

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-4-339-345

Генитальный эндометриоз: патогенез, диагностика и связь с онкологическими заболеваниями

И.Ю. Ильина¹, Д.В. Бурдин², М.Р. Нариманова¹, Д.М. Ибрагимова¹¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия²ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Эндометриоз — гормонозависимое, генетически детерминированное заболевание, которое развивается на фоне нарушения иммунного гомеостаза, однако его патогенез остается не до конца изученным. Известно, что эутопический эндометрий у пациенток с эндометриозом значительно отличается от эндометрия здоровых женщин. Именно анализ биоптата эутопического эндометрия может позволить диагностировать эндометриоз на ранней стадии. На сегодняшний день уделяется большое внимание связи между эндометриозом и риском развития онкологических заболеваний. Эндометриоз — доброкачественное заболевание, однако имеет такие общие черты с онкологическими процессами, как резистентность к апоптозу и стимуляция ангиогенеза, и на сегодняшний день имеются данные, указывающие на эндометриоз как на предшественник светлоклеточного и эндометриоидного рака яичников. Необходимо проведение дальнейших исследований для выявления новых маркеров эндометриоза с целью его своевременной диагностики. Выбор своевременной адекватной терапии эндометриоза будет способствовать снижению заболеваемости опухолями яичников. Дальнейшие молекулярные исследования предикторов развития эндометриоза и рака яичников позволят раскрыть механизмы патогенеза, определить возможные пути профилактики и лечения этих заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндометриоз, рак яичников, эутопический эндометрий, эктопический эндометрий, апоптоз, ангиогенез.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ильина И.Ю., Бурдин Д.В., Нариманова М.Р., Ибрагимова Д.М. Генитальный эндометриоз: патогенез, диагностика и связь с онкологическими заболеваниями. *РМЖ. Мать и дитя.* 2021;4(4):339–345. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-4-339-345.

Genital endometriosis: pathogenesis, diagnosis, and association with malignancies

I.Yu. Il'ina¹, D.V. Burdin², M.R. Narimanova¹, D.M. Ibragimova¹¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation²N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Endometriosis is a hormone-dependent genetic disease that develops in impaired immune homeostasis. However, its pathogenesis remains an enigma. It is known that eutopic endometrium in women with endometriosis is different from that in healthy women. Morphologic examination of eutopic endometrium sample allows diagnosing endometriosis at an early stage. To date, the association between endometriosis and the risk of malignancies is in strong focus. Endometriosis is a benign disorder but shares similarities with malignancies, e.g., apoptosis resistance and stimulation of angiogenesis. Recent findings suggest that endometriosis is a precursor of clear cell and endometrioid ovarian cancer. Further studies are needed to identify novel markers of endometriosis for its timely diagnosis. Timely and adequate therapy reduces the prevalence of ovarian tumors. Further development of molecular studies on endometriosis and ovarian cancer predictors will uncover pathogenic mechanisms and find potential preventive and treatment modalities.

KEYWORDS: endometriosis, ovarian cancer, eutopic endometrium, ectopic endometrium, apoptosis, angiogenesis.

FOR CITATION: Il'ina I.Yu., Burdin D.V., Narimanova M.R., Ibragimova D.M. Genital endometriosis: pathogenesis, diagnosis, and association with malignancies. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2021;4(4):339–345 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-4-339-345.

ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз — это патологический процесс, при котором определяется наличие ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию, вне полости матки [1]. Согласно современным представлениям эндометриоз можно отнести к гормонозависимым, генетически детерминированным заболеваниям, так как он развивается на фоне нарушения иммунного гомеостаза, однако его патогенез остается не до конца изученным [2]. В структуре гинекологической заболеваемости эндометриоз зани-

мает третье место после воспалительных заболеваний органов малого таза и миомы [3]. По данным разных авторов, частота встречаемости данного заболевания у женщин репродуктивного возраста колеблется в широких пределах — от 1% до 50% [2], а среди пациенток с бесплодием достигает 25–35% [2, 3]. На сегодняшний день известно, что эндометриозом во всем мире страдают примерно 10% женщин, в основном фертильного возраста. Так как данное заболевание может протекать бессимптомно, его истинную распространенность оценить весьма затруднительно [1].

Для эндометриоза наиболее характерными клиническими проявлениями являются бесплодие и тазовая боль. При этом клиническую картину заболевания определяют как эктопические очаги эндометрия, так и изменения эутопического эндометрия [3–5].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЕГО ДИАГНОСТИКЕ

Известно, что у пациенток с наружным эндометриозом эутопический эндометрий менее восприимчив к имплантации эмбриона, снижена его рецептивность, кроме того, отмечается увеличение ангиогенной активности, повышение активности ароматазы, нарушение децидуализации, снижение апоптоза и дисрегуляция уровня прогестерона [6–9]. Рост и автономность эндометриозных очагов обеспечиваются за счет неоангиогенеза, в развитии которого определенную роль играют матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinase, MMP) — ферменты, которые разрушают белки соединительнотканного матрикса и потенцируют инвазию эндометриозных гетеротопий в подлежащие ткани [10]. На сегодняшний день существует мнение, что изучение роли различных MMP в развитии эндометриоза при проведении иммуногистохимического исследования поможет обосновать применение их ингибиторов в качестве патогенетической терапии генитального эндометриоза [11, 12].

У пациенток с эндометриозными кистами яичников эутопический эндометрий существенно отличается от нормального эндометрия по содержанию MMP-9 и CD45 как в железе, так и в строме. Повышение содержания MMP в эутопическом эндометрии указывает на высокую пролиферативную активность эутопического эндометрия по сравнению с нормальным. Кроме того, высокий уровень экспрессии CD45 в эктопическом эндометрии по сравнению с эутопическим свидетельствует о наличии воспалительного процесса в эндометриозных кистах яичников [11, 13, 14].

Э.К. Айламазян и соавт. [15] представили результаты гистологического и иммуногистохимического анализа биоптатов эндометрия у пациенток с эндометриозом. Иммуногистохимическим методом исследовали экспрессию рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR), провоспалительных маркеров (CD8⁺, CD20⁺, CD4⁺, CD138⁺) и экспрессию ингибитора циклинзависимой киназы p16^{ink4a}. Отмечалось существенное снижение экспрессии ER, PR в стромальном компоненте эндометрия на фоне высокой частоты встречаемости хронического эндометрита. У всех пациенток с эндометриозом отмечалась положительная экспрессия белка p16^{ink4a}. В других исследованиях было установлено, что у пациенток с эндометриозом I и II стадии, а также в сочетании с эндометриозными кистами яичников часто бывает нарушена рецептивность эндометрия, что проявляется снижением количества поверхностных эпителиальных клеток, содержащих зрелые пиноподии, а также сопровождается снижением уровня ключевых маркеров рецептивности эндометрия, таких как интегрин αvβ3, LIF (ингибиторный фактор лейкоза), гликоделин А и НОХА-10, повышением синтеза ароматазы и дисбалансом стромальной экспрессии ER и PR эндометрия, выявленных иммуногистохимическим методом. Молекулярно-генетическое исследование показало более

низкие уровни экспрессии мРНК генов НОХА-10, LIF (рецепторы LIF) и PR [16–19].

Известно, что в ткани эндометрия у пациенток с эндометриозом бывает снижен уровень белка НОХА10 по причине гиперметилирования промоторных участков кодирующих эти белки генов [20]. Белки homeobox (Нох/НОХ) являются высококонсервативными транскрипционными факторами. НОХА-10 непосредственно участвует в эмбриогенезе матки и имплантации эмбриона через регуляцию генов, пик экспрессии приходится на период имплантации [21].

Особенности экспрессии НОХА10 в эндометрии у пациенток с эндометриозом в сочетании с бесплодием были изучены S. Matsuzaki et al. [22]. Уровни экспрессии мРНК НОХА10 в стромальных клетках эндометрия были достоверно ниже у пациенток с различными типами эндометриоза (глубокий инфильтративный эндометриоз, эндометриоз яичников и поверхностный перитонеальный эндометриоз) [22–24].

В связи с тем, что при эндометриозе особенности ангиогенеза являются основным этапом распространения данного заболевания, было проведено исследование, направленное на изучение роли сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF). Для этого сравнивали его экспрессию в эктопическом и эутопическом эндометрии [25]. Оказалось, что эутопические фрагменты эндометрия пациенток с эндометриозом и без эндометриоза не различаются по экспрессии VEGF или ангиогенной активности. Имплантация эндометриозных гетеротопий, по всей видимости, решается внешними регулирующими воздействиями [10, 25].

В другом исследовании определяли в перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом концентрации провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6), VEGF, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1). По результатам данной работы было выявлено, что концентрации ИЛ-1, ИЛ-6 и ИПФР-1 были повышены у пациенток с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами. Перитонеальная жидкость у женщин с эндометриозом значительно повышала митотическую активность эндотелиальных клеток и проявляла высокий ангиогенный потенциал, что могло приводить к имплантации и росту эндометриозных гетеротопий [26].

Также изучалась цитотоксическая активность NK-клеток периферической крови в связи с тем, что, по мнению некоторых авторов, имплантация эндометрия, отторгнувшегося в период менструации, в брюшной полости может быть связана со снижением ее активности [27]. Было выявлено, что количество NK-клеток прогрессивно увеличивалось при переходе от пролиферативной фазы к секреторной фазе, где достигало наиболее высоких уровней в эутопическом эндометрии пациенток с эндометриозом и без эндометриоза. Процент NK-клеток в эктопических поражениях оставался значительно низким на протяжении всего цикла. Таким образом, в эндометрии женщин с эндометриозом сохраняется динамическое увеличение NK-клеток в секреторной фазе. Низкое количество данных клеток в эктопических очагах может быть связано со снижением их гормональной реактивности, т. е. с развитием резистентности к прогестерону [27].

Некоторые авторы определяют эндометриоз как хроническое воспалительное заболевание, поэтому в основу исследований ложится изучение особенностей экспрессии провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Так, J.F. Jiang et al. [28] изучали экспрессию генов и белков ИЛ-37 в эутопическом и эктопическом эндометрии пациенток с эндометриозом яичников и в эндометрии пациенток без эндометриоза. Было обнаружено, что уровни экспрессии генов и белков ИЛ-37 как в эутопическом, так и в эктопическом эндометрии женщин с эндометриозом яичников были существенно выше, чем в эндометрии пациенток без эндометриоза [28].

Известно, что нейрогенное воспаление вносит вклад в усиление экспрессии нейропептидов и реализацию боли у больных с эндометриозом. На сегодняшний день не вызывает сомнений, что нейрогенез и системное воспаление в патогенезе эндометриоза и хронической тазовой боли взаимосвязаны [29]. Изменение иннервации в очагах эндометриоза обуславливает дисбаланс нейротрансмиттеров, которые оказывают местный провоспалительный и противовоспалительный эффект, поддерживая воспалительную среду. Таким образом, на первых этапах локального воспаления при эндометриозе симпатическая нервная система оказывает провоспалительный эффект, стимулируя дальнейшее развитие воспаления. Концентрация иммунных клеток увеличивается, что, совместно с действием эстрогенов, которые накапливаются в очаге эндометриоза в результате нарушения экспрессии ферментов, участвующих в метаболизме эстрадиола, приводит к дегенерации симпатических нервных волокон [29]. На следующих этапах воспаления, когда симпатические нервные волокна оказывают уже противовоспалительное действие, их суммарный эффект не столь выражен, так как плотность этих волокон сильно снижается. В итоге постоянная стимуляция нервных окончаний воспалительными цитокинами сопровождается усилением болевой импульсации, снижением порога возбуждения и дальнейшим прогрессированием эндометриозных поражений.

Таким образом, на сегодняшний день очевидно, что в основе возникновения и развития эндометриоза лежат механизмы, вызывающие аномальную воспалительную реакцию, которая формируется на ранних стадиях заболевания и поддерживается иммунными клетками в эндометриозных очагах [30]. Так, иммунная система, которая в норме ответственна за обнаружение и удаление аномально растущей ткани, играет ключевую роль в развитии эндометриоза. При этом основными являются клетки и гуморальные факторы системы врожденного иммунитета, защищающие организм от генетически чужеродных веществ экзогенного и эндогенного происхождения. Основными клетками-эффекторами врожденного иммунитета выступают макрофаги, нейтрофильные гранулоциты, NK-клетки и дендритные клетки. При попадании эндометриальной ткани в брюшную полость первыми начинают накапливаться нейтрофильные гранулоциты и макрофаги, которые способны на быстрый и сильный ответ на чужеродные агенты. Таким образом, в развитии эндометриоза играет роль каскад патогенетических событий, включающий воспалительную реакцию. Кроме того, макрофаги являются основным источником ангиогенных медиаторов, которые играют немаловажную роль в развитии и прогрессировании эндометриоза [30].

ЭНДОМЕТРИОЗ И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

На сегодняшний день уделяется большое внимание связи между эндометриозом и риском развития онкологических заболеваний. Несмотря на то, что эндометриоз име-

ет общие черты с онкологическими процессами, такими как способность к инфильтративному росту, склонность к рецидивированию, тенденция к инвазии, резистентность к апоптозу и стимуляция ангиогенеза, он относится к доброкачественным пролиферативным заболеваниям [1]. Тем не менее на сегодняшний день имеются данные, указывающие на эндометриоз как на предшественника светлоклеточного и эндометриозного рака яичников [31]. Несмотря на то, что предложены разнообразные теории развития эндометриоза: имплантационная, метапластическая, эмбриональная, дисгормональная и теория нарушения иммунного баланса, общепризнано, что данное заболевание развивается из ткани эндометрия при ретроградном забросе менструальной крови в брюшную полость, можно предположить, что эндометрий является источником этих новообразований яичников [32, 33]. Отмечено, что вероятность развития злокачественного процесса у женщин с эндометриозом выше, однако остается неизвестным, происходит ли малигнизация эндометриоза или имеет место развитие первичной опухоли на фоне текущего эндометриозного процесса [34].

Надо отметить, что отсутствие чувствительности эндометриозных клеток к апоптозу и в то же время спонтанный апоптоз клеток иммунной системы способствуют пролиферации и росту эндометриозных имплантатов в брюшной полости. Кроме того, в данном процессе значимую роль играют ангиогенез и воспаление. Смещение баланса антиангиогенных и проангиогенных факторов в сторону последних, вероятно, является механизмом приобретения клетками эндометрия устойчивости к апоптозу [35].

Рак яичников — гинекологическая злокачественная опухоль с самой высокой летальностью [32]. Усилия по раннему выявлению и новым терапевтическим подходам к снижению смертности были в значительной степени безуспешны, поскольку происхождение и патогенез эпителиального рака яичников плохо изучены. Впервые морфологическая взаимосвязь между эндометриозом и эндометриозным раком яичников была выявлена J.A. Sampson в 1925 г. [2]. Также и другие авторы сообщают о повышенной предрасположенности к малигнизации эктопического эндометрия [36, 37]. Кроме того, появилось много экспериментальных и клинических данных, подтверждающих хоть и промежуточную, но при этом существенную роль эндометриоза в развитии рака яичников [38].

Существуют данные, указывающие на то, что в эндометриозном очаге может начать развиваться практически любой вариант злокачественной опухоли, так как потенциал роста и значительный полиморфизм клеток являются особенностью эндометрия [39, 40]. Так, многие авторы указывают на то, что эндометриозные гетеротопии при наружном генитальном эндометриозе обладают большей, чем в эутопическом эндометрии, пролиферативной активностью [6, 41]. Выявляются высокие значения площади ядер, размеров ядрышек клеток в эутопическом эндометрии по сравнению с эктопическим эндометрием, что говорит о более выраженной пролиферативной активности [42, 43].

Для диагностики рака, который развивается из эндометриозных поражений, определены критерии: наличие карциномы и эндометриозных гетеротопий в одном и том же яичнике; схожее гистологическое строение опухоли; исклю-

чение злокачественных поражений другой локализации, наличие доброкачественных эндометриодных поражений в месте роста злокачественной опухоли [34]. То есть эктопически расположенная ткань может подвергаться предраковым или даже злокачественным изменениям под влиянием определенных факторов, влияющих на структуру, функцию и пролиферацию клеток [44]. Авторы считают, что факторы окружающей среды, гормональные или воспалительные факторы могут привести к неблагоприятной трансформации клеток: нарушалось соотношение ER/PR, усиливалась клеточная пролиферация (Ki67+), экспрессия белка BCL2 и фосфатазы с двойной субстратной специфичностью (phosphatase and tensin homolog, PTEN) изменялась. Кроме того, опухолевый белок 53 (p53) был положительным в случаях атипичии, плотность воспалительных клеток явно повышалась по сравнению с соседним нормальным эндометрием. Все описанные изменения могут влиять на клеточную структуру, изменять гистологическую архитектуру микроокружения и вызывать предраковые или даже злокачественные изменения при развитии эндометриоза [44]. Таким образом, по данным литературы, эндометриоз играет значимую роль в канцерогенезе яичников. Выводы исследователей основаны на результатах изучения общих черт патогенеза развития эндометриоза и злокачественных опухолей и подкреплены результатами молекулярно-генетических исследований [45, 46]. Н. Kobayashi et al. [47] указали на возможность прямой трансформации эндометриальных желез в атипичические клетки и аденокарциному. Корреляция между наличием эндометриоза и развитием малигнизации эпителиального покрова яичника была изучена в крупных эпидемиологических исследованиях. Показано, что рак яичников чаще развивается у больных с эндометриозом, чем спорадический в общей популяции [38, 48].

При развитии рака яичников у пациентов с эндометриозом чаще всего наблюдается его эндометриодная форма в 40–55%, светлоклеточный рак — в 20–40%, серозные и муцинозные варианты рака выявляются намного реже, их не более 10% [49]. По данным Т. Terada [50], эндометриоз не трансформируется в серозные опухоли, однако автор указывает на некоторые сложности при проведении исследования и невозможность объективной оценки. Выводы о том, что эндометриоз ассоциируется со значительным ростом числа светлоклеточного и эндометриодного рака яичников, подтверждаются результатами других исследований [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя результаты последних исследований, можно сделать вывод о том, что эктопический эндометрий пациенток с эндометриозом значительно отличается от эндометрия здоровых женщин. Данные исследования необходимо продолжить для выявления новых маркеров эндометриоза с целью его своевременной диагностики, для уточнения этиологии и патогенеза, особенностей течения данного патологического процесса. Возможно, именно анализ биоптата эктопического эндометрия позволит диагностировать эндометриоз на ранней стадии. Понимание происхождения эндометриоза и рака яичников позволит разработать более рациональный подход к скринингу, лечению и профилактике рака яичников, что, в свою очередь, приведет к снижению смертности от злокачественного заболевания.

Выбор своевременной адекватной терапии эндометриоза, который может быть одной из причин развития рака яичников, будет способствовать снижению заболеваемости опухолями яичников, что обосновано с точки зрения современных взглядов и частично подтверждается рядом исследований. Дальнейшие молекулярные исследования предикторов развития эндометриоза и рака яичников, вероятно, позволят раскрыть механизмы патогенеза, определить возможные пути профилактики и лечения этих заболеваний.

Литература

1. Эндометриоз. Клинические рекомендации. 2020 г. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/259_1 (дата обращения: 02.09.2021).
2. Сонова М.М. Эндометриоз и эндометриодный рак яичников: что общее? Опухоли женской репродуктивной системы. 2008;4:48–51.
3. Бурлев В.А. Эктопический эндометрий: пролиферативная активность и апоптоз у больных с активной и неактивной формами перитонеального эндометриоза. Проблемы репродукции. 2012;6:7–13.
4. Маркарян И.В., Ермолова Н.В., Линде Д. и др. Морфометрические характеристики эктопического и эндометриоза у больных с перитонеальным эндометриозом. Проблемы репродукции. 2015;21(6):111–115.
5. Viganò P., Vanni V.S., Corti L. et al. Unravelling the ovarian endometrioma pathogenesis: "The long and winding road" across the various theories. Journal of Endometriosis. 2013;5(2):62–67. DOI: 10.5301/je.5000156.
6. Gupta S., Goldberg J.M., Aziz N. et al. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. Fertil Steril. 2008;90(2):247–257. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.093.
7. Демур Т. А., Коган Е. А., Занозин А. С. и др. Роль наследственных тромбофилий и синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани в патогенезе женского бесплодия (клинико-морфологическое исследование). Архив патологии. 2015;77(4):3–10. DOI: 10.17116/patol20157743-10.
8. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В., Филатова Л.А., Нариманова М.Р. Аномальные маточные кровотечения: алгоритмы ведения, методы терапии. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(1):55–60. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-55-60.
9. Patel B.G., Rudnicki M., Yu J. et al. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017;96(6):623–632. DOI: 10.1111/aogs.13156.
10. Machado D.E., Berardo P.T., Palmero C.Y., Nasciutti L.E. Higher expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 (Flk-1) and metalloproteinase-9 (MMP-9) in a rat model of peritoneal endometriosis is similar to cancer diseases. J Exp Clin Cancer Res. 2010;29(1):4. DOI: 10.1186/1756-9966-29-4.
11. Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Арешян К.А., Гаджтбекова Н.Б. Сравнительная характеристика эктопического и эндометриоза при эндометриодных кистах яичников в нормальном эндометрии. Проблемы репродукции. 2018;24(6):108–112. DOI: 10.17116/repro201824061108.
12. Moreira L., Queiroz de Carvalho E.C., Caldas-Bussiere M.C. Differential immunohistochemical expression of matrix metalloproteinase 2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in cow uteri with adenomyosis during follicular phase. Vet Res Commun. 2011;35(5):261–269. DOI: 10.1007/s11259-011-9470-1.
13. Анфиногенова Е.А., Черствый Е.Д., Мавричева Л.А. Морфологическая характеристика и клиническое значение экспрессии ароматазы цитохрома P450 в эктопическом и эндометриозе при аденомиозе. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2013;5(29):20–29.
14. Itoh H., Mogami H., Bou Nemer L. et al. Endometrial stromal cell attachment and matrix homeostasis in abdominal wall endometriomas. Hum Reprod. 2018;33(2):280–291. DOI: 10.1093/humrep/dex371.
15. Айламазян Э.К., Толибова Г.Х., Коган И.Ю. и др. Особенности экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов, провоспалительных маркеров и ингибитора циклин-зависимой киназы p16ink4a в эндометрии при наружном генитальном эндометриозе. Журнал акушерства и женских болезней. 2016;65(3):4–11. DOI: 10.17816/JOWD6534-11.
16. Парамонова Н.Б., Коган Е.А., Колотовкина А.В., Бурменская О.В. Морфологические и молекулярно-биологические признаки нарушения рецептивности эндометрия при бесплодии у женщин, страдающих наружным генитальным эндометриозом. Архив патологии. 2018;80(3):11–18. DOI: 10.17116/patol201880311-18.

17. Margioulas-Siakou C., Prapas Y., Petousis S. et al. LIF endometrial expression is impaired in women with unexplained infertility while LIF-R expression in all infertility sub-groups. *Cytokine*. 2017;96:166–172. DOI: 10.1016/j.cyt.2017.04.009.
18. Franasiak J.M., Holoch K.J., Yuan L. et al. Prospective assessment of midsecretory endometrial leukemia inhibitor factor expression versus $\alpha\beta 3$ testing in women with unexplained infertility. *Fertil Steril*. 2014;101(6):1724–1731. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.027.
19. Marquardt R.M., Kim T.H., Shin J.H., Jeong J.W. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *Int J Mol Sci*. 2019;20(15):3822. DOI: 10.3390/ijms20153822.
20. Адамьян Л.В., Азнаурова Я.Б., Осипова А.А. Сравнительная характеристика эутопического эндометрия при эндометриозе и в отсутствие данного заболевания. *Проблемы репродукции*. 2018;24(3):10–15. DOI: 10.17116/repro201824310.
21. Zanatta A., Rocha A.M., Pereira R.M. et al. The role of the HOXA10/HOXA10 gene in the etiology of endometriosis and its related infertility: a review. *J Assist Reprod Genet*. 2010;27(12):701–710. DOI: 10.1007/s10815-010-9471-y.
22. Matsuzaki S., Canis M., Darcha C. et al. HOXA-10 expression in the mid-secretory endometrium of infertile patients with either endometriosis, uterine fibromas or unexplained infertility. *Hum Reprod*. 2009;24(12):3180–3187. DOI: 10.1093/humrep/dep306.
23. Jana S.K., Banerjee P., Mukherjee R. et al. HOXA-11 mediated dysregulation of matrix remodeling during implantation window in women with endometriosis. *J Assist Reprod Genet*. 2013;30(11):1505–1512. DOI: 10.1007/s10815-013-0088-9.
24. Adamyan L.V., Starodubtseva N., Borisova A. et al. Direct Mass Spectrometry Differentiation of Ectopic and Eutopic Endometrium in Patients with Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25(3):426–433. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.08.658.
25. Gescher D.M., Siggelkow W., Meyhoefer-Malik A., Malik E. A priori implantation potential does not differ in eutopic endometrium of patients with and without endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2005;272(2):117–123. DOI: 10.1007/s00404-004-0688-9.
26. Sokolov D.I., Solodovnikova N.G., Pavlov O.V. et al. Study of cytokine profile and angiogenic potential of peritoneal fluid in patients with external genital endometriosis. *Bull Exp Biol Med*. 2005;140(5):541–544. DOI: 10.1007/s10517-006-0019-1.
27. Drury J.A., Parkin K.L., Coyne L. et al. The dynamic changes in the number of uterine natural killer cells are specific to the eutopic but not to the ectopic endometrium in women and in a baboon model of endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):67. DOI: 10.1186/s12958-018-0385-3.
28. Jiang J.F., Deng Y., Xue W. et al. Increased Expression of Interleukin 37 in the Eutopic and Ectopic Endometrium of Patients With Ovarian Endometriosis. *Reprod Sci*. 2016;23(2):244–248. DOI: 10.1177/1933719115602775.
29. Хашенко Е.П., Лобанова А.Д., Юсубова В.Р. и др. Патогизиологические аспекты хронической тазовой боли и системного воспаления у пациенток с эндометриозом. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2020;16(1):86–93. DOI: 10.33029/1816-2134-2020-16-1-83-93.
30. Короткова Т.Д., Адамьян Л.В., Степанян А.А. и др. Клеточные и молекулярные факторы врожденного иммунитета в патогенезе наружного генитального эндометриоза у женщин (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2018;24(6):22–31. DOI: 10.17116/repro20182406122.
31. Lac V., Verhoef L., Aguirre-Hernandez R. et al. Iatrogenic endometriosis harbors somatic cancer-driver mutations. *Hum Reprod*. 2019;34(1):69–78. DOI: 10.1093/humrep/dey332.
32. Kurman R.J., Shih Ie.M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(3):433–443. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181cf3d79.
33. Ramalingam P. Morphologic, Immunophenotypic, and Molecular Features of Epithelial Ovarian Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2016;30(2):166–176.
34. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Протасова А.Э. и др. Рак яичника у больных эндометриозом. *Онкогинекология*. 2018;3(27):23–31. DOI: 10.52313/22278710_2018_3_23.
35. Кондратьева П.Г., Соколов Д.И., Ярмолинская М.И. и др. Апоптоз при наружном генитальном эндометриозе (обзор литературы). *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2009;4:213–221.
36. Ogava S., Kaku T., Kobayashi N. et al. Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Gynecol Oncol*. 2000;77(2):298–304. DOI: 10.1006/gyno.2000.5765.
37. Yoshikawa H., Jimbo H., Okada S. et al. Prevalence of endometriosis in ovarian cancer. *Gynaecol Obstet Invest*. 2000;50(1):11–17. DOI: 10.1159/000052873.
38. Жордания К.И., Паянли Ю.Г., Сонова М.М. и др. Эндометриоз и рак яичников. Продолжение темы. *Онкогинекология*. 2015;2:16–24.
39. Баранова В.В., Кушлинский Н.Е., Кузнецов В.В. и др. Сопоставление рецепторного статуса ткани яичников и аденокарциномы эндометрия. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2006;17(1):15–18.
40. Senthong A., Kitkumthorn N., Rattanatanayong P. et al. Differences in LINE-1 methylation between endometriotic ovarian cyst and endometriosis-associated ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(1):36–42. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000021.
41. Huang Y., Zheng W., Mu L. et al. Expression of tyrosine kinase receptor B in eutopic endometrium of women with adenomyosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(4):775–780. DOI: 10.1007/s00404-010-1718-4.
42. Nishida M., Nasu K., Narahara H. Role of chemokines in the pathogenesis of endometriosis. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2011;3:1196–1204. DOI: 10.2741/220.
43. Selkov S.A., Solodovnikova N.G., Pavlov O.V., Niauri D.A. Local production of interleukins and growth factors in external genital endometriosis. *Bull Exp Biol Med*. 2005;139(4):444–447. DOI: 10.1007/s10517-005-0318-y.
44. Istrate-Ofiteru A.M., Pirici D., Niculescu M. et al. Clinical, morphological and immunohistochemical survey in different types of endometriosis. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(4):1133–1153.
45. Karamurzin Y., Leitao M.M., Soslow R.A. Clinicopathologic analysis of low-stage sporadic ovarian carcinomas: a reappraisal. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(3):356–367. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318272ff19.
46. Shaco-Levy R., Sharabi S., Benharroch D. et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9, E-cadherin, and beta-catenin expression in endometriosis, low-grade endometrial carcinoma and non-neoplastic eutopic endometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;139(2):226–232. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2008.01.004.
47. Kobayashi H., Sumimoto K., Moniwa N. et al. Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma: a cohort study in Shizuoka, Japan. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(1):37–43. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2006.00754.x.
48. Cochrane D.R., Tessier-Cloutier B., Lawrence K.M. et al. Clear cell and endometrioid carcinomas: are their differences attributable to distinct cells of origin? *J Pathol*. 2017;243(1):26–36. DOI: 10.1002/path.4934.
49. Modesitt S.C., Tortolero-Luna G., Robinson J.B. et al. Ovarian and extraovarian endometriosis-associated cancer. *Obstet Gynecol*. 2002;100(4):788–795. DOI: 10.1016/s0029-7844(02)02149-x.
50. Terada T. No evidence of endometriosis within serous and mucinous tumors of the ovary. *Int J Clin Exp Pathol*. 2012;5(2):140–142.

References

- Endometriosis. Clinical recommendations. 2020. (Electronic resource.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/259_1 (access date: 02.09.2021) (in Russ.).
- Sonova M.M. Endometriosis and endometrioid ovarian cancer: what is common? *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2008;4:48–51 (in Russ.).
- Burlev V.A. Ectopic endometrium: proliferative activity and apoptosis in patients with active and inactive forms of peritoneal endometriosis. *Problemy reproduktivnoy*. 2012;6:7–13 (in Russ.).
- Markarian I.V., Ermolova N.V., Linde D. et al. Morphometric characteristics of eutopic and ectopic endometrium in patients with peritoneal endometriosis. *Problemy reproduktivnoy*. 2015;21(6):111–115 (in Russ.).
- Vigano P., Vanni V.S., Corti L. et al. Unravelling the ovarian endometrioma pathogenesis: "The long and winding road" across the various theories. *Journal of Endometriosis*. 2013;5(2):62–67. DOI: 10.5301/je.5000156.
- Gupta S., Goldberg J.M., Aziz N. et al. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril*. 2008;90(2):247–257. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.093.
- Demura T.A., Kogan E.A., Zanozin A.S. et al. The role of inherited thrombophilia and undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome in the pathogenesis of female infertility: A clinical and morphological study. *Arkh Patol*. 2015;77(4):3–10 (in Russ.). DOI: 10.17116/patol20157743-10.
- Dobrokhotova Yu.E., Saprykina L.V., Filatova L.A., Narimanova M.R. Abnormal uterine bleeding: management algorithms, therapy methods. *breast cancer. Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(1):55–60 (in Russ.). DOI: 10.17116/patol20157743-10.
- Patel B.G., Rudnicki M., Yu J. et al. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):623–632. DOI: 10.1111/aogs.13156.

10. Machado D.E., Berardo P.T., Palmero C.Y., Nasciutti L.E. Higher expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 (Flk-1) and metalloproteinase-9 (MMP-9) in a rat model of peritoneal endometriosis is similar to cancer diseases. *J Exp Clin Cancer Res.* 2010;29(1):4. DOI: 10.1186/1756-9966-29-4.
11. Dubrovina S.O., Berlim Yu.D., Areshyan K.A., Gadzhbekova N.B. Comparative characteristics of eutopic and ectopic endometrium in endometrioid ovarian cysts with normal endometrium. *Problemy reproduksii.* 2018;24(6):108–112 (in Russ.). DOI: 10.17116/repro201824061108.
12. Moreira L., Queiroz de Carvalho E.C., Caldas-Bussiere M.C. Differential immunohistochemical expression of matrix metalloproteinase 2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in cow uteri with adenomyosis during follicular phase. *Vet Res Commun.* 2011;35(5):261–269. DOI: 10.1007/s11259-011-9470-1.
13. Anfinogenova E.A., Stale E.D., Mavrichева L.A. Morphological characteristics and clinical significance of cytochrome P450 aromatase expression in eutopic and ectopic endometrium in adenomyosis. *Reproduktivnoye zdorov'ye. Vostochnaya Yevropa.* 2013;5(29):20–29 (in Russ.).
14. Itoh H., Mogami H., Bou Nemer L. et al. Endometrial stromal cell attachment and matrix homeostasis in abdominal wall endometriomas. *Hum Reprod.* 2018;33(2):280–291. DOI: 10.1093/humrep/dex371.
15. Aylamazyan E.K., Tolibova G.H., Kogan I.Yu. et al. Features of expression of sex steroid hormone receptors, proinflammatory markers and cyclin-dependent kinase inhibitor p16ink4a in the endometrium in external genital endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2016;65(3):4–11 (in Russ.). DOI: 10.17816/JOWD6534-11.
16. Paramonova N.B., Kogan E.A., Kolotovkina A.V., Burmenskaya O.V. The morphological and molecular biological signs of impaired endometrial receptivity in infertility in women suffering from external genital endometriosis. *Arkh Patol.* 2018;80(3):11–18 (in Russ.). DOI: 10.17116/patol201880311-18.
17. Margioulas-Siarkou C., Prapas Y., Petousis S. et al. LIF endometrial expression is impaired in women with unexplained infertility while LIF-R expression in all infertility sub-groups. *Cytokine.* 2017;96:166–172. DOI: 10.1016/j.cyt.2017.04.009.
18. Franasiak J.M., Holoch K.J., Yuan L. et al. Prospective assessment of midsecretory endometrial leukemia inhibitor factor expression versus $\alpha\beta 3$ testing in women with unexplained infertility. *Fertil Steril.* 2014;101(6):1724–1731. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.027.
19. Marquardt R.M., Kim T.H., Shin J.H., Jeong J.W. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *Int J Mol Sci.* 2019;20(15):3822. DOI: 10.3390/ijms20153822.
20. Adamyana L.V., Aznaurova Ya.B., Osipova A.A. Comparative characteristics of eutopic endometrium in endometriosis and in the absence of this disease. *Problemy reproduksii.* 2018;24(3):10–15 (in Russ.). DOI: 10.17116/repro201824310.
21. Zanatta A., Rocha A.M., Pereira R.M. et al. The role of the HOXA10/HOXA10 gene in the etiology of endometriosis and its related infertility: a review. *J Assist Reprod Genet.* 2010;27(12):701–710. DOI: 10.1007/s10815-010-9471-y.
22. Matsuzaki S., Canis M., Darcha C. et al. HOXA-10 expression in the mid-secretory endometrium of infertile patients with either endometriosis, uterine fibromas or unexplained infertility. *Hum Reprod.* 2009;24(12):3180–3187. DOI: 10.1093/humrep/dep306.
23. Jana S.K., Banerjee P., Mukherjee R. et al. HOXA-11 mediated dysregulation of matrix remodeling during implantation window in women with endometriosis. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(11):1505–1512. DOI: 10.1007/s10815-013-0088-9.
24. Adamyana L.V., Starodubtseva N., Borisova A. et al. Direct Mass Spectrometry Differentiation of Ectopic and Eutopic Endometrium in Patients with Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(3):426–433. DOI: 10.17116/patol201880311-18.
25. Gescher D.M., Siggelkow W., Meyhoefer-Malik A., Malik E. A priori implantation potential does not differ in eutopic endometrium of patients with and without endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2005;272(2):117–123. DOI: 10.1007/s00404-004-0688-9.
26. Sokolov D.I., Solodovnikova N.G., Pavlov O.V. et al. Study of cytokine profile and angiogenic potential of peritoneal fluid in patients with external genital endometriosis. *Bull Exp Biol Med.* 2005;140(5):541–544. DOI: 10.1007/s10517-006-0019-1.
27. Drury J.A., Parkin K.L., Coyne L. et al. The dynamic changes in the number of uterine natural killer cells are specific to the eutopic but not to the ectopic endometrium in women and in a baboon model of endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):67. DOI: 10.1186/s12958-018-0385-3.
28. Jiang J.F., Deng Y., Xue W. et al. Increased Expression of Interleukin 37 in the Eutopic and Ectopic Endometrium of Patients With Ovarian Endometriosis. *Reprod Sci.* 2016;23(2):244–248. DOI: 10.1177/1933719115602775.
29. Khashchenko E.P., Lobanova A.D., Yusupova V.R. et al. Pathophysiological aspects of chronic pelvic pain and systemic inflammation in patients with endometriosis. *Reproduktivnoye zdorov'ye detey i podrostkov.* 2020;16:1(86):83–93 (in Russ.). DOI: 10.33029/1816-2134-2020-16-1-83-93.
30. Korotkova T.D., Adamyana L.V., Stepanyan A.A. et al. Cellular and molecular factors of innate immunity in the pathogenesis of external genital endometriosis in women (literature review). *Problemy reproduksii.* 2018;24(6):22–31 (in Russ.). DOI: 10.17116/repro20182406122.
31. Lac V., Verhoef L., Aguirre-Hernandez R. et al. Iatrogenic endometriosis harbors somatic cancer-driver mutations. *Hum Reprod.* 2019;34(1):69–78. DOI: 10.1093/humrep/dey332.
32. Kurman R.J., Shih Ie.M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(3):433–443. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181cf3d79.
33. Ramalingam P. Morphologic, Immunophenotypic, and Molecular Features of Epithelial Ovarian Cancer. *Oncology (Williston Park).* 2016;30(2):166–176.
34. Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Protasova A.E. et al. Ovarian cancer in patients with endometriosis. *Onkoginekologiya.* 2018;3(27):23–31 (in Russ.). DOI: 10.52313/22278710_2018_3_23.
35. Kondratieva P.G., Sokolov D.I., Yarmolinskaya M.I. et al. Apoptosis in external genital endometriosis (literature review). *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta.* 2009;4:213–221 (in Russ.).
36. Ogava S., Kaku T., Kobayashi H. et al. Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Gynecol Oncol.* 2000;77(2):298–304. DOI: 10.1006/gyno.2000.5765.
37. Yoshikawa H., Jimbo H., Okada S. et al. Prevalence of endometriosis in ovarian cancer. *Gynaecol Obstet Invest.* 2000;50(1):11–17. DOI: 10.1159/000052873.
38. Zhordania K.I., Payanidi Yu.G., Sonova M.M. et al. Endometriosis and ovarian cancer. Continuation of the topic. *Onkoginekologiya.* 2015;2:16–24 (in Russ.).
39. Barinova V.V., Kushlinsky N.E., Kuznetsov V.V. et al. Comparison of the receptor status of ovarian tissue and endometrial adenocarcinoma. *Vestnik RNTS im. N.N. Blokhina RAMN.* 2006;17(1):15–18 (in Russ.).
40. Senthong A., Kitkumthorn N., Rattanatanayong P. et al. Differences in LINE-1 methylation between endometriotic ovarian cyst and endometriosis-associated ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(1):36–42. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000021.
41. Huang Y., Zheng W., Mu L. et al. Expression of tyrosine kinase receptor B in eutopic endometrium of women with adenomyosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283(4):775–780. DOI: 10.1007/s00404-010-1718-4.
42. Nishida M., Nasu K., Narahara H. Role of chemokines in the pathogenesis of endometriosis. *Front Biosci (Schol Ed).* 2011;3:1196–1204. DOI: 10.2741/220.
43. Selkov S.A., Solodovnikova N.G., Pavlov O.V., Niauri D.A. Local production of interleukins and growth factors in external genital endometriosis. *Bull Exp Biol Med.* 2005;139(4):444–447. DOI: 10.1007/s10517-005-0318-y.
44. Istrate-Ofițeru A.M., Pirici D., Niculescu M. et al. Clinical, morphological and immunohistochemical survey in different types of endometriosis. *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(4):1133–1153.
45. Karamurzin Y., Leitao M.M., Soslow R.A. Clinicopathologic analysis of low-stage sporadic ovarian carcinomas: a reappraisal. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(3):356–367. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318272ff19.
46. Shaco-Levy R., Sharabi S., Benharroch D. et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9, E-cadherin, and beta-catenin expression in endometriosis, low-grade endometrial carcinoma and non-neoplastic eutopic endometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;139(2):226–232. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2008.01.004.
47. Kobayashi H., Sumimoto K., Moniwa N. et al. Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma: a cohort study in Shizuoka, Japan. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17(1):37–43. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2006.00754.x.
48. Cochrane D.R., Tessier-Cloutier B., Lawrence K.M. et al. Clear cell and endometrioid carcinomas: are their differences attributable to distinct cells of origin? *J Pathol.* 2017;243(1):26–36. DOI: 10.1002/path.4934.
49. Modesitt S.C., Tortolero-Luna G., Robinson J.B. et al. Ovarian and extraovarian endometriosis-associated cancer. *Obstet Gynecol.* 2002;100(4):788–795. DOI: 10.1016/s0029-7844(02)02149-x.
50. Terada T. No evidence of endometriosis within serous and mucinous tumors of the ovary. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(2):140–142.

