



Эндометриоз: взгляд практического врача на патогенез

П.Н. Веропотвелян, к.мед.н., заведующий отделением патологии репродуктивной функции человека; А.А. Бондаренко; Н.П. Веропотвелян, к.мед.н., главный врач ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

В статье обсуждается роль молекулярно-генетических и эпигенетических механизмов патогенеза эндометриоза. Представлен ряд публикаций по морфологической характеристике этого заболевания. Отдельное внимание уделено нарушению эпигенетической регуляции функционирования эндометрия с участием стволовых клеток.

Ключевые слова: эндометриоз, иммуногистохимические данные, генетика, эпигенетика, стволовые клетки.

Эндометриоз – процесс, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию [7]. Данное дисгормональное иммунозависимое и генетически детерминированное заболевание выявляют у 10-15% пациенток репродуктивного возраста, из них 30-50% страдают бесплодием [12, 13].

Эндометрий пациенток с данной патологией может иметь как нормальную гистологическую структуру, так и изменения на молекулярном уровне в период окна имплантации [14, 15]. Реже эндометриоз диагностируют у женщин в постменопаузе.

В настоящее время многие клиницисты отмечают, что эндометриозные поражения встречаются в любом возрасте независимо от этнической принадлежности и социально-экономических условий [1].

Хирургическое лечение эндометриоза является первостепенным, но не всегда достаточным: у 25-30% лиц с распространенными формами заболевания имеет место его рецидив. Основной причиной обращения пациенток к практическому врачу за медицинской помощью является боль в поясничной и тазовой области, при этом в большинстве случаев у таких больных диагностируют бесплодие.

J. Arnold et al. [16] указывают, что эндометриозные гетеротопии имеют собственный сенсорный потенциал. Однако до настоящего времени

вопрос о связи особенностей иннервации эндометриозных гетеротопий с клиническими проявлениями болевого синдрома остается нерешенным.

По мнению С. Chapron et al. [17], глубокий инфильтрирующий эндометриоз является клинкоморфологическим понятием, предполагающим прорастание эндометриозных очагов в глубину ≥ 5 мм от поверхности пораженной серозной оболочки кишечника и мочевого пузыря и, кроме того, ректовагинальной связки.

Для глубокого инфильтративного эндометриоза характерно мультифокальное поражение брюшной полости [18]. Авторы указывают, что эндометриоз кишечника в популяции составляет от 5 до 12% всех случаев этой болезни.

M. Mabrouk et al. [19] сообщают, что в 90% случаев глубокий инфильтративный эндометриоз кишечника локализуется в прямой и сигмовидной кишке.

Несмотря на увеличение числа научных и клинических исследований, посвященных изучению разных аспектов эндометриоза, значительное количество вопросов относительно диагностики, частоты, особенностей течения и терапии остаются нерешенными. Недостаточно понятны и механизмы развития болезни. Ни одна из предложенных концепций не может полностью объяснить его патогенез и разнообразие локализаций эндометриозных очагов. Одной из наиболее распространенных является имплантационная теория J. Sampson [5], согласно которой происходит ретроградный заброс в брюшную полость клеток



эндометрия, отторгнувшись во время менструации, и их дальнейшая имплантация на окружающие органы и брюшине. Однако и эта теория не может полностью объяснить клинические проявления эндометриоза [1]. Кроме того, невозможно определить прогностические критерии прогрессирования заболевания, степень активности процесса.

Некоторые исследователи считают, что не утратила своего научного значения и ранее выдвинутая эмбриональная теория. Она состоит в том, что эндометриоз развивается из смещенных участков зародышевого материала, из которых в процессе эмбриогенеза формируются половые органы женщин, в частности эндометрий. Таким образом, эндометриоз развивается из остатков мюллеровых протоков.

Доказательства в пользу вышеупомянутой теории патогенеза эндометриоза таковы:

- обнаружение клинически активного эндометриоза в молодом возрасте, начиная с 11-12 лет, т.е. в первые годы после начала менструаций;
- сочетание эндометриоза с аномалиями развития половых органов, органов мочевыводящей системы и желудочно-кишечного тракта;
- патоморфологические исследования плодов человека и животных подтверждают возможность эмбрионального происхождения данной патологии.

С точки зрения современных представлений, эмбриональную теорию развития эндометриоза следует понимать по-новому, как развитие тканей из стволовых клеток [11]. Фактически речь может идти о тканевых или костномозговых стволовых клетках как источниках развития эндометриоза.

В последнее время исследователи выдвинули гипотезу о развитии эндометриоза из небольшой популяции клеток, находящихся в эндометрии и обладающих свойствами стволовых клеток [20]. Согласно этой гипотезе, эндометриоз может быть результатом миграции эндометриальных стволовых клеток в брюшную полость, их пролиферации, перитонеальной инвазии и дифференциации в клетки эндометрия в эктопических очагах. Наличие и/или рецидив заболевания с точки зрения стволовых клеток может быть обусловлен активностью последних.

C. Pittatore et al. [20] отмечают, что эндометриальные стволовые клетки способны преодолеть сопротивление местного иммунитета и имплантироваться в новые места, где формируется очаг эктопического эндометрия.

По мнению L. Adamyan et al. [1], W.P. Dmowski и D.P. Braun [21], эндометриоидные клетки обладают настолько мощным агрессивным потенциалом, что могут вызывать повреждения иммунной системы. При этом наблюдаемые изменения общего и локального иммунитета носят вторичный характер, являясь следствием этой агрессии.

Согласно ряду публикаций, существуют особые механизмы, позволяющие эндометриальным клеткам пациенток с эндометриозом избегать иммунного надзора. D. Vinatier et al. [22] к этим механизмам относят изменение антигенных свойств железистых и стромальных клеток эндометрия, изменение экспрессии разных классов белков теплового шока [23].

V. Baskakov et al. [24], S. Campo et al. [25] отмечают, что теория Хальбана о диссеминации эндометриоидных клеток по кровеносным и лимфатическим сосудам объясняет возникновение отдаленных очагов эндометриоза, например в таких местах, как лимфатические узлы, плевральная полость, легкие и почки. Метастатическая теория Мейера предполагает, что полипотентные клетки брюшной полости могут подвергаться целомической метаплазии и при определенных условиях способны превращаться в функциональную эндометриальную ткань [11]. В то же время ни одна из приведенных концепций не может объяснить комплекс ключевых событий в развитии эндометриоза – имплантацию и превращение эндометриальной клетки в эндометриоидную гетеротопию. Вероятно, этот процесс невозможен без ряда условий, комбинация которых может бесконечно варьировать. Определенную роль играет гормональный дисбаланс (гиперэстрогения), нарушение общего и местного иммунитета, генетическая предрасположенность, влияние неблагоприятной экологии, изменения в системах протеолиза, ангиогенеза и метаболизма железа, воспаление, апоптоз, механическая травма [26].

Матриксные металлопротеиназы (ММР) обладают способностью разрушать любые компоненты внеклеточного матрикса. В норме ММР продуцируются в соединительных тканях и предположительно участвуют в ремоделировании тканей в процессах развития и репарации при их повреждении в период менструального цикла. Основным источником ММР являются лейкоциты, большей частью макрофаги, которые способствуют экстравазации и проникновению их в ткани. Метастазирующие опухолевые клетки могут использовать ММР для облегчения миграции в удаленные ткани.

E. Kogan et al. [27] указывают, что большую роль в развитии эндометриоза отводят повышенной способности эндометриальных клеток у этих пациенток к пролиферации и инвазии. Определение характера экспрессии молекул интегрина и ММР в эндометрии при эндометриозе представляет интерес для уточнения механизмов повышенной инвазивности эндометриальных клеток.

Итак, из описанных теорий патогенеза эндометриоза следует, что в результате генетических и эпигенетических перестроек стволовых и/или прогениторных клеток с потенциальной способностью к эндометриоидной дифференцировке возникают новые тканевые компартменты не только в органах репродуктивной системы, но и за ее пределами.



Генетические механизмы состоят в том, что у родственников первой степени родства риск развития эндометриоза возрастает в 7-8 раз по сравнению с контрольной группой. Главное подтверждение существования генетической предрасположенности к данному заболеванию было получено при исследовании близнецов в австралийской популяции (Treloar S.A. et al., 1999). У монозиготных близнецов выявлена высокая частота развития эндометриоза по сравнению с дизиготными на основании исследования более 3000 пар австралийских близнецов. Данное исследование проиллюстрировало, что генетические факторы способствуют возникновению эндометриоза с оценкой вероятности наследуемости до 51%. Позже L. C. Giudice et al. [28] представили результаты исследования родословной более 1800 макак-резусов из Висконсинского университета в Мадисоне, продемонстрировавших наличие семейного наследования эндометриоза при высоком среднем коэффициенте родства среди пострадавших макак по сравнению с нестрадавшими. Авторы [28] отмечают, что трудно оценить риск рецидива, потому что среди населения точный показатель распространенности эндометриоза неизвестен, в основном заболевание определяется при хирургическом вмешательстве.

В своем исследовании S. Guo [29] указывает на нарушение работы генов, принимающих участие в процессах детоксикации при эндометриозе, которые оказывают влияние на метаболизм эстрогенов. Ученый выявил полиморфизмы гена глутатион-S-трансферазы M1 (GSTM1), локализованного на хромосоме 1p13.3, и гена глутатион-S-трансферазы тета 1 (GSTT1), локализованного на хромосоме 22q11.23.

В работе K. Zondervan, L. Cardon [30] отмечен ряд доказательств повышенного риска развития эндометриоза, связанного с полиморфизмом генов этих обоих ферментов. Авторы указывают, что в приведенном механизме не было получено никаких доказательств связи между полиморфизмом гена N-ацетил-трансферазы 2 (NAT2) и эндометриозом. В этом исследовании ученые [30] указывают на существование более 1000 генов наследственности эндометриоза. Особенно ценный результат ($p = 3,09 \times 10^{-7}$) получен для гена rs2286276, локализованного на хромосоме 7, в зоне интрона гена tb12. Таким образом, в ходе исследований была доказана безусловная роль генетических факторов в патогенезе эндометриоза.

O. Gorshkova et al. [11] характеризуют эпигенетические механизмы патогенеза эндометриоза. Один из важных способов регуляции генов — регуляция через ремоделирование хроматина. Исследование показывает, что динамические изменения в структуре хроматина влияют на экспрессию генов и зависят от эпигенетических воздействий, включающих микроРНК (miRNA), метилирование генов и ацетилирование гистоновых и негистоновых

ДНК-связывающих белков. У человека за процесс метилирования ДНК отвечают три фермента, называемые ДНК-метилтрансферазами 1, 3a и 3b (DNMT1, DNMT3a, DNMT3b) [23].

Процесс модификации гистонов осуществляется с помощью деацетилаз (HDACs), ацетилаз (HATs), метилтрансфераз (HMTs) и метил-SpG-связывающего белка 2 (MeCP2).

В 2002 г. было опубликовано первое исследование в контексте возможной злокачественной трансформации эндометриоза по аномальному метилированию генов hMLH1, p16 и PTEN. В 2005 г. Y. Wu et al. [31] доказали, что эндометриоз может быть эпигенетическим заболеванием, при котором предполагаемый промотер гена HOXA10 в эндометрии у пациенток с данным заболеванием гиперметилирован по сравнению с женщинами без такового.

HOXA10 является представителем семейства гомеобоксных генов, которые служат факторами транскрипции в процессе развития и играют важную роль в функциональном состоянии матки. В эндометрии женщины экспрессия гена HOXA10 и его количество резко возрастают в середине секреторной фазы менструального цикла, что соответствует времени имплантации и повышению содержания циркулирующего прогестерона. Данный процесс предполагает, что ген HOXA10 может иметь важную функцию в регуляции развития эндометрия в период менструального цикла и в создании условий, необходимых для имплантации.

S. Fischer et al. [32] отмечают, что в эндометрии пациенток с эндометриозом экспрессия гена HOXA10 значительно уменьшается, что указывает на некоторые дефекты рецептивности матки, которые могут быть ответственны за снижение фертильности у таких больных. Также исследователи [28] доказали, что снижение экспрессии гена HOXA10 обусловлено гиперметилированием его промотера. При индуцированном эндометриозе у бабуинов и мышей экспрессия HOXA10 снижена. Гиперметилирование промотера рецепторов прогестерона (PR-B) при эндометриозе сопровождается пониженной экспрессией PR-B, что может объяснить устойчивость эндометриозных очагов к прогестерону [28]. Относительно постоянного характера метилирования может быть связан с неэффективностью лечения эндометриоз-зависимого бесплодия.

Стероидогенный фактор 1 (SF-1), фактор транскрипции, важный для активации множества генов, участвующих в биосинтезе эстрогенов, обычно не обнаруживается в стромальных клетках нормального эндометрия, но aberrантно экспрессируется в стромальных клетках очагов эндометриоза за счет гипометилирования его промотера [33]. Представляют интерес исследования S. Munro et al. [34], в которых выявили высокие уровни ацетилирования гистонов H2AK5, H3K9,



H4K8 и H3K14/18. Авторы сообщают, что их уровень возрастает в раннюю пролиферативную фазу и снижается к овуляции.

Как указывают Q. Gorshkova et al. [11], такие результаты позволяют предположить, что модификация гистонов происходит при трансформации эндометрия, а их aberrации могут участвовать в развитии эндометриоза и патологических процессов в эндометрии.

В начале XXI ст. появился возрастающий интерес к роли miRNA в функциональном состоянии эндометрия. В этом аспекте Q. Pan et al. [35] идентифицировали 65 из 287 изученных типов miRNA в нормальном эндометрии у пациенток с эндометриозом. Кроме того, в этой группе авторы обнаружили обратную корреляцию между экспрессией miR-23a, miR-23b и miR542-3p и экспрессией генов ароматазы и циклооксигеназы 2. В данном исследовании проиллюстрировано, что экспрессия этих генов miRNA дифференциально регулируется эстрогенами, медроксипрогестерона ацетатом, ICI-182780 и RU-486 или их соответствующими комбинациями в эндометрии стромальных и железистых эпителиальных клеток. Полученные результаты исследования демонстрируют, что miRNA принимают участие в генной регуляции функционирования эндометрия.

Другие исследователи [36] продемонстрировали обратную связь между экспрессией определенных типов miRNA и подавлением их предполагаемых генов-мишеней, которые участвуют в клеточном цикле. Следовательно, ученым удалось доказать, что miRNA могут посттранскрипционно подавлять экспрессию генов клеточного цикла и клеточную пролиферацию эндометриального эпителия в секреторной фазе. Кроме того, эти данные свидетельствуют, что действие прогестерона противопоставляется действию эстрогенов путем экспрессии генов, участвующих в функции эндометрия. В этой связи авторы указывают на перспективность работ по изучению роли miRNA в развитии эндометриоза. В своем исследовании W. Wang et al. [37] отводят важную роль miRNA при эндометриозе. Значит, для диагностики и классификации тяжелых и умеренных случаев данной патологии циркулирующие miRNA могут быть важными неинвазивными биомаркерами. Некоторые исследователи [38] изучали miRNA в перитонеальной жидкости.

Согласно новой концепции возможного патогенеза эндометриоза, нарушение «беременности мизерного срока» может способствовать развитию этого заболевания. Вышеуказанная гипотеза отражает развитие как наружного генитального, так и внутреннего эндометриоза (аденомиоза). По этой теории активированный и «жизнеспособный» эндометрий, обладающий повышенным сродством к материнским тканям, в ходе нарушенной беременности вызывает развитие аденомиоза (инвагинацию эндометрия вследствие имплантации)

и попадает в брюшную полость с последующим менструальноподобным кровотечением нарушенной «беременности мизерного срока» [44].

До настоящего времени нет единой клинико-морфологической классификации эндометриоза. В литературе описано несколько классификаций следующих авторов: Wicks, Larson et al. (1949), M. Nisolle et al. (1997), I. Brosens et al. (2000). В публикациях большинство ученых указывает на особенности морфологической структуры различных локализаций эндометриоза. Инфильтрация эндометриоидных очагов приводит к деструкции тканей и сопровождается разрастанием эпителиального и стромального компонентов. В исследованиях достоверно показано, что в гетеротопиях, развивающихся в миометрии (аденомиоз) и ректовагинальной перегородке, преобладает стромальный компонент.

Однако нет определенной закономерности соотношения эпителиальной и стромальной составляющих при эндометриозе яичников, брюшины, связочного аппарата матки. A. L. Hunanyan et al. [39] приводят современную гистологическую классификацию эндометриоза, согласно которой его дифференцируют по активности (активный/неактивный) и состоянию эпителия (только для аденомиоза).

Очаги эндометриоза гистологически имеют различную пролиферативную активность, глубину проникновения в ткани, размеры, макроскопически отличаются по цвету (красные, черные, белые). Красные гетеротопии являются высокоvascularизованными и пролиферирующими и представляют раннюю, активную стадию эндометриоза. Черные, пигментированные очаги представляют развернутую, клиническую стадию заболевания. Белые очаги содержат фибротическую ткань, имеют неудовлетворительное кровоснабжение, являясь метаболически неактивными. Поэтому эти белые перитонеальные имплантаты по сравнению с черными и красными вызывают менее выраженный болевой синдром [11].

В своих исследованиях N. Nisolle et al. [40] изучали васкуляризацию и пролиферацию в красных, черных и белых очагах. Авторы определили самый высокий уровень пролиферативной активности и васкуляризации в красных поражениях и самый низкий уровень пролиферативной активности в белых.

По мнению J. Donnez et al., M. Nisolle et al., G. Kohler, G. Lorenz, I. Brosens [2-4, 6], более высокий уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) наблюдается в красных очагах по сравнению с черными. Есть предположения, что красные очаги представляют «свежие» имплантаты, в то время как белые соответствуют «спящим» поражениям [2-5], и что различные цвета поражения также отражают различную активность данной патологии [6, 8]. Вместе с тем в литературе имеются противоречивые суждения на этот



счет. Так, проведенные исследования J. Strehl et al. [41] показывают, что различные цвета эндометриозных очагов отражают различную степень биологической активности, так как она зависит от пролиферативной активности и экспрессии гормональных рецепторов.

Впоследствии в своих исследованиях ученые [41] наблюдали существенные различия в пролиферативной активности очагов эндометриоза между фазами менструального цикла, предполагая, что эндометриозные очаги в определенной степени связаны с менструальным циклом. Необходимо отдать должное работе К. Scheppe [8], которая в настоящий период времени представляет доказательство связи между пролиферативной активностью, экспрессией гормональных рецепторов и симптомами перитонеального эндометриоза.

Обнаружены различия и особенности морфологической структуры при аденомиозе, которые позволили выявить две формы его течения [42]. Активная и неактивная формы заболевания отражают степень клинической и морфологической активности эндометриозного процесса. Авторами [42] изучались такие маркеры, как Ki-67; Аро-CAS; PCNA; MMP 1, 2, 9; TIMP 1, 4; Е-кадгерин; CD34. В очагах активного аденомиоза обнаружены высокий уровень пролиферации, низкий апоптоз и повышенная экспрессия MMP, в то время как в неактивных очагах превалировала экспрессия ингибиторов MMP и имел место повышенный уровень апоптоза.

Иммуногистохимическое изучение показателей даст возможность оценить степень активности инфильтративного эндометриоза. S. Guo, L. Adamyan [10, 43] выявили взаимосвязь между активностью цитохрома P₄₅₀, полипептида 1 (CYP17A1), рецепторов андрогенов (AR), прогестерона (PGR) и эстрогенов (ESR1 и ESR2). Необходимо акцентировать внимание врачей-лаборантов на том, что экспрессия ароматазы цитохрома P₄₅₀ в эктопическом и эутопическом эндометрии, возможно, является важным звеном патогенеза эндометриоза. Продолжение изучения особенностей ее экспрессии — многообещающее направление в исследовании патогенеза этого заболевания, которое представляет большой интерес для разработки лечебно-диагностической стратегии в плане использования как ингибиторов ароматазы, так и диагностического теста [43].

Таким образом, выявленные изменения — гистоморфологические и молекулярные особенности очагов эндометриоза — следует характеризовать как эктопические образования с признаками эндометриозной дифференцировки, обладающие автономным и инвазивным характером роста, что сближает их с опухолевым процессом и так называемыми хорестомами или эндометриомами [11].

В заключение целесообразно подчеркнуть, что эндометриоз на основании множественных

публикаций необходимо рассматривать как полиэтиологичное мультифакторное заболевание, связанное с факторами окружающей среды, наследственной предрасположенностью (регистрация семейных случаев заболевания) в результате нарушения эпигенетической регуляции функционирования эндометрия с участием стволовых клеток.

Данная проблема представляет огромный интерес, поэтому целесообразно дальнейшее изучение эпигенетических и молекулярных механизмов патогенеза эндометриоза, особенно углубленное исследование участия стволовых клеток в его развитии.

Список использованной литературы

1. Adamyan L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. Endometriosis. M.: Medicine; 2006. 416 p.
2. Donnez J., Smoes P., Gillerot S., Casanas-Roux F., Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. Hum. Reprod. 1998; 13 (6): 1686-90.
3. Nisolle M., Casanas-Roux F., Donnez J. Immunohistochemical analysis of proliferative activity and steroid receptor expression in peritoneal and ovarian endometriosis. Fertil. Steril. 1997; 68: 912-9.
4. Kohler G., Lorenz G. Zur Korrelation von enoskopischem und histologischem Bild der Endometriose. Endometriose. 1991; 4: 56-60.
5. Sampson J.A. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation // Am.J. Pathol. — 1927 — Vol 3 № 2. p. 93-110.
6. Brosens I.A. Is mild endometriosis a progressive disease? Hum. Reprod. 1994; 9: 2209-11.
7. Adamyan L.V., Andreeva E.N., Bejenari V.F. Endometriosis: Diagnosis, treatment and rehabilitation. Clinical guidelines for the management of patients. M.; 2013. 58 pp.
8. Scheppe K.W. Aktive und inaktive Endometriose — eine prognose- und therapie-relevante Differentialdiagnose. Zentralbl. Gynäkol. 1999; 121: 330-5.
9. Viscomi F.A., Dias R., De Luca L., Franco M.F., Ihlenfeld M.F. Correlation between laparoscopic aspects and glandular histological findings of peritoneal endometriotic lesions. Rev. Assoc. Med. Bras. 2004; 50: 344-8.
10. Guo S.W. Association of endometriosis risk and genetic polymorphisms involving sex steroid biosynthesis and their receptors: a meta-analysis. Gynecol. Obstet. Invest. 2006; 61: 90-105.
11. Gorshkova O.N., Chuprynin V.D., Kogan E.A., Melnikov M.V., Habas G.N. Khachatryan A.M., Khil'kevich E.G. Current concepts of the pathogenesis of deep infiltrative endometriosis // Obstetrics and Gynecology 2014, № 7, p.14-21.
12. Kulakov V.I., Manukhin I.B., Savel'yeva G.M. Gynecology. National leadership. M.: GEOTAR Media; 2009. 1088 p.
13. Adamyan L.V., Gasparyan S.A. Endometriosis. The modern view on the problem. Monograph. Stavropol: SSMA; 2004. 228 p.
14. Matsuzaki S., Canis M., Darcha C., Pouly J.L., Mage G. HOXA-10 expression in the mid-secretory endometrium of infertile patients with either endometriosis, uterine fibromas or unexplained infertility. Hum. Reprod. 2009; 24 (12): 3180-7.
15. Olkhovskaya M.A. Biomarkers of «implantation window». Problems of reproduction. 2007; 1: 72-7.
16. Arnold J., Barcena de Arellano M.L., Ruster C., Vercellino G.F., Chiantera V., Schneider A., Mechsner S. Imbalance between sympathetic and sensory innervation in peritoneal endometriosis. Brain Behav. Immun. 2012; 26 (1): 132-41.



17. Chapron C., Fauconnier A., Vieira M., Barakat H., Dousset B., Pansini V. et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Hum. Reprod.* 2003; 18 (1): 157-61.

18. Kavallaris A., Chalvatzas N., Hornemann A., Banz C., Diedrich K., Agic A. 94 months follow-up after laparoscopic assisted vaginal resection of septum rectovaginale and rectosigmoid in women with deep infiltrating endometriosis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011; 283 (5): 1059-64.

19. Mabrouk M., Spagnolo E., Raimondo D., D'Errico A., Caprara G., Malvi D. et al. Segmental bowel resection for colorectal endometriosis: is there a correlation between histological pattern and clinical outcomes? *Hum. Reprod.* 2012; 27 (5): 1314-9.

20. Pittatore G., Moggio A., Benedetto C., Bussolati B., Revelli A. Endometrial adult/progenitor stem cells: pathogenetic theory and new antiangiogenic approach for endometriosis therapy. *Reprod. Sci.* 2014; 21 (3): 296-304.

21. Paul Dmowski W., Braun D.P. Immunology of endometriosis. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2004; 18 (2): 245-63.

22. Vinatier D., Dufour P., Oosterlynck D. Immunological aspects of endometriosis. *Hum. Reprod. Update.* 1996; 2 (5): 371-84.

23. Ota H., Igarashi S., Hatazawa J., Tanaka T. Distribution of heat shock proteins in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertil. Steril.* 1997; 68 (1): 23-8.

24. Baskakov V.P., Tselev U.V., Kira E.F. Endometrial disease. SPb.: Publishing House of the H-L; 2002, p.452.

25. Campo S., Campo V., Gambadauro P. Is a positive family history of endometriosis a risk factor for endometrioma recurrence after laparoscopic surgery? *Reprod. Sci.* 2014; 21 (4): 526-31.

26. Mechsner S., Weichbrodt M., Riedlinger W.F., Bartley J., Kaufmann A.M., Schneider A., Köhler C. Estrogen and progesterone receptor positive endometriotic lesions and disseminated cells in pelvic sentinel lymph nodes of patients with deep infiltrating rectovaginal endometriosis: a pilot study. *Hum. Reprod.* 2008; 23 (10): 2202-9.

27. Kogan E.A., Hunanian A.L., Demur T.A. Grechukhina O.M., Sidorova I.S., Kiselev V.I. The clinical and morphological parallels morphogenesis and molecular aspects of adenomyosis. *Archives of Pathology.* 2008; 70 (5): 8-12.

28. Giudice L.C., Evers J.L. H., Healy D.L., eds. Endometriosis: science and practice. Wiley-Blackwell; 2012. 600 p.

29. Guo S.W. Glutathione S-transferases M1/T1 gene polymorphisms and endometriosis: a meta-analysis of genetic association studies. *Mol. Hum. Reprod.* 2005; 11 (10): 729-43.

30. Zondervan K.T., Cardon L.R. Designing candidate gene and genome-wide case-control association studies. *Nat. Protoc.* 2007; 2 (10): 2492-501.

31. Wu Y., Halverson G., Basir Z., Strawn E., Yan P., Guo S.W. Aberrant methylation at HOXA10 may be responsible for its aberrant expression in the endometrium of patients with endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 193 (2): 371-80.

32. Fischer C.P., Kayisili U., Taylor H.S. HOXA10 expression is decreased in endometrium of women with adenomyosis. *Fertil. Steril.* 2011; 95 (3): 1133-6.

33. Xue Q., Lin Z., Yin P., Milad M.P., Cheng Y.H., Confino E. et al. Transcriptional activation of steroidogenic factor-1 by hypomethylation of the 5'CpG island in endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92 (8): 3261-7.

34. Munro S.K., Farquhar C.M., Mitchell M.D., Ponnampalam A.P. Epigenetic regulation of endometrium during the menstrual cycle. *Mol. Hum. Reprod.* 2010; 16 (5): 297-310.

35. 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 (11): 797-806.

36. Kuokkanen S., Chen B., Ojalvo L., Benard L., Santoro N., Pollard J.W. Genomic profiling of microRNAs and messenger RNAs reveals hormonal regulation in microRNA expression in human endometrium. *Biol. Reprod.* 2010; 82 (4): 791-801.

37. Wang W.T., Zhao Y.N., Han B.W., Hong S.J., Chen Y.Q. Circulating microRNAs identified in a genome-wide serum microRNA expression analysis as noninvasive biomarkers for endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98 (1): 281-9.

38. Teague E.M., Print C.G., Hull M.L. The role of microRNAs in endometriosis and associated reproductive conditions. *Hum. Reprod. Update.* 2010; 16 (2): 142-65.

39. Hunanyan A.L., Sidorova I.S., Kogan E.A., Demur T.A., Demura S.A. Active and inactive adenomyosis: pathogenesis and pathogenetic therapy. *Obstetrics and gynecology.* 2013; 4: 10-3.

40. Nisolle M., Casanas-Roux F., Anaf V., Mine J.M., Donnez J. Morphometric study of the stromal vascularisation in peritoneal endometriosis. *Fertil. Steril.* 1993; 59 (3): 681-4.

41. Strehl J.D., Hackl J., Wachter D.L., Klingsiek P., Burghaus S., Renner S.P. et al. Correlation of histological and macroscopic findings in peritoneal endometriosis. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2013; 7 (1): 152-62.

42. Kogan E.A., Sidorova I.S., Hunanian A.L., Demur T.A., Hasigov P.Z., Kiselev V.I. Participation of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of adenomyosis and possible ways of its pharmacological correction. *Molecular Medicine.* 2007; 2: 20-5.

43. Adamyan L.V., Zairatyants O.V., Maksimova Y.V., Murdalova Z.H. New pathogenetic aspects common infiltrative endometriosis: theory and practice. *Problems of reproduction.* 2010; 4: 31-6.

44. Tikhomirov A.L., Manukhin I.B., Bataeva A.E. *Obstetrics and gynecology.* 2012; 1: 6-10.

Ендометріоз: погляд практичного лікаря на патогенез

П.М. Веропотвелян, А.О. Бондаренко, М.П. Веропотвелян

У статті обговорюється роль молекулярно-генетичних та епігенетичних механізмів патогенезу ендометріозу. Представлено низку публікацій щодо морфологічної характеристики цього захворювання. Особливу увагу приділено порушенню епігенетичної регуляції функціонування ендометрія за участю стовбурових клітин.

Ключові слова: ендометріоз, імуногістохімічні дані, генетика, епігенетика, стовбурові клітини.

Endometriosis: view of practitioner on pathogenesis
P. N. Veropotvelyan, A. A. Bondarenko, N. P. Veropotvelyan

The article discusses the role of molecular genetic and epigenetic mechanisms of the pathogenesis of endometriosis. There are presented many publications concerning morphological characteristics of endometriosis. The article deals with the violation of epigenetic regulation of endometrium functioning involving stem cells.

Keywords: endometriosis, immunohistochemical data, genetics, epigenetics, stem cells.