоз, классически определялся наличием эндометриоидных очагов во внematочных местах. Эндометриоз представляет собой воспалительное, зависимое от эстрогена состояние, проявляющееся тазовой болью и бесплодием. Глубокое понимание гистопатогенеза и патофизиологии эндометриоза имеет большое значение в направлении разработок новых диагностических и лечебных подходов для данной патологии.

**Ключевые слова:** эндометриоз, патогенез, патофизиология, биологическая поражения.

Эндометриоз, с классической точки зрения, определяется наличием эндометриальных очагов в эктопических местах, в первую очередь на брюшине, яичниках и ректовагинальной перегородке. Оказывая воздействие на 6-10% женщин репродуктивного возраста, стигматы эндометриоза включают дисменорею, диспареунию, хронические боли в области таза, нерегулярные маточные кровотечения и/или бесплодие (1). Уровень распространения данного заболевания у женщин, испытывающих боль, бесплодие, или вместе взятых, достигает 35-50% (2). Тем не менее, эндометриоз редко диагностируется и связан соскрытым состоянием в течение 6-7 лет с момента появления симптомов до окончательного диагноза (3), отчасти из-за требования к проведению хирургической диагностики. Эндометриоз вызывает слабость организма, что создает проблему для качества жизни отдельного пациента (4). Серьезные проблемы индивидуального и общественного здоровья, связанные с эндометриозом, подчеркивают важность понимания его патогенеза и патофизиологии в отношении профилактики и развития чувствительных нехирургических диагностических тестов и эффективных методов лечения. За последние несколько десятилетий мы стали свидетелями существенного прогресса в разгадке тайны, связанной с этим заболеванием. Здесь мы приводим современное понимание патогенеза и патофизиологии эндометриоза.

#### Гистопатогенез

Обобщающая теория о происхождении эндометриоза остается мистически неясной. Вместо этого, возникли несколько теорий для объяснения несопоставимых наблюдений относительно патогенеза, и они обычно могут классифицироваться как те, в которых предлагается, что образования происходят из эндометрия матки, и те, в которых предлагается, что образования возникают из других тканей, нежели тканей матки. Неотъемлемой особенностью данных теорий являются стимулирующие факторы и генетические уязвимые места, роли которых начинают разграничиваться, хотя они недостаточно установлены для подтверждения причины, следствия и последующего развития эндометриоза. Сроки развития действия таких агентов и их роли в оказании влияния на другие системы, которые предрасполагают к эндометриозу (эндокринные, иммунные стволовые клетки/клетки-предшественники, эпигенетические модификации), следует рассматривать в контексте генетического фона, а также управляемого воздействием перепрограммирования женского репродуктивного тракта (5).

Среди теорий, предлагающих внematочное происхождение болезни, целомическая метаплазия. Она предполагает трансформацию участков нормальной ткани брюшины в участки эндометриоидной ткани (6). Агенты, ответственные за такую трансформацию, остаются плохо определенными, хотя EDCs могут быть подходящими средствами. В тесно связанной теории индукции утверждается, что *эндогенный* индуктивный стимул, такой как гормональный или иммунологический фактор, способствует дифференциации клеток в перитонеальной выстилке эндометриальных клеток (7-8). И, наконец, в теории эмбрионального мюллерового остатка или муллеризации, где сообщается о собранных клетках, оставшихся от эмбриологической мюллеровской миграции канала, поддерживается потенциал для развития эндометриоидных очагов под влиянием эстрогена, начинающегося в период полового созревания (9) или, возможно, в ответ на миметик эстрогена. Данные теории находят подтверждение в эпидемиологических исследованиях, отметивших двукратное увеличение риска эндометриоза у женщин, подвергающихся диэтилстильбэстрола в *утробе матери* (10).

В теории доброкачественного метастазирования предполагается, что эктопические эндометриальные включения являются результатом лимфатической или гематогенной диссеминации эндометриальных клеток (11-12). Микрососудистые исследования продемонстрировали поток лимфы из тела матки в яичники, что делает возможным роль лимфатической системы в этиологии эндометриоза яичников. Эндометриоз в лимфатических узлах был документально подтвержден в модели индуцированного эндометриоза у бабуина (13), а у 6-7% женщин при лимфаденэктомии (14). Убедительное доказательство для подтверждения теории доброкачественного метастазирования получено из отчетов гистологически доказанных эндометриоидных очагов, происходящих в местах, удаленных от матки для включения костей, легких и головного мозга (15).

Первоначально предложенная Сэмпсоном в 1920-е годы, теория ретроградной менструации является одновременно привлекательным на интуитивном уровне и подтверждается несколькими записями научных данных (16). Согласно данной теории, зуптопический эндометрий отторгается с помощью проходимой через маточные трубы в брюшную полость менструальную кровь. Действительно, универсальность данного явления подтверждается обнаружением менструальной крови в брюшной жидкости у до 90% здоровых женщин с проходимыми маточными трубами, подвергающиеся лапароскопии во время перименструального цикла (17).

Дальнейшее подтверждение данной этиологии получено при изучении обструкции или поврежденных путей оттока. У девочек-подростков с врожденной обструкцией оттока, распространенность эндометриоза высока (18). Точно так же, ятрогенная обструкция путей оттока у низших приматов приводит к эндометриоидным очагам в пределах брюшной полости (19). Даже малейшее нарушение антеградной менструации может предрасполагать к эндометриозу, о чем свидетельствует высокая распространенность эндометриоза у женщин с маточной перегородкой (20) и стенозом шейки матки (21). Анатомическое распределение эндометриоидных очагов также

способствует теории ретроградной менструации. Поверхностные очаги чаще расположены в заднем отсеке таза (22) и в левом отсеке таза (23). Склонность к поражению мочеагами эндометриоза в заднем слепом мешке объясняется накоплением менструальной крови. Позволяя менструации течь от передних отделений к задним в вертикальном или лежащем положении, повернутое назад положение матки устанавливает соотношение с обнаружением эндометриоза (24). Действуя в качестве препятствия для диффузии менструального потока из левой маточной трубы, сигмовидная кишка способствует застою этого выходящего потока, таким образом расширяя интервал оттекших эндометриальных фрагментов для имплантации в левом отсеке таза.

Мышиная модель эндометриоза дала представление о патогенезе перитонеального эндометриоза (25). Условная активация онкогена K-Ras в клетках эндометрия, отложенные в брюшине, привела к гистологически подтвержденным эндометриоидным имплантатам брюшины почти у 50% мышей в течение 8 месяцев. С другой стороны, подобная активация онкогена K-Ras в перитонеальных клетках не показала прогрессирование эндометриоза. Эти доклинические наблюдения подтверждают происхождение эндометрия для развития перитонеальных поражений.

Хотя ретроградная менструация объясняет физическое перемещение фрагментов эндометрия в брюшную полость, необходимы дополнительные меры для изучения эндометриоидных имплантатов. Избежание иммунной очистки, привязанность к перитонеальному эпителию, разрастание эпителия, создание местной нейроваскуляризации, дальнейший рост и выживание необходимы, если данная патология связана с ретроградным происхождением эндометриоза. В совокупности, исследования, связанные с патофизиологией эндометриоза, выявили несколько хорошо усиленных молекулярных признаков данного заболевания:

1. Генетическая предрасположенность
2. Зависимость от эстрогена
3. Сопrotивление прогестерона
4. Воспаление

Это предрасположение к имплантации, которое лучше всего учитывает расхождения между распространенностью на 90% ретроградной менструации и распространенностью этого заболевания почти на 10%. Наследственные или приобретенные свойства эндометрия, наследственные или приобретенные дефекты перитонеального эпителия, и/или дефектный иммунный клиренс отторгнутого эндометрия, являются областями активного исследования в поисках фактора или факторов, которые влияют на предрасположенность к имплантации смещенных клеток эндометрия - необходимый коррелят теорий, предлагающий внутриматочное происхождение патогенеза заболевания.

#### **Выживаемость клеток эндометрия**

Доказательство врожденного или приобретенного состояния клеток эндометрия в качестве предрасполагающего фактора по отношению к имплантации является убедительным. Эутопический эндометрий у женщин с эндометриозом участвует в некоторых изменениях с внematочным поражением, которые не наблюдаются в эндометрии у здоровых женщин. Повышающая регуляция антиапоптотического гена Bcl-2 была показана в обеих эутопической и эктопической эндометрии у женщин с пораженным заболеванием (26). В дополнение к уменьшенному апоптозу, усиленная пролиферация может придавать селективное преимущество в выживании эндометрии женщин, предрасположенных к эндометриозу (27).

Генетическое изменение клеток эндометрии, влияющее на их склонность к имплантату, может быть наследственным, так как был установлен наследственный компонент к болезни. Риск для родственниц женщин первой степени родства с тяжелыми формами эндометриоза в шесть раз выше, чем у родственниц женщин, не подверженных заболеванию (28). Исследования монозиготных близнецов демонстрируют высокие показатели конкордантности гистологически подтвержденного эндометриоза (29). Анализ сцепления между генными локусами установил генов-кандидатов с биологической правдоподобностью. В самом большом из них задействованы более 1100 семей с двумя или более пораженными родственными парами, и установлено значение для локусов подверженности в регионах хромосом 10q26 и 7p15 (30-31).

Приобретенные геномные изменения представляют собой потенциальный источник для наделенного преимущества в выживании отшелушивающихся клеток эндометрия при создании эндометриоидных имплантатов. Эндометрий - это установление скорости обновления клеточной популяции, следовательно, уязвим к ошибкам генетической рекомбинации. Появление геномного изменения в эутопическом эндометрии документально подтверждено, и может быть следствием эпигенетических факторов или окислительного стресса (32). Потеря гетерозиготности и соматической мутации гена-супрессора опухоли, *PTEN*, была зарегистрировано у 56% и 21% одиночных эндометриоидных кист яичника, соответственно (33). Геномные изменения в пределах эндометриоидных имплантатов были описаны с использованием микроматричного анализа сравнительной геномной гибридизации (СГГ) (34). Интересно отметить, что профили СГГ (потеря или приобретение хромосом) группируются по анатомической локализации имплантата в качестве брюшинных или яичниковых.

И, наконец, все больше доказательств подтверждают эпигенетическую регуляцию стероидного действия гормонов в эндометрии (35) и дерегуляцию у женщин с эндометриозом (36). В частности, aberrантное метилирование ДНК промоторов генов, продукты которых имеют решающее значение для нормальной реакции эндометриальнопрогестерона, было зарегистрировано при эндометриозе и заболеваниях животных, с получением сопротивления прогестерона (37). МикроРНК являются короткими некодирующими РНК, которые обычно подавляют экспрессию генов посредством деградации мРНК. Были продемонстрированы зависимые от дифференциальных и овариальных стероидов экспрессии микроРНК в эутопическом эндометрии у женщин с эндометриозом и без него (38).

Поиски врожденного или приобретенного преимущества выживания эутопического эндометрия по отношению к внematочной имплантации способствовали проведению ряда исследований, сравнивающих эутопический эндометрий у женщин с эндометриозом и без. В совокупности эти исследования показывают поразительные различия в экспрессии гена и белка, которые могут предрасполагать к развитию заболевания, а недавно они были кратко рассмотрены (39). Проверка этих генов/белков требует проведения временно регулируемых экспериментов,

которых можно проводить только с использованием доклинических моделей, таких как низшие приматы, а другие виды, зарегистрированные спонтанно, способствуют развитию эндометриоза (40). Вероятные факторы, вовлеченные в патофизиологию эндометриоза

#### **Измененная гормональная среда: зависимость от эстрогена и сопротивление прогестерона**

Гормональные изменения могут влиять на способность клеток эндометрия пролиферировать, прикрепляться к мезотелию и/или уклоняться от иммунно- опосредованного клиренса. Долгое время, оцениваемое с клинической точки зрения, понятие эндометриоза как эстроген-зависимое расстройство полностью подтверждается молекулярными данными (41). Поразительной находкой в эндометриозной ткани по отношению к эутопическому эндометрию является повышение экспрессии фермента ароматазы и снижение экспрессии 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы (17 $\beta$ -HSD) типа 2 (42). Следствием суммы данного профиля дифференциальной экспрессии является заметное увеличение локально биодоступной концентрации эстрадиола. Эстрадиол стимулирует выработку простагландина E<sub>2</sub>, который дополнительно стимулирует активность ароматазы (43). Эти данные подтверждают способность эндометриозных поражений к биосинтезу эстрадиола, и обосновывают процедуры, направленные на содействие гипоэстрогенной перитонеальной среде.

В дополнение к зависимости от эстрогена, появляется все больше доказательств, подтверждающих профиль сопротивления прогестерона в патофизиологии эндометриоза (44). В эндометриозных очагах обнаруживаются общее снижение экспрессии рецепторов прогестерона по отношению к эутопическому эндометрию, а также отсутствие рецептора прогестерона-B (45). Кроме того, при профилировании эндометриальной экспрессии документально зафиксирована дисрегуляция прогестерон-реагирующих генов в лютеиновой фазе (46). Неполный переход эндометрия из пролиферативной в секреторную фазу имеет значительные молекулярные последствия в отношении повышения выживаемости и имплантации дефлегмированного эндометрия.

#### **Уклонение от иммунного клиренса**

Как правило, иммунная система очищает отечную эндометриальную ткань от брюшины, а также нарушение регуляции этого механизма клиренса участвует в предрасположенности к имплантации и росте эндометриальных клеток. Интересно, что более крупные фрагменты ткани в отличие от отдельных клеток демонстрируют повышенную способность к имплантату, предположительно из-за защиты от иммунного клиренса, ведущего к образованию клеток, находящихся на внутренних сторонах таких фрагментов (47). Кроме того, было установлено, что эутопический эндометрий у женщин с эндометриозом является более устойчивой к лизису из-за естественных клеток-киллеров, чем эутопический эндометрий у женщин без заболевания (48). Последующие исследования выявили конститутивное выделение молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) эндометриальными стромальными клетками у женщин с эндометриозом, как потенциальный механизм, с помощью которого эти клетки избегают опосредованного клиренса естественных клеток-киллеров (49-50). Ослабленная функция клеток-киллеров может вызвать иммунный привилегированный статус отечных эндометриальных клеток, тем самым предрасполагая к заболеванию. Нарушенная функция макрофагов у женщин с эндометриозом (ниже) может дополнительно способствовать уменьшению клиренса поражений этим типом клеток.

Дальнейшее подтверждение принципиально измененной иммунной системы в предрасположенности к эндометриозу происходит от исследований, демонстрирующих высокую согласованность аутоиммунных (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, аутоиммунное заболевание щитовидной железы) и атопических заболеваний (аллергия, астма и экзема) у пораженных женщин (51). Ряд неорганических специфических антител были обнаружены в связи с эндометриозом (52). Несколько исследований показали кластеризацию аутоиммунных заболеваний щитовидной железы с бесплодием, связанным с эндометриозом, о чем свидетельствует высокая распространенность положительного титра антител к тиреопероксидазе в этой группе женщин (53-54).

#### **Приклеивание и инвазивность эндометриальных клеток**

Хотя эндометриоз является доброкачественным расстройством, процессу, посредством которого эндометриальные клетки приклеиваются и проникают на поверхности, характерны черты злокачественности. Фракция эндометриальной стромальной клетки (ЭСК) в основном участвует во взаимодействии эндометриальной ткани с линией мезотелиальных клеток брюшины. Исследование с использованием эндометриальных стромальных клеток и перитонеальных мезотелиальных клеток (ПМК) из различных источников при анализе связывания *in vitro* показал, что источник эндометриозных стромальных клеток в отличие от источника перитонеальных клеток оказывал наибольшее влияние на скорость имплантации (55).

Наследственное или приобретенное состояние брюшины предрасполагает к приклеиванию и транс-мезотелиальной инвазивности отечными эндометриальными клетками. Неповрежденный мезотелий может выступать в качестве защитного барьера против имплантации регургитации внутриматочной ткани. Действительно, исследования *in vitro* показали, что эндометриальные фрагменты приклеиваются к брюшине только в тех местах, где базальная мембрана или внеклеточный матрикс были повреждены воздействию вследствие повреждения мезотелиального слоя (56). Менструальный цикл оказывает вредное воздействие на мезотелий, и может аутогенно вызвать локальное повреждение, которое способствует имплантации эндометриальных клеток (57). Однако точные факторы, вовлеченные в опосредовании мезотелиального повреждения, неизвестны. Экспрессия генов, профилирующая брюшину от субъектов с и без эндометриозом, продемонстрировала положительную регуляцию MMP-3 в течение лютеиновой фазы и положительную регуляцию ICAM-1, трансформирующего ростового фактора бета 1 (ТРФбета-1) и ИЛ-6 во время менструального цикла (58). Дифференциальная экспрессия этих цитокинов и факторы роста могут создать среду, которая будет способствовать имплантации эндометриальных клеток или будет защищать их от иммунного опосредованного клиренса. Среди цитокинов, которые повышаются в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом (59), согласно наблюдениям ТРФбета-1 индуцирует инвазию эндометриальных клеток в модели *in vitro* брюшины (60).

Матричные металлопротеиназы (ММП) и их ингибиторы (тканевые ингибиторы металлопротеиназ, ТИМП) участвуют в ремоделировании внеклеточного матрикса и присутствуют в циклическом внутриматочном обороте и менструации (61-62). Фазоспецифичный менструальный цикл экспрессии ММП предполагает овариальное

стероидное регулирование. Баланс между ММП и ТИМП имеет решающее значение в поддержании соответствующего уровня активности ММП, и неспособность поддерживать этот баланс может способствовать разрушению матрикса и клеточной инвазивности. Эндометриальная экспрессия ММП-7, как правило, подавляется прогестероном во время секреторной фазы, тем не менее очаг поражения эндометриозом свидетельствует о стойкой экспрессии ММП-7 во время этой фазы (63). При наглядной иллюстрации внутреннего сопротивления прогестерона в патофизиологии эндометриоза, в ходе лечения *in vitro* эутопического эндометрия, приобретенного пораженными женщинами с прогестероном, не удалось полностью подавить секрецию про-ММП-7 и не удалось предотвратить способность пересаженного эндометрия установить экспериментальное заболевание у мышей (64).

#### **Поврежденный нейроангиогенез и рост**

Достаточное кровоснабжение необходимо для развития и поддержания эндометриозных очагов, особенно в микросреде тазовой полости, которая является относительно бессосудистой по сравнению с эутопическим эндометрием. Неоангиогенез и капиллярный рекрутинг явно связаны с очагами поражения эндометриозом при лапароскопии, особенно в контексте красного везикулярного фенотипа. Кроме того, нервы часто сопровождают ангиогенез (нейроангиогенез), вероятно, способствуют боли, связанной с этим заболеванием (65). Экспрессия генов, профилирующая эндометрий во время менструального цикла у женщин с эндометриозом, продемонстрировала положительную регуляцию альфа-фактора некроза опухоли (TNF-alpha), интерлейкина-8 (IL-8) и ММП-3 (66). Так как IL-8 и TNF- $\alpha$  способствуют пролиферации и адгезии эндометриальных клеток и ангиогенезу, переизбыток этих цитокинов может способствовать росту и локальной неоваскуляризации. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР) был неоднократно обнаружен в высоких концентрациях в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом, а уровень по-видимому, коррелирует со стадией заболевания (67). СЭФР в большом количестве экспрессируется в железистом отделении перитонеальных имплантатов, в эндометриозе, и секретируется активированными перитонеальными макрофагами (68). Экспрессия СЭФР свидетельствует о фазовой зависимости цикла в соответствии с регулированием стероидов яичников. Подтверждения, что СЭФР является выдающимся ангиогенным фактором, являются убедительными. Другие ангиогенные факторы, вовлеченные в патофизиологии болезни, включают ангиогенин (69), тромбоциты, полученные сосудистым эндотелиальным фактором роста (70), а также фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (71).

Факторы роста могут играть фундаментальную роль в стимулировании эктопического эндометриального роста и дифференцировки. Фактор роста гепатоцитов является митогеном и морфогеном для внутриматочных эпителиальных клеток при совместном культивировании со стромальными клетками и может сыграть определенную роль в регенерации эндометриальных желез в эктопических местах (72). Эпидермальный фактор роста (ЭФР) (73), инсулиноподобный фактор роста (ИФР), (74), тромбоцитарный фактор роста (75), и основной фактор роста фибробластов (76) являются сильнодействующими митогенами для эндометриальных стромальных клеток *in vitro*. ИФР-1 является антиапоптозным фактором роста и может повышать выживаемость клеток. ЭФР и ИФР опосредуют действия эстрогена во многих тканях и, таким образом, являются потенциальными участниками патофизиологии эндометриоза.

#### **Воспалительный процесс**

Увеличение доказательств поддерживает концептуализацию эндометриоза как воспалительного состояния брюшины. У женщин с эндометриозом перитонеальная жидкость отличается увеличенным количеством активированных макрофагов и важными различиями в профиле цитокина / хемокина (77). Подход протеомиков определил уникальный белок, по структуре идентичный с гаптоглобином в перитонеальной жидкости пациентов, страдающих эндометриозом (78). Впоследствии было установлено, что этот белок имеет связь с макрофагами, уменьшает их фагоцитарную способность и увеличивает производство интерлейкина 6. Другие цитокины или хемокины, которые, как было установлено, увеличиваются в перитонеальной жидкости пациентов с эндометриозом, включают фактор ингибирования миграции макрофагов (79), TNF- $\alpha$  (80), IL-1 $\beta$ , IL-6 (81), IL-8, регулятор активации экспрессии и секреции нормальных Т-клеток (RANTES), и моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), (81). Последние три из которых являются хемоаттрактантами, способствующими набору макрофагов. Еще предстоит окончательно определить являются ли наблюдаемые профили цитокина причиной или следствием эндометриоза. Модель эндометриоза приматов может позволить разделить временную взаимосвязь между развитием поражения и профилями цитокина.

Перитонеальная микросреда в условиях эндометриоза является достаточной в простагландинах, и эти посредники, вероятно, играют центральную роль в патофизиологии болезни, а также являются клиническими последствиями боли и бесплодия. Перитонеальные макрофаги у женщин с эндометриозом экспрессируют более высокие уровни циклооксигеназы-2 (COX-2) и выпускают значительно более высокие количества простагландинов, чем макрофаги здоровых женщин (82). На пораженном уровне, TNF- $\alpha$  способствует производству эндометриальными клетками простагландина F<sub>2 $\alpha$</sub>  и простагландина E<sub>2</sub> (83). Активация IL-1 $\beta$  COX-2 увеличивает производство PGE<sub>2</sub>, который активирует стероидогенный острый регуляторный белок (StAR) и ароматазы (84). При повышающейся регуляции синтеза PGE<sub>2</sub>, эстроген завершает положительную обратную связь, способствующую повышенной локальной биодоступности эстрадиола (85). Этот путь указывает на взаимодействие зависимости эстрогена и воспаления при эндометриозе.

Воспалительный процесс не только присутствует в брюшной микросреде, но и в эутопическом эндометрии у женщин с эндометриозом. Увеличение числа макрофагов присутствует у женщин с эндометриозом на протяжении всего менструального цикла (86). По сравнению со здоровыми пациентами, эутопический эндометрий у женщин с эндометриозом показал повышенное базальное производство интерлейкина-6 (87). IL-6 играет важную роль во многих хронических воспалительных состояниях и секретируется макрофагами, а также эпителиальными эндометриальными клетками. Интересно отметить, что IL-6, как было показано, значительно стимулирует экспрессию ароматазы в культивированных эндометриозных стромальных клетках (88).

Воспалительная среда в брюшной области может внести свой вклад в патофизиологию восприятия боли у симптоматических женщин с эндометриозом. Считается, что нервные волокна при эндометриозе имплантатов

вливают на задние корешки нейронов в центральной нервной системе, увеличивая восприятие боли у пациентов. Патофизиология боли в последнее время подвергается широкому исследованию (89).

#### **Прогрессия повреждений и последствия**

Клинические и молекулярные линии доказательств сходятся в поэтапной фенотипической прогрессии, связанной с очагами перитонеального эндометриоза. Эти этапы включают красный везикулярный фенотип, черный порошкообразный фенотип и фиброзный фенотип очагов. Многолетние плацебо-контролируемые исследования со второго взгляда лапароскопии показали, что 71-83% необработанных поражений (очагов) будут прогрессировать или оставаться стабильными в течение 12-месячного периода (90-91). Самое раннее поражение является красным везикулярным подтипом. Красные везикулярные очаги, цитоархитектонически определенные как кластер сообщающихся желез (92), являются биохимически более активными, чем черные порошкообразные поражения (93), и более отзывчивыми к циклическим половым гормонам по сравнению с другими подтипами поражения (94). Лапароскопия, приуроченная к менструации, выявила, что эти повреждения являются геморрагическим очагом в ответ на выход прогестерона (95). ММП-1 выражается очагом в красных перитонеальных поражениях независимо от фазы менструального цикла, но не в черных перитонеальных поражениях (96). Очаги экспрессии ММП-1 тесно коррелируют с нарушением матрикса и с отсутствием рецепторов прогестерона в соседних эпителиальных клетках, что свидетельствует о том, что экспрессия ММП-1 может быть вовлечена в ремоделировании ткани и кровотечениях из этих ранних эндометриодных поражений. Очаговое кровотечение может быть предшественником развития опосредованных спаек фибрина (97). Большинство поражений развиваются в сторону рубцевания. Временное прогрессирование перитонеальных поражений от красных везикулярных до фиброзных ступеней поддерживается множеством перспективных хирургических исследований, в результате которых красные везикулярные очаги были обнаружены преимущественно у молодых женщин (20-25 лет), а белые бляшки преимущественно у взрослых женщин (41-45 лет) (98). Циклическая воспалительная реакция на брюшное эндометриодное поражение может привести к перитонеальному дефекту под названием синдром Алена-Мастерса, который чаще всего наблюдается у женщин с эндометриозом (99).

#### **Заключение**

После исходного клинического описания эндометриоза, многое было достигнуто в углублении нашего понимания этой изнурительной болезни. Хотя ни одна теория патогенеза не может объяснить все описанные проявления эндометриоза, теория ретроградной менструации получила широкое признание в качестве объяснения распространения эндометриальных клеток. Точный фактор или факторы, которые инициируют выживание и последующую имплантацию перемещенного эндометрия остаются неизвестными. Врожденные или приобретенные свойства эндометрии и дефектный иммунный клиренс являются системами, представляющими интерес в объяснении создания эндометриодных имплантатов. Болезнь гетерогенности, особенно в пораженном фенотипе, требует соблюдения гистологического подтверждения имплантатов в клинических и молекулярных исследованиях. Основополагающее значение для наблюдаемых признаков воспаления, эстрогенной зависимости, а также устойчивости к прогестерону в патофизиологии эндометриоза, связанного с болью и бесплодием, являются областями активных исследований. При дальнейшем прогрессе в нашем понимании эндометриоза, превентивные стратегии, новые нехирургические методы диагностики и целевые терапевтические средства являются весьма перспективными и реалистичными.

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- 1 Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997;24:235-58.
- 2 Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril.* 2009;92:68-74.
- 3 Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril.* 2011;96:366-73 e8.
- 4 Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka RE. The pains of endometriosis. *Science.* 2005;308:1587-9.
- 5 Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod.* 2012;27:1292-9.
- 6 Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho SM, Hunt P, et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril.* 2008;90:911-40.
- 7 Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2009;360:268-79.
- 8 Iwanoff N. Dusiges cystenhaltiges uterusfibromyom compliciert durch sarcom und carcinom. (Adenofibromyoma cysticum sarcomatodes carcinomatsum) *Monatsch Geburtshilfe Gynakol.* 1898;7:295-300.
- 9 Levander G, Normann P. The pathogenesis of endometriosis; an experimental study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1955;34:366-98.
- 10 Merrill JA. Endometrial induction of endometriosis across Millipore filters. *Am J Obstet Gynecol.* 1966;94:780-90.
- 11 Russell W. Aberrant portions of the mullerian duct found in an ovary. Ovarian cysts of mullerian origin. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1899;10:8.
- 12 Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Michels KB, Hunter DJ. In utero exposures and the incidence of endometriosis. *Fertil Steril.* 2004;82:1501-8. [[PubMed](#)]
- 13 Sasson IE, Taylor HS. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1127:106-15.
- 14 Rosenfeld DL, Lecher BD. Endometriosis in a patient with Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;139:105. [[PubMed](#)]
- 15 Schrodt GR, Alcorn MO, Ibanez J. Endometriosis of the male urinary system: a case report. *J Urol.* 1980;124:722-3.
- 16 Halban J. Metastatic hysteroadenosis. *Wien klin Wochenschr.* 1924;37:1205-6.
- 17 Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol.* 1927;3:93-110 43.

- 18 Hey-Cunningham AJ, Fazleabas AT, Braundmeier AG, Markham R, Fraser IS, Berbic M. Endometrial stromal cells and immune cell populations within lymph nodes in a nonhuman primate model of endometriosis. *Reprod Sci.* 18:747–54.
- 19 Javert CT. The spread of benign and malignant endometrium in the lymphatic system with a note on coexisting vascular involvement. *Am J Obstet Gynecol.* 1952;64:780–806.
- 20 Jubanyik KJ, Comite F. Extrapelvic endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997;24:411–40.
- 21 Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927;14:442–69.
- 22 Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1984;64:151–4.
- 23 Sanfilippo JS, Wakim NG, Schikler KN, Yussman MA. Endometriosis in association with uterine anomaly. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154:39–43.
- 24 D’Hooghe TM, Bambara CS, Suleman MA, Dunselman GA, Evers HL, Koninckx PR. Development of a model of retrograde menstruation in baboons (*Papio anubis*) *Fertil Steril.* 1994;62:635–8.
- 25 Nawroth F, Rahimi G, Nawroth C, Foth D, Ludwig M, Schmidt T. Is there an association between septate uterus and endometriosis? *Hum Reprod.* 2006;21:542–4.
- 26 Barbieri RL. Stenosis of the external cervical os: an association with endometriosis in women with chronic pelvic pain. *Fertil Steril.* 1998;70:571–3.
- 27 Dmowski WP, Radwanska E. Current concepts on pathology, histogenesis and etiology of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1984;123:29–33.
- 28 Al-Fozan H, Tulandi T. Left lateral predisposition of endometriosis and endometrioma. *Obstet Gynecol.* 2003;101:164–6.
- 29 Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol.* 1986;67:335–8.
- 30 Dinulescu DM, Ince TA, Quade BJ, Shafer SA, Crowley D, Jacks T. Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. *Nat Med.* 2005;11:63–70.
- 31 Jones RK, Searle RF, Bulmer JN. Apoptosis and bcl-2 expression in normal human endometrium, endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod.* 1998;13:3496–502.
- 32 Wingfield M, Macpherson A, Healy DL, Rogers PA. Cell proliferation is increased in the endometrium of women with endometriosis. *Fertil Steril.* 1995;64:340–6.
- 33 Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC., Jr Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;137:327–31.
- 34 Hadfield RM, Mardon HJ, Barlow DH, Kennedy SH. Endometriosis in monozygotic twins. *Fertil Steril.* 1997;68:941–2.
- 35 Treloar SA, Wicks J, Nyholt DR, Montgomery GW, Bahlo M, Smith V, et al. Genomewide linkage study in 1,176 affected sister pair families identifies a significant susceptibility locus for endometriosis on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet.* 2005;77:365–76.
- 36 Painter JN, Anderson CA, Nyholt DR, Macgregor S, Lin J, Lee SH, et al. Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis. *Nat Genet.* 43:51–4.
- 37 Guo SW, Wu Y, Strawn E, Basir Z, Wang Y, Halverson G, et al. Genomic alterations in the endometrium may be a proximate cause for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;116:89–99.
- 38 Sato N, Tsunoda H, Nishida M, Morishita Y, Takimoto Y, Kubo T, et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res.* 2000;60:7052–6.
- 39 Wu Y, Strawn E, Basir Z, Wang Y, Halverson G, Jailwala P, et al. Genomic alterations in ectopic and eutopic endometria of women with endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2006;62:148–59.
- 40 Zhang X, Ho SM. Epigenetics meets endocrinology. *J Mol Endocrinol.* 46:R11–32.
- 41 Houshdaran S, Zelenko Z, Tamaresis JS, Irwin JC, Giudice LC. Abnormal epigenetic signature in eutopic endometrium of subjects with severe endometriosis. *Reprod Sci.* 2011;18:191A.
- 42 Guo SW. Epigenetics of endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2009;15:587–607.
- 43 Pan Q, Luo X, Toloubeydokhti T, Chegini N. The expression profile of micro-RNA in endometrium and endometriosis and the influence of ovarian steroids on their expression. *Mol Hum Reprod.* 2007;13:797–806.
- 44 May KE, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers. *Hum Reprod Update.* 2011;17:637–53.
- 45 D’Hooghe TM, Kyama CM, Chai D, Fassbender A, Vodolazkaia A, Bokor A, et al. Nonhuman primate models for translational research in endometriosis. *Reprod Sci.* 2009;16:152–61.
- 46 Kitawaki J, Kado N, Ishihara H, Koshihara H, Kitaoka Y, Honjo H. Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2002;83:149–55.
- 47 Zeitoun K, Takayama K, Sasano H, Suzuki T, Moghrabi N, Andersson S, et al. Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:4474–80.
- 48 Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM, Putman JM, Johns DA, Hinshelwood MM, et al. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:600–6.
- 49 Bulun SE, Cheng YH, Yin P, Imir G, Utsunomiya H, Attar E, et al. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;248:94–103.
- 50 Attia GR, Zeitoun K, Edwards D, Johns A, Carr BR, Bulun SE. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2897–902.
- 51 Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, Vo KC, Nyegaard M, Nezhat CR, et al. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology.* 2007;148:3814–26.

- 52 Nap AW, Groothuis PG, Demir AY, Maas JW, Dunselman GA, de Goeij AF, et al. Tissue integrity is essential for ectopic implantation of human endometrium in the chicken chorioallantoic membrane. *Hum Reprod.* 2003;18:30–4.
- 53 Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril.* 1991;56:45–51.
- 54 Somigliana E, Vigano P, Gaffuri B, Guarneri D, Busacca M, Vignali M. Human endometrial stromal cells as a source of soluble intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 molecules. *Hum Reprod.* 1996;11:1190–4.
- 55 Somigliana E, Vigano P, Gaffuri B, Candiani M, Busacca M, Di Blasio AM, et al. Modulation of NK cell lytic function by endometrial secretory factors: potential role in endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 1996;36:295–300.
- 56 Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod.* 2002;17:2715–24.
- 57 Van Voorhis BJ, Stovall DW. Autoantibodies and infertility: a review of the literature. *J Reprod Immunol.* 1997;33:239–56.
- 58 Gerhard I, Becker T, Eggert-Kruse W, Klinga K, Runnebaum B. Thyroid and ovarian function in infertile women. *Hum Reprod.* 1991;6:338–45.
- 59 Poppe K, Glinoyer D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid.* 2002;12:997–1001.
- 60 Lucidi RS, Witz CA, Chrisco M, Binkley PA, Shain SA, Schenken RS. A novel in vitro model of the early endometriotic lesion demonstrates that attachment of endometrial cells to mesothelial cells is dependent on the source of endometrial cells. *Fertil Steril.* 2005;84:16–21.
- 61 Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M, Koninckx PR. Transforming growth factor-beta activity is increased in peritoneal fluid from women with endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1994;83:287–92.
- 62 Liu YG, Tekmal RR, Binkley PA, Nair HB, Schenken RS, Kirma NB. Induction of endometrial epithelial cell invasion and c-fms expression by transforming growth factor beta. *Mol Hum Reprod.* 2009;15:665–73.
- 63 Rodgers WH, Matrisian LM, Giudice LC, Dsupin B, Cannon P, Svitek C, et al. Patterns of matrix metalloproteinase expression in cycling endometrium imply differential functions and regulation by steroid hormones. *J Clin Invest.* 1994;94:946–53.
- 64 Osteen KG, Bruner KL, Sharpe-Timms KL. Steroid and growth factor regulation of matrix metalloproteinase expression and endometriosis. *Semin Reprod Endocrinol.* 1996;14:247–55.
- 65 Bruner-Tran KL, Eisenberg E, Yeaman GR, Anderson TA, McBean J, Osteen KG. Steroid and cytokine regulation of matrix metalloproteinase expression in endometriosis and the establishment of experimental endometriosis in nude mice. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4782–91.
- 66 Asante A, Taylor RN. Endometriosis: the role of neuroangiogenesis. *Annu Rev Physiol.* 2011;73:163–82.
- 67 Kyama CM, Overbergh L, Debrock S, Valckx D, Vander Perre S, Meuleman C, et al. Increased peritoneal and endometrial gene expression of biologically relevant cytokines and growth factors during the menstrual phase in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2006;85:1667–75.
- 68 McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Smith SK. Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 1996;11:220–3.
- 69 Shifren JL, Tseng JF, Zaloudek CJ, Ryan IP, Meng YG, Ferrara N, et al. Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3112–8.
- 70 Suzumori N, Zhao XX, Suzumori K. Elevated angiogenin levels in the peritoneal fluid of women with endometriosis correlate with the extent of the disorder. *Fertil Steril.* 2004;82:93–6.
- 71 Fujimoto J, Sakaguchi H, Hirose R, Tamaya T. Expression of platelet-derived endothelial cell growth factor (PD-ECGF) related to angiogenesis in ovarian endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:359–62.
- 72 Yang Y, Degranpre P, Kharfi A, Akoum A. Identification of macrophage migration inhibitory factor as a potent endothelial cell growth-promoting agent released by ectopic human endometrial cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4721–7.
- 73 Sugawara J, Fukaya T, Murakami T, Yoshida H, Yajima A. Increased secretion of hepatocyte growth factor by ectopic endometrial stromal cells in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 1997;68:468–72.
- 74 Huang JC, Papasakelariou C, Dawood MY. Epidermal growth factor and basic fibroblast growth factor in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril.* 1996;65:931–4.
- 75 Giudice LC, Dsupin BA, Gargosky SE, Rosenfeld RG, Irwin JC. The insulin-like growth factor system in human peritoneal fluid: its effects on endometrial stromal cells and its potential relevance to endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:1284–93. [[PubMed](#)]
- 76 Halme J, White C, Kauma S, Estes J, Haskill S. Peritoneal macrophages from patients with endometriosis release growth factor activity in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66:1044–9.
- 77 Rana N, Braun DP, House R, Gebel H, Rotman C, Dmowski WP. Basal and stimulated secretion of cytokines by peritoneal macrophages in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 1996;65:925–30.
- 78 Sharpe-Timms KL, Piva M, Ricke EA, Surewicz K, Zhang YL, Zimmer RL. Endometriotic lesions synthesize and secrete a haptoglobin-like protein. *Biol Reprod.* 1998;58:988–94.
- 79 Kats R, Collette T, Metz CN, Akoum A. Marked elevation of macrophage migration inhibitory factor in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;78:69–76.
- 80 Eisermann J, Gast MJ, Pineda J, Odem RR, Collins JL. Tumor necrosis factor in peritoneal fluid of women undergoing laparoscopic surgery. *Fertil Steril.* 1988;50:573–9.
- 81 Harada T, Yoshioka H, Yoshida S, Iwabe T, Onohara Y, Tanikawa M, et al. Increased interleukin-6 levels in peritoneal fluid of infertile patients with active endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176:593–7.

- 82 Akoum A, Metz CN, Al-Akoum M, Kats R. Macrophage migration inhibitory factor expression in the intrauterine endometrium of women with endometriosis varies with disease stage, infertility status, and pelvic pain. *Fertil Steril*. 2006;85:1379–85.
- 83 Wu MH, Sun HS, Lin CC, Hsiao KY, Chuang PC, Pan HA, et al. Distinct mechanisms regulate cyclooxygenase-1 and -2 in peritoneal macrophages of women with and without endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2002;8:1103–10.
- 84 Chen DB, Yang ZM, Hilsenrath R, Le SP, Harper MJ. Stimulation of prostaglandin (PG) F<sub>2</sub> alpha and PGE<sub>2</sub> release by tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 alpha in cultured human luteal phase endometrial cells. *Hum Reprod*. 1995;10:2773–80.
- 85 Attar E, Tokunaga H, Imir G, Yilmaz MB, Redwine D, Putman M, et al. Prostaglandin E<sub>2</sub> via steroidogenic factor-1 coordinately regulates transcription of steroidogenic genes necessary for estrogen synthesis in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:623–31.
- 86 Bulun SE, Yang S, Fang Z, Gurates B, Tamura M, Zhou J, et al. Role of aromatase in endometrial disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2001;79:19–25.
- 87 Berbic M, Schulke L, Markham R, Tokushige N, Russell P, Fraser IS. Macrophage expression in endometrium of women with and without endometriosis. *Hum Reprod*. 2009;24:325–32.
- 88 Tseng JF, Ryan IP, Milam TD, Murai JT, Schriock ED, Landers DV, et al. Interleukin-6 secretion in vitro is up-regulated in ectopic and eutopic endometrial stromal cells from women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1118–22.
- 89 Velasco I, Rueda J, Acien P. Aromatase expression in endometriotic tissues and cell cultures of patients with endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2006;12:377–81.
- 90 Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update*. 2011;17:327–46.
- 91 Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, Haines P. Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. *Fertil Steril*. 1994;62:696–700.
- 92 Telimaa S, Ronnberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis after conservative surgery. *Gynecol Endocrinol*. 1987;1:363–71.
- 93 Donnez J, Nisolle M, Casanas-Roux F. Three-dimensional architectures of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril*. 1992;57:980–3.
- 94 Vernon MW, Beard JS, Graves K, Wilson EA. Classification of endometriotic implants by morphologic appearance and capacity to synthesize prostaglandin F. *Fertil Steril*. 1986;46:801–6.
- 95 Nieminen U. On the Vasculature of Ectopic Endometrium with Decidual Reaction. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1963;42:151–9.
- 96 Burney RO, Lathi RB. Menstrual bleeding from an endometriotic lesion. *Fertil Steril*. 2009;91:1926–7.
- 97 Kokorine I, Nisolle M, Donnez J, Eeckhout Y, Courtoy PJ, Marbaix E. Expression of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase-1) is related to the activity of human endometriotic lesions. *Fertil Steril*. 1997;68:246–51.
- 98 Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN, Dudley HA. Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions. *Lancet*. 1990;335:1120–2.
- 99 Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril*. 1991;55:759–65.
- 100 Chatman DL. Pelvic peritoneal defects and endometriosis: Allen-Masters syndrome revisited. *Fertil Steril*. 1981;36:751–6.
- 101 Noble LS, Simpson ER, Johns A, Bulun SE. Aromatase expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:174–9.
- 102 Taylor HS, Bagot C, Kardana A, Olive D, Arici A. HOX gene expression is altered in the endometrium of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 1999;14:1328–31.
- 103 Gonzalez-Ramos R, Van Langendonck A, Defrere S, Lousse JC, Colette S, Devoto L, et al. Involvement of the nuclear factor-kappaB pathway in the pathogenesis of endometriosis. *Fertil Steril*. 1994;61:985–94.
- 104 Badawy SZ, Cuenca V, Marshall L, Munchback R, Rinas AC, Coble DA. Cellular components in peritoneal fluid in infertile patients with and without endometriosis. *Fertil Steril*. 1984;42:704–8.

**A.C. КЕНЕСАРЫ, Р.Г. НАДИРБАЕВА, А.Н. НАДИРБАЕВ, Ф.Т. МУХАМЕДЖАНОВА**

*С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті*

### **ЭНДОМЕТРИОЗДЫҢ ПАТОГЕНЕЗІ МЕН ПАТОФИЗИОЛОГИЯСЫ**

**Түйін:** Алғаш рет осыдан үш жүз жыл бұрын анықталған эндометриоз, эндометриозды бездер мен жатырдан тыс орындардағы стромдары болуымен ерекшеленеді. Эндометриоз эстроген жағдайына тәуелді жамбас ауруы мен бедеулікке байланысты қабынуды білдіреді. Бұл жұмыста молекулалық негіздегі аурулардың зардаптары мен қайнар көзі ретінде қаралатын, теорияға сәйкес ауру жүйесі қарастырылған. Эндометриоздың гистопатогенез және патофизиологиясын терең түсіну, қалыптасқан қиын жағдайдан шығудың жаңа диагностикалық және емдеу тәсілдерін жасауда алатын орны ерекше.

**Түйінді сөздер:** эндометриоз, патогенез, патофизиология, биологиялық зақымдалу.

**A.S. KENESARY, R.G. NADIRBAYEVA, A.N. NADIRBAYEV, F.T. MUKHAMEDZHANOVA**

*Asfendiyarov Kazakh National Medical University*

### **PATHOGENESIS AND PATHOPHYSIOLOGY OF ENDOMETRIOSIS**



**Resume:** Initially described more than three hundred years ago, endometriosis classically defined by the presence of endometrial glands and stroma in ectopic locations. Endometriosis is an inflammatory, estrogen-dependent condition associated with pelvic pain and infertility. In this paper we consider the process of the disease according to the theories, considering the source of the effects of the disease on a molecular basis. A thorough understanding of the pathophysiology of endometriosis is of great importance in the direction of the development of new diagnostic and therapeutic approaches to this debilitating condition.

**Keywords:** endometriosis, pathogenesis, pathophysiology, biological destruction