

Иммунологические аспекты эндометриоза: обзор литературы

К. Н. Арсланян, Л. В. Адамян, Л. М. Манукян, О. Н. Логинова, Э. И. Харченко

Эндометриоз — это гинекологическое заболевание, характеризующееся ростом эндометриоподобных тканей внутри и снаружи полости малого таза. Почти у 50% подростков с трудноизлечимой дисменореей или тазовыми болями и у 4% женщин, перенесших перевязку маточных труб, диагностируется эндометриоз [1]. Хорошо известно, что многие женщины имеют задержку в диагностике эндометриоза, несмотря на наличие выраженной дисменореи и другой сопутствующей симптоматики, начинающейся в молодом возрасте [2]. Важным фактором, способствующим задержке диагностики, является отсутствие неинвазивных методов выявления эндометриоза. Несмотря на то, что эндометриоз может протекать бессимптомно, хронические тазовые боли, усиливающиеся в период менструации, а также бесплодие побуждают женщин обратиться за помощью. Основываясь на научных доказательствах того, что эндометриоз является эстрогензависимым заболеванием, современные фармацевтические вмешательства фокусируются на ингибировании эстрогена с помощью либо использования контрацептивов, либо использования препаратов, которые ингибируют секрецию эстрогена яичниками. Эти препараты эффективны в снижении боли и уменьшении эндометриодных поражений в некоторой степени. Однако высокая частота рецидивов эндометриоза после медикаментозного лечения или хирургической абляции очагов заставляет исследователей искать другие терапевтические средства, которые могут эффективно лечить эндометриоз, снижать симптомы заболевания и излечивать от болезни.

В настоящем обзоре мы обобщили современные знания о патогенезе эндометриоза, уделяя особое внимание механизмам васкуляризации очага поражения и вкладу иммунных факторов в его развитие. Мы также провели анализ данных о резистентности к прогестерону и роли эстрадиола в патогенезе эндометриоза. Также уделено внимание фармакологическим возможностям в лечении эндометриоза.

Современные теории об установлении поражения эндометрия

Наиболее общепринятой теорией патогенеза эндометриоза является теория ретроградных менструаций Сэмпсона. Эта теория предполагает, что жизнеспособная эндометриодная ткань распространяется в брюшную полость через фаллопиевы трубы во время менструации и впоследствии имплантируется в брюшную ткань или органы малого таза [3, 4]. Хотя эндометриоз диагностируется только у 1–10% женщин, установлено, что у 76–90% здоровых женщин наблюдаются ретроградные менструации, что видно при лапароскопии в менструальный или перименструальный период [5, 6]. В то время как повышенный менструальный отток у женщин с эндометриозом может predispose их к развитию эндометриоза, вполне вероятно, что женщины с эндометриозом имеют особенности генетических, иммунологических или биохимических факторов, которые способствуют развитию эндометриоза. Доказательства теории Сэмпсона исходят от женщин со стенозом шейки матки и другими врожденными препятствиями оттока. Эти женщины имеют повышенный риск развития эндометриоза [7, 8]. Это наблюдение было повторено в бабуиновой модели эндометриоза с экспериментально индуцированным стенозом шейки матки [9], возможно, из-за увеличения ретроградной менструации. Кроме того, было показано, что внутрибрюшинное введение менструального эндометрия успешно индуцирует перитонеальный эндометриоз в модели бабуина, причем у 3 из 4 бабуинов в исследовании было показано лапароскопически подтвержденное прогрессирование поражения через 12 месяцев [10]. Несмотря на многочисленные доказательства, подтверждающие эту теорию, случаи эндометриоза у пременоархеальных девочек, новорожденных и мужчин требуют вторичного объяснения [11].

Теория целомической метаплазии говорит о том, что эндометриоз возникает из-за метаплазии клеток, выстилающих висцеральную и брюшную брюшину, после различных гормональных, экологических или инфекционных стимулов. В основе этой теории лежат эмбриологические исследования, показывающие, что брюшная, тазовая и грудная брюшина, мюллеровы протоки и зародышевый эпителий яичника происходят из эпителия целомической стенки. Поскольку клеточный материал, который включает брюшину и эндометрий, имеет общее эмбриональное происхождение, то есть целомический эпителий, существует вероятность того, что вышеупомянутые стимулы могут вызвать трансформацию брюшины в эндотелиальные типы клеток. Эта теория может дать объяснение вышеупомянутым случаям эндометриоза, которые неадекватно объясняются теорией ретроградной менструации, а также случаям эндометриоза в экстрапечерических участках, таких как легкие. Несмотря на это, метастазирование является феноменом, который увеличивается с возрастом и как таковой не может адекватно объяснить резкое снижение частоты эндометриоза после менопаузы у пожилых женщин [11, 12]. Аналогичным образом, теория эмбрионального покоя предполагает, что повреждения возникают из клеток, оставшихся от миграции протоков Мюллера во время эмбрионального развития после специфического стимула, такого как эстроген, который играет решающую роль в патогенезе эндометриоза [13].

В последнее время теория стволовых клеток привлекла большое внимание, поскольку ряд экспериментальных данных показал участие как эндометриальных стволовых/прогениторных клеток, так и стволовых клеток, полученных из костного мозга, в патогенезе эндометриоза. Считается, что эндометриальные стволовые клетки из

базального слоя эндометрия могут перемещаться путем ретроградной менструации, лимфатической или сосудистой диссеминации в брюшную полость, чтобы развиться в эндометриозные поражения. Повышенная пролиферативная способность стволовых клеток и их способность дифференцироваться в несколько типов клеток могут затем дать этим клеткам селективное преимущество в установлении и прогрессировании поражения [12]. Лейендекер и др. [14] обнаружили, что не только экспрессия рецептора эстрогена, рецептора прогестерона и ароматазы P450 в базальном слое и эктопическом эндометриозном поражении, но и эндометриальные фрагменты базального слоя выпадают с большей частотой у женщин с эндометриозом. Гематогенная диссеминация стволовых клеток костного мозга также может способствовать патогенезу эндометриоза. В одном эксперименте гистерэктомизированных трансгенных мышей LacZ экспериментально индуцировали с перитонеальным эндометриозом, а затем проводили трансплантацию костного мозга с клетками от трансгенной мыши LacZ. Затем в эктопическом очаге были обнаружены клетки, экспрессирующие LacZ, что свидетельствует о потенциальном участии стволовых клеток костного мозга в возникновении и персистенции заболевания [15]. Теория стволовых клеток предлагает объяснение исключений, которые другие теории не могут предложить, и демонстрирует большой потенциал как теория, описывающая патогенез эндометриоза.

После транслокации эндометриальной ткани в брюшную полость фрагменты эндометрия должны пережить защитные силы организма, прикрепиться к поверхности, а затем вторгнуться и модифицировать брюшную оболочку, чтобы установить повреждение. Показано, что эктопический эндометрий женщин с эндометриозом значительно отличается от здоровых контрольных показателей. Эктопические эндометриальные клетки женщин с эндометриозом не только более устойчивы к клеточно-опосредованной иммунной атаке [16], но и обладают повышенной пролиферативной способностью [17] и повышенной экспрессией ароматазы, что приводит к повышению концентрации эстрогенов, опосредованных простагландином E2 [18]. Эти изменения могут быть результатом наследственных или приобретенных генетических факторов. Исследования показывают, что риск развития эндометриоза примерно в шесть раз выше, когда у женщины есть родственник первой степени с тяжелой формой эндометриоза [19]. У женщин с эндометриозом изучены и подтверждены полиморфизмы генов, участвующих в процессах детоксикации, рецепторов эстрогенов, цитокинов, иммуномодулирующих белков (т. е. Toll-подобных рецепторов), а также факторов, участвующих как в прикреплении, так и в инвазии. Дефектный иммунный надзор также считается фактором, способствующим способности ослабленного эндометрия успешно внедряться в очаг поражения.

Прикрепление эндометриальной ткани может быть облегчено более крупными фрагментами, благодаря неповрежденной целостности клеток и тканевого состава [20]. Современные знания предполагают, что эндометриальные стромальные клетки участвуют в прикреплении очага поражения, тогда как эндометриальные железистые эпителиальные клетки в первую очередь играют роль в инвазии и росте очага поражения [21]. Считается, что aberrantный профиль экспрессии интегрина в эктопическом эндометрии у женщин с эндометриозом играет фундаментальную роль в имплантации эндометриальных клеток в коллаген I и IV типов, фибронектин, витронектин, тенасцин и ламинин брюшины [21].

После прикрепления происходит деградация экстраклеточного матрикса (ЭКМ), что позволяет клеткам эндометрия вторгаться и потенциально создавать эндометриозные очаги, из которых будет прогрессировать поражение. Показано, что эндометрий женщин с эндометриозом обладает повышенной протеолитической способностью. Аномальные экспрессии белков системы активатора плазминогена, а также различных матриксных металлопротеиназ (ММП), по-видимому, ответственны за это явление [22]. Недавние исследования показали, что уровень ММП-2, ММП-3, ММП-7 и ММП-9 повышается при эндометриозе [23]. Кроме того, показано, что активатор плазминогена урокиназного типа, катализирующий превращение плазминогена в плазмин, повышен в эктопическом эндометрии и эктопическом эндометриотическом поражении, а также в перитонеальной жидкости (ПЖ) женщин с эндометриозом [22, 24]. Плазмин участвует в деградации белков ЭКМ, а также в активации ММП и факторов роста и, таким образом, вероятно, играет жизненно важную роль в установлении поражения [24].

Повышенная выработка эстрадиола и резистентность к прогестерону при эндометриозе

Как уже говорилось ранее, наиболее общепринятая теория ретроградной менструации постулирует, что патогенез эндометриоза начинается с инвазии и пролиферации менструальных выделений в перитонеальную жидкость. Интересно, что в бабуиновой модели эндометриоза эндометрий менструальной фазы, введенный внутривентрально, демонстрировал повышенную адгезию к перитонеальной мембране по сравнению с эндометрием лютеиновой фазы [10]. Это говорит о том, что фрагменты эндометрия менструальной фазы экспрессируют селективные факторы, которые еще предстоит охарактеризовать, что позволяет проводить последующую имплантацию в aberrantных местах. В нормальных физиологических условиях эндометрий человека находится под циклической регуляцией эстрогена и прогестерона, причем поверхностный, функциональный слой эндометрия подвергается пролиферации и дифференцировке, если имплантация не происходит. Однако клеточные компоненты эктопических эндометриозных поражений реагируют на стероиды яичников по-другому по сравнению с нормальным эктопическим эндометрием [25]. Макроскопически видимая структурная аномалия эпителия эндометрия у женщин с эндометриозом дает ключ к увеличению частоты бесплодия у женщин с эндометриозом [26] и, возможно, дает объяснение, почему только у части женщин развивается эндометриоз.

Эстрадиол (E2), биологически активная форма эстрогена, играет важную роль в восстановлении эндометрия после менструации. Пролиферация эндометриальных клеток и восстановление васкуляризации функционального слоя эндометрия обусловлены действием E2, взаимодействующего с его ядерными рецепторами, ER- α и ER- β . Эндометриальный E2 образуется главным образом в яичниках, а также в экстраовариальных тканях, таких как надпочечники и адипоциты, которые поступают в ткани через кровообращение. Ароматаза P450 (aromP450) — это фермент, который катализирует превращение яичникового андростендиона в эстрон. Далее 17 β -гидроксистероид-дегидрогеназа 1-го типа (17 β -HSDT1) катализирует превращение эстрона в E2. Простагландин E2 (PGE2) синтезируется из арахидоновой кислоты активностью лимитирующей скорость фермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Простагландин E2 индуцирует продукцию aromP450 через сигнальный каскад в эктопических эндометриоидных стромальных клетках дозозависимым образом [27]. В эндометрии здоровых женщин активность aromP450 не обнаруживается [27]. Однако как эндометрий, так и эктопическое эндометриоидное поражение у женщин с эндометриозом экспрессируют этот фермент в значительно больших количествах, что позволяет локально продуцировать E2. Способность очага поражения продуцировать E2 de novo, помимо выработки ферментов, необходимых для его производства, может способствовать имплантации фрагментов эндометрия в брюшную полость [27, 28].

В связи с широко распространенной ролью E2 в патогенезе эндометриоза женщинам с эндометриозом назначают различные лекарственные средства, направленные на ингибирование выработки эстрогенов, но с неоднозначным успехом. Прежде всего, симптомы боли могут быть устранены во время лечения; однако боль часто появляется сразу же после прекращения лечения. Около половины пациентов, принимавших прогестины, сообщили о рецидиве тазовой боли после прекращения лечения [29]. Кроме того, длительное использование может быть сдержано нежелательными побочными эффектами, состоящими из прорывного кровотечения, увеличения веса и потери минеральной плотности костной ткани от лечения, включающего агонисты ГнРГ (гонадотропин-рилизинг-гормона) и депо-прогестины (ацетат медроксипрогестерона) [30]. Третью линию лечения, ингибиторы ароматазы (ИА), можно использовать в сочетании с другими типами ингибиторов, направленных на подавление эстрогена. Однако в связи с тем, что у некоторых женщин наблюдается развитие резистентности к современным гормональным методам лечения, необходимы дальнейшие исследования, направленные на совершенствование существующих терапевтических вмешательств [31].

Помимо усиленной локальной продукции E2 как в эндометрии, так и в эктопических эндометриоидных очагах у женщин с эндометриозом, резистентность к прогестерону вносит свой вклад в патогенез эндометриоза. Прогестерон, который в основном вырабатывается во время секреторной фазы менструального цикла, подавляет действие эстрогенов и подготавливает эндометрий к имплантации. Процесс децидуализации, при котором эндометриальные эпителиальные и стромальные клетки начинают дифференцироваться, облегчается прогестероном. Подобно эстрогену, прогестерон взаимодействует с двумя изоформами рецепторов, PR-A и PR-B, каждая из которых выполняет различные функции. Абляция гена PR-A у мышей приводит к аномалиям матки и яичников, в то время как абляция PR-B не влияет на функцию матки или яичников [32]. Кроме того, оба транскрипта PR-A и PR-B производятся из одного гена с более коротким транскриптом PR-A, чем PR-B, что приводит к способности PR-A становиться транспрессором PR-B и других ядерных рецепторов [32]. Интересно, что в очагах эндометриоза PR-A и транспрессоры PR-B едва выражены [33]. Это свидетельствует о том, что резистентность к прогестерону при эндометриозе может лежать на молекулярном уровне. Снижение чувствительности к прогестерону дополнительно обосновано Bulun и соавт. [17], которые показали снижение чувствительности эндометриоидных стромальных клеток к прогестерону путем измерения уровней матричной РНК (мРНК) пролактина, которая обычно индуцируется прогестероном. Лечение эндометриоидных стромальных клеток медроксипрогестерона ацетатом (МПА), синтетическим вариантом прогестерона, приводило к значительно более низким уровням мРНК пролактина по сравнению с эндометриальными стромальными клетками эндометрия [17]. Такая резистентность к лечению прогестероном обеспечивает повышенную локальную концентрацию E2 вследствие неспособности прогестерона активировать 17 β -гидроксистероиддегидрогеназу

2-го типа (17 β -HSDT2), которая катализирует дезактивацию E2 в эстрон [34]. В норме факторы, опосредованные прогестероном из стромальных клеток эндометрия, индуцируют экспрессию 17 β -HSDT2 из эпителиальных клеток эндометрия паракринным способом. Этот механизм был подавлен в линии эндометриальных эпителиоцитов Ишикавы, культивированной с кондиционированной средой из эктопических эндометриотических стромальных клеток [34]. Таким образом, исследования показывают, что, в отличие от эндометрия, в эктопических эндометриотических поражениях преобладает резистентность к прогестерону, что может способствовать повышению концентрации местного E2, что в дальнейшем может приводить к росту эндометриотических поражений.

Ангиогенез и образование сосудов при эндометриозе

Ангиогенез — это сложный процесс образования новых кровеносных сосудов из ранее существовавших сосудов. Этот процесс играет фундаментальную роль в воспроизводстве, развитии и заживлении ран. У взрослых пролиферация эндотелиальных клеток представляет собой высокорегулируемый процесс, устанавливаемый балансом между ангиогенными и ангиостатическими факторами, которые активируются при необходимости и

затем полностью ингибируются при устранении необходимости [35]. Случаи повышенной скорости пролиферации эндотелиальных клеток часто связаны с развитием рака и опухоли [36], которые, как известно, зависят от ангиогенеза для роста и метастазирования [37]. Васкулогенез, с другой стороны, относится к процессу *de novo* образования кровеносных сосудов, возникающему в результате миграции, пролиферации и инкорпорации ангиобластов или эндотелиальных клеток-предшественников (ЭКП) из костного мозга, обычно происходящему во время эмбриогенеза [36]. Выживание эндометриоидных имплантатов на перитонеальной мембране внутри брюшной полости зависит от установления кровоснабжения для обеспечения кислородом и питательными веществами развивающихся очагов поражения. Эндометриоидные поражения плотно васкуляризованы, что позволяет предположить, что в них могут быть вовлечены ангиогенез и/или васкулогенез [38]. Аналогично процессу васкуляризации опухолей, эндометриоз может использовать механизмы как ангиогенеза, так и васкулогенеза для создания собственной сосудистой сети для поддержания своей выживаемости. Здесь мы обсуждаем потенциальные механизмы, используемые развивающимися эндометриотическими поражениями для создания собственных васкуляризованных фрагментов эндометрия, отслоившихся от эндометрия матки, которые могут обладать врожденным ангиогенным потенциалом в силу следующих особенностей. Эндометрий человека, состоящий из функционального и базального слоев, является уникальным органом, который подвергается пролиферации, дифференцировке и регенерации с каждым менструальным циклом под контролем яичниковых стероидных гормонов, эстрогенов и прогестерона. Наряду с ростом эндометрия, сосудистая сеть эндометрия будет испытывать пролиферацию и регенерацию каждый цикл под влиянием стероидов яичников, в частности E2. Шифрен и др. [39] измерили повышенную экспрессию мРНК фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в функциональном слое эндометрия через пролиферативную и секреторную фазы менструального цикла, что указывает на ангиогенез. В том же исследовании E2 отвечал за стимуляцию экспрессии VEGF из изолированных клеток эндометрия человека, поскольку введение E2 приводило к увеличению экспрессии мРНК VEGF по сравнению с клетками эндометрия без стимуляции E2. Считается, что эндометриоз возникает в результате имплантации фрагментов эндометрия в брюшную полость. При здоровом эндометрии, демонстрирующем врожденный ангиогенный потенциал под регуляцией E2, очевидно, что аберрантно регулируемая экспрессия VEGF и уровень E2 могут содействовать неоваскуляризации эндометриоидных поражений, что способствует его установлению в аберрантных местах.

Действительно, VEGF играет решающую роль в облегчении процесса ангиогенеза при эндометриозе. Это вазоактивное вещество, участвующее в различных нормальных физиологических процессах, включая заживление ран и ревазуляризацию эндометрия, опосредуя пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток. При опухолевом генезе концентрация VEGF обычно коррелирует с увеличением сосудов в различных типах тканеассоциированных опухолей [40]. В нормальной эндометрии экспрессия мРНК VEGF и белка может быть обусловлена гипоксией [41]. Неудивительно, что ПЖ женщин с запущенными стадиями эндометриоза содержит более высокие концентрации VEGF по сравнению с женщинами с легким эндометриозом или здоровыми пациентками [42]. Кроме того, этот повышенный уровень концентрации VEGF как в ПЖ, так и в сыворотке крови у больных эндометриозом положительно связан с повышенной пролиферативной активностью и плотностью микрососудов эндометриотического очага [43], что указывает на его участие в развитии кровеносных сосудов. Были показаны различные источники VEGF, включая эндометриотические поражения [44] и макрофаги ПЖ при эндометриозе, которые увеличивают экспрессию VEGF при лечении яичниковыми стероидами, такими как E2 и прогестерон [45], укрепляя представление о том, что VEGF участвует в ангиогенезе, связанном с эндометриотическими поражениями. Другие ангиогенные цитокины, включая интерлейкин (ИЛ) — ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8, будут дополнительно рассмотрены в других разделах настоящего обзора.

Общепризнано, что васкулогенез преобладает только в эмбриогенезе и что постнатальная неоваскуляризация тканей происходит исключительно через ангиогенез [46]. Парадигма изменилась с открытием CD34+ и Flk1+ циркулирующих ЭКП в периферической крови взрослых с фенотипическими характеристиками эндотелиальных клеток *in vitro* [47]. Это исследование в дополнение к результатам, опубликованным два года спустя, окончательно показало наличие и активное вовлечение ЭКП, полученных из костного мозга, в процесс неоваскуляризации тканей, включая эндометрий [48]. Беккер и др. (2011) подтвердили включение ЭКП, полученных из костного мозга, в сосудистую систему эндометриотического поражения путем трансплантации клеток GFP+, полученных из костного мозга, мышам с хирургически индуцированным эндометриозом [49]. Лашке и др. (2011) далее визуализировали рекрутирование ЭКП, полученных из костного мозга, в очаг развития эндометриотического поражения путем выяснения участия фактора стромальных клеток-1 (SDF-1) в мобилизации ЭКП, полученных из костного мозга, в очаги поражения [50]. Чтобы подтвердить хемотаксическую способность SDF-1, Лашке и др. (2011) показали, что при антагонизации рецептора SDF-1 (трансмембранного белка CXCR-4) одним из экспериментальных лекарственных средств AMD3100 количество рекрутированных ЭКП и последующая васкуляризация эндометриотических очагов значительно уменьшались. Эти результаты были подтверждены другим исследованием, которое показало, что SDF-1 является хемокином, способным транспортировать гемопоэтические стволовые клетки и ЭКП, в результате чего его фокальная концентрация приводит к повышению васкулярности этого региона [51]. Недавно наша группа продемонстрировала, что блокирование SDF-1 в модели эндометриоза алимфоидной мыши приводит к снижению васкуляризации и роста эндометриотического поражения [52]. В совокупности эти исследования подтверждают, что наряду с ангиогенезом имеет место васкулогенез, о чем свидетельствует способность очага поражения мобилизовывать и инкорпорировать ЭКП из костного мозга в

сосудистую сеть очага поражения.

Кроме того, различные типы иммунных клеток участвуют в процессе ангиогенеза, продуцируя провоспалительные и ангиогенные цитокины и увеличивая их концентрацию в ПЖ, которая омывает эндометриотические поражения [53]. Линь и др. [54] выяснили важность иммунных клеток, продемонстрировав, что ангиогенез эндометриотических поражений происходит после инфильтрации VEGF-секретирующих нейтрофилов и макрофагов в очаги поражения, а также в брюшную полость, что указывает на существенную роль, которую играют инфильтрирующие лейкоциты в мышинной модели эндометриоза. Кроме того, дендритные клетки (ДК, DCs) показали свое участие в ангиогенезе. Исследование, проведенное Fainaru и соавт. [55], поддерживает этот аргумент, демонстрируя повышенное периваскулярное распределение рецепторов VEGFR-2, экспрессирующих незрелые ДК в эндометриотических очагах со способностью индуцировать миграцию эндотелиальных клеток *in vitro*. В другом исследовании использовали трансгенную модель мыши с условным истощением ДТ (дифтерийный токсин-обработанный B6.

Fvb-ltgax-hDTR-EGFPtg), исследователи обнаружили, что очаги эндометриоза у мышей, истощенных ДТ, были значительно больше по размеру по сравнению с контролем и показали снижение экспрессии CD69, маркера активации Т-клеток и естественных киллеров. На основании этих данных становится очевидным, что ДТ непосредственно участвуют и регулируют ангиогенный процесс, а также субпопуляцию иммунной активации при развитии эндометриозного поражения [55, 56].

Эндометрий человека обладает уникальной способностью подвергаться циклической пролиферации и регенерации функционального слоя после физиологического осыпания эндометрия. Таким образом, фрагменты эндометрия, выделенные из матки, сохраняют ангиогенные возможности в брюшной полости. Когда-то считалось, что послеродовая неоваскуляризация возможна только в ограниченных условиях. В настоящее время очевидно, что при васкуляризации эндометриоза в месте поражения происходят как ангиогенез, так и васкулогенез. При регуляции E2, которая усиливает экспрессию VEGF из перитонеальных макрофагов, неоваскуляризация эндометриотического поражения, по-видимому, происходит главным образом из ранее существовавших кровеносных сосудов перитонеальной мембраны в процессе ангиогенеза. Полное выяснение механизмов, лежащих в основе процесса ангиогенеза, остается сложным из-за других иммунных клеток и медиаторов, участвующих в неоваскуляризации. В сравнении с этим процесс васкулогенеза представляется более сжатым, что подтверждается исследованиями, которые четко показали включение и рекрутирование ЭКП, полученных из костного мозга, в сосудистую систему эндометриотического поражения. Действительно, неоваскуляризация очага поражения использует как процессы ангиогенеза, так и васкулогенеза. Знание механизмов, лежащих в основе формирования сосудистой сети, поможет в дальнейшем разработке методов лечения, направленных на удаление очагов поражения, которые могут оказаться более эффективными по сравнению с существующими в настоящее время гормональными методами лечения эндометриоза.

Иммунная дисфункция и эндометриоз

Хотя эндометриоз распространен среди женщин репродуктивного возраста, частота эндометриоза невелика по сравнению с частотой ретроградных менструаций, которые наблюдаются у большинства женщин той же категории. Одна из гипотез, которая возникает тогда, заключается в том, что женщины, у которых развивается эндометриоз, по сравнению с теми, у которых нет дефектной иммунной системы, неспособны распознать и должным образом смонтировать иммунный ответ на фрагменты эндометрия в полости малого таза. Предполагается, что сами фрагменты эндометрия приобретают способность уклоняться от иммунной системы, когда они попадают в полость малого таза. Мы не можем исключить возможность того, что и фрагменты, и иммунная система являются аберрантными у женщин с эндометриозом. В этом разделе мы суммируем потенциальное значение врожденных (макрофаги, нейтрофилы, DCs и NK-клетки) и адаптивных иммунных клеток (Т- и В-клетки) в патогенезе эндометриоза.

Фрагменты менструального эндометрия вызывают воспаление в брюшной полости [57]. В ответ на присутствие этих фрагментов одними из первых в это вовлекаются такие стражи иммунной системы, как нейтрофилы и макрофаги. Действительно, концентрация и доля макрофагов увеличиваются в ПЖ женщин с эндометриозом, и они являются основными вкладчиками повышенных провоспалительных и хемотаксических цитокинов, обнаруженных в ПЖ [58]. Помимо участия в росте перитонеальных имплантатов макрофаги являются основным источником ангиогенных медиаторов, включая TNF- α и ИЛ-8 [59]. Кроме того, макрофаги участвуют в регуляции индуцированного гипоксией ангиогенеза, продуцируя VEGF [45]. У мышей линии Balb/C, истощенных макрофагами, эндометриотические поражения не только меньше по массе и размерам по сравнению с контрольными мышами, но и снижена васкуляризация поражения [60], что указывает на участие макрофагов в процессе роста и развития кровеносных сосудов. Это же исследование, однако, показало, что истощение макрофагов не препятствует имплантации эндометриальных клеток на мембрану брюшины, что предполагает различные механизмы, участвующие в процессе имплантации в патогенезе эндометриоза.

В последнее время большое внимание уделяется нейтрофилам, которые, как предполагается, играют важную роль в патогенезе эндометриоза. Среди большинства лейкоцитов, вовлеченных в воспаление, нейтрофилы имеют самую короткую продолжительность жизни и вносят значительный вклад в разрешение воспалительной реакции.

Нейтрофилы у здоровых женщин при инкубации с плазмой или ПЖ у женщин с эндометриозом демонстрировали снижение скорости апоптоза по сравнению с контрольными женщинами [61]. Это исследование ясно показало потенциальное существование антиапоптотических факторов в плазме и ПЖ у женщин с эндометриозом, которые не так концентрированы у женщин без заболевания. ИЛ-8 был одним из изученных потенциальных факторов, учитывая его хорошо известную роль в качестве провоспалительного цитокина и ключевого фактора, участвующего в хемотаксисе нейтрофилов во время воспаления. Однако лечение анти-ИЛ-8-антителами до добавления ПЖ или плазмы у больных эндометриозом не имело выраженной разницы в скорости апоптоза нейтрофилов, что может свидетельствовать о наличии других факторов, которые могут быть вовлечены в развитие эндометриоза. Это исследование также показало, что нейтрофилы у женщин с эндометриозом могут быть более устойчивы к спонтанному апоптозу, чем нейтрофилы из контроля. Эти данные вносят дополнительный вклад в представление о дисрегуляции иммунного ответа у женщин с эндометриозом.

ДК, тип антигенпредставляющих клеток (АПК), играют первостепенную роль в активации адаптивного иммунитета посредством презентации антигена наивным Т-клеткам. ДК, подобно макрофагам, дифференцируются от моноцитов в присутствии ИЛ-4/GM-CSF *in vitro*. Однако *in vivo* ДК требуют для презентации только пикомолярных или наномолярных концентраций антигенов; таким образом, они являются мощными в обнаружении и иницировании адаптивного иммунитета к чужеродным или собственным антигенам [62]. Как только антиген захвачен, происходит созревание ДК, в результате чего они приобретают способность активировать наивные Т-клетки в цитотоксическое или Т-хелперное состояние. ДК также играют жизненно важную роль в предотвращении аутоиммунитета, действуя как мобильные часовые, которые приносят самоантигены в лимфоидные орган-резидентные наивные Т-клетки, что способствует индукции самоиммунизации [62]. Незрелые ДК отсутствуют в перитонеальной мембране здоровых женщин, однако они обнаруживаются в пределах эндометриотических поражений и окружающей перитонеальной мембраны женщин с эндометриозом [63]. Кроме того, количество зрелых ДК достоверно снижается как в функциональном, так и в базальном слоях эндометрия у женщин с эндометриозом на протяжении всей менструальной фазы по сравнению со здоровым эндометрием [63]. Последствия низкого распределения незрелых ДК в эндометрии или уменьшения количества зрелых ДК как в функциональном, так и в базальном слое в течение менструальной фазы у женщин с эндометриозом неясны; однако они, вероятно, способствуют ангиогенезу поражения. Кроме того, противоречивые результаты двух независимых исследований делают неясной роль ДК в патогенезе эндометриоза. Stanic и соавт. (2014) сообщили об истощении ДК, приводящем к росту эндометриотического поражения [56], тогда как Pencovich и соавт. (2014) сообщили о прямо противоположном — истощение ДК ослабляло развитие эндометриоза [64]. Одно из возможных объяснений различных результатов, несмотря на использование сходной трансгенной модели мыши с использованием дифтерийного токсина (ДТ) (B6 FVB-Iltgax-hDTR-EGFPtg) [56] и B6.FVB-Tg (Iltgax-DTR/EGFP) [64], может заключаться в том, что время восстановления очага поражения было задержано на 3 дня и что рецептор для ДТ был человеческим [56] по сравнению с обезьяньим рецептором ДТ [64]. Исследования роли ДК нуждаются в дальнейшей доработке, поскольку они, по-видимому, играют решающую роль в патогенезе эндометриоза, в частности, стимулируя ангиогенез и индуцируя активацию адаптивного иммунитета.

Снижение цитотоксичности естественных киллерных (NK) клеток в брюшной полости также хорошо документировано. Somigliana и соавт. [21] сообщили о присутствии иммунодепрессантов как в кондиционированных средах (КС) нормальных эндометриальных стромальных клеток, так и в эндометриотических стромальных клетках. Это означает, что нормальный эндометрий обладает врожденной иммуносупрессивной способностью против цитотоксической активности NK-клеток, что, возможно, способствует имплантации эмбриона. У женщин с эндометриозом этот иммуносупрессивный эффект на цитотоксичность NK-клеток был выше, что в перитонеальной среде может позволить фрагментам эндометрия развиваться в очаги поражения [21]. Такое снижение цитотоксичности NK, по-видимому, связано не с уменьшением количества, а с функциональным дефектом, так как количество NK-клеток, по-видимому, не различалось между пациентами и контролем [65]. В последнее время ИЛ-6 в ПЖ женщин с эндометриозом был идентифицирован как возможный иммунодепрессант в отношении цитотоксичности NK-клеток в отношении аутологичных фрагментов эндометрия [66]. Эти исследования указывают на возможную связь NK-клеток с иммунной дисфункцией при эндометриозе.

Роль адаптивного иммунитета, особенно Т-хелперов и В-клеток, менее определена. Клеточному иммунитету способствуют Т-хелперные клетки 1-го типа (Th1), которые нацелены на внутриклеточные патогены, тогда как гуморально-опосредованные или Т-хелперные клетки 2-го типа (Th2) нацелены на внеклеточные патогены и участвуют в активации В-клеток и секреции антител. У женщин с эндометриозом наблюдается поляризация в сторону Th2-клеток вследствие сильной внутриклеточной экспрессии ИЛ-4 и отсутствия ИЛ-2 в лимфоцитах, выделенных из эктопических очагов [67]. Кроме того, повышенная активация В-клеток была также обнаружена в эктопическом эндометрии, а также в очагах поражения по сравнению со здоровым эндометрием. Действительно, эндометриоз иногда классифицируют как аутоиммунное заболевание из-за обнаружения антиэндометриальных антител в сыворотке крови женщин с эндометриозом [68]. Баланс Т-хелперных клеток у женщин с эндометриозом остается спорным, и в некоторых исследованиях сообщается о снижении активации как Th1, так и Th2 в ПЖ женщин с эндометриозом [69]. Кроме того, в отличие от Szylo и соавт., в другом исследовании не удалось обнаружить каких-либо различий во внутриклеточной концентрации ИФН- γ и ИЛ-4 из лимфоцитов ПЖ между пациентами с эндометриозом и здоровыми контрольными группами [70]. В частности, геномный массив генов и иммуностейнинг для В (CD20+) и Т (CD3+) клеток в эндометриомах яичников не выявили экспрессии генов и

присутствия ни одного из типов клеток, несмотря на избыточную экспрессию стимулятора В-лимфоцитов [71]. Противоречия в результатах между независимыми исследованиями, вероятно, вызваны различными экспериментальными методами и поэтому требуют дальнейшего изучения.

Цитокины и хемокины при эндометриозе

Цитокины являются основными медиаторами и коммуникаторами иммунной системы. Хотя эти полипептиды в основном продуцируются иммунными клетками, большинство ядросодержащих клеток также продуцируют цитокины, хотя и в меньших количествах. Иммунные клетки используют цитокины для координации реакции хозяина на инфекцию или травму с помощью аутокринной и паракринной сигнализации. Основываясь на их иммунорегуляторной роли, цитокины широко классифицируются как про- или противовоспалительные. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерферон гамма (ИФН- γ) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), в первую очередь инициируют и усиливают воспалительный ответ на инфекцию или травму, сигнализируя о привлечении дополнительных иммунных клеток и провоспалительных медиаторов к месту повреждения. Противовоспалительные цитокины, такие как ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10, в первую очередь регулируют интенсивность и продолжительность воспалительного ответа, подавляя эффекты провоспалительных цитокинов, хотя некоторые из них также играют воспалительную роль [72]. Хемокины, такие как моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), ИЛ-8 и стромальный клеточный фактор-1 (SDF-1), способны рекрутировать иммунные клетки к месту повреждения и стимулировать их к выработке дополнительных цитокинов. Каскад событий, включающий воспалительную реакцию, является важным аспектом развития эндометриоза. Нормальный иммунный ответ на патогенные микроорганизмы или травмы предполагает тонкий баланс воспалительных и противовоспалительных цитокинов и регуляторов, чтобы быть эффективным и оставаться безопасным для хозяина. Таким образом, цитокиновая дисрегуляция признается важным аспектом патогенеза многих заболеваний, в том числе эндометриоза. Предыдущие исследования выявили повышенную общую концентрацию лейкоцитов в дополнение к заметному нарушению иммунной активности у женщин с эндометриозом [58]. Перитонеальная жидкость содержит более высокую концентрацию провоспалительных и ангиогенных цитокинов, предположительно продуцируемых иммунными клетками, такими как макрофаги, и из самого очага поражения, которые вносят свой вклад в патогенез эндометриоза. Кроме того, ПЖ у женщин с эндометриозом содержит компоненты, поляризующие моноциты в макрофаги вместо ДК, которые являются мощными антигенпредставляющими клетками по сравнению с макрофагами даже в присутствии ДК, поляризующих цитокины *in vitro* [73]. В этом разделе мы исследуем различные цитокины и хемокины, которые, по-видимому, играют значительную роль в установлении и выживании повреждений при эндометриозе.

ИЛ-1 — это острофазный воспалительный цитокин, который существует в трех основных формах — ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и ИЛ-1-рецепторный антагонист (ИЛ-1Ra) [72]. Высвобождение ИЛ-1 α и ИЛ-1 β мононуклеарными и эпителиальными клетками в ответ на повреждение приводит к воспалению, в то время как высвобождение ИЛ-1Ra ослабляет этот ответ, блокируя связывание ИЛ-1 α и ИЛ-1 β . В различных исследованиях сообщалось о более высоких концентрациях ИЛ-1 α [74], ИЛ-1 β [75] и общего ИЛ-1 [76] в ПЖ женщин с эндометриозом по сравнению с нормальными женщинами, что подтверждает представление о местной воспалительной среде при эндометриозе. Эта идея находит дальнейшее подтверждение в исследованиях, сообщающих о нарушении экспрессии растворимого рецептора-приманки ИЛ-1-RII в эндометрии и ПЖ женщин с эндометриозом [74, 77], что способствовало бы ослаблению эффектов ИЛ-1 α и ИЛ-1 β . Аналогичным образом сообщалось о снижении уровня ИЛ-1Ra в ПЖ у пациенток с ранней стадией эндометриоза [74]. Эти результаты могут отражать первоначальную, но неудачную попытку ослабить местное воспаление, вызванное фрагментами эндометрия в полости малого таза. Тот факт, что пролитые фрагменты эндометрия вызывают столь сильную воспалительную реакцию, указывает либо на снижение способности иммунных клеток очищать эти фрагменты, либо на потенциальное аутоиммунное состояние, которое заставит перитонеальные резидентные иммунные клетки быть более чувствительными к сигналам эндогенного повреждения. Исследование Бергквиста и его коллег показало, что эндометриотическое поражение экспрессирует более высокие уровни ИЛ-1 β , чем эутопический эндометрий как у нормальных женщин, так и у женщин с эндометриозом, что указывает на то, что воспаление при эндометриозе является локально индуцированным.

Фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) является наиболее изученным белком семейства ФНО и в первую очередь продуцируется активированными макрофагами, NK-клетками и Th1-клетками [72]. ФНО- α , по-видимому, действует синергически с ИЛ-1, поскольку они оба активируют канонический NF- κ B-воспалительный путь. Харада и его коллеги обнаружили повышенные уровни ФНО- α в ПЖ женщин с эндометриозом и выявили положительную корреляцию между концентрацией ФНО- α и размером эндометриотического поражения [78]. Другие также сообщали о более высоких уровнях ФНО- α в эндометрии и ПЖ у женщин с эндометриозом [76, 79], но только на легких или ранних стадиях заболевания, что позволяет предположить, что ФНО- α играет определенную роль на ранних стадиях эндометриоза, когда очаги устанавливаются. Интересно, что и ФНО- α , и ИЛ-1 способны индуцировать экспрессию циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), фермента, регулирующего синтез простагландина E2 (PGE2) [80]. ЦОГ-1 и ЦОГ-2 не обнаруживаются в нормальных условиях и только усиливаются в ответ на инфекцию или травму. У женщин с эндометриозом было обнаружено, что ЦОГ-2 чрезмерно экспрессируется в изолированных перитонеальных макрофагах, но не в изолированных периферических макрофагах [81], что

подтверждает идею о том, что местные воспалительные факторы ответственны за регуляцию ЦОГ-2 в макрофагах. Кроме того, PGE2 сам по себе может индуцировать экспрессию ЦОГ-2, создавая цикл положительной обратной связи, который способствует воспалению и боли через перепроизводство PGE2. PGE2 может также ослаблять цитотоксичность макрофагов и способствовать местному синтезу эстрогенов, пролиферации клеток и ангиогенезу [80].

ИЛ-6 обладает выраженными воспалительными и противовоспалительными функциями, что затрудняет понимание его полной роли при эндометриозе. Хотя ИЛ-6 в основном продуцируется макрофагами, Th1-клетками и В-клетками, он также может продуцироваться фибробластами и эндотелиальными клетками [72]. Установлено, что у больных эндометриозом уровень ИЛ-6 в ПЖ повышен по сравнению с женщинами без эндометриоза [78, 82] и положительно коррелирует с размером и количеством эндометриозных очагов [78]. Бергквист и его коллеги сообщили о более высоких уровнях ИЛ-6 как в эндометриотическом поражении, так и в эутопическом эндометрии у больных эндометриозом по сравнению с женщинами без эндометриоза [83]. ИЛ-6 также, по-видимому, повышается в концентрации на более поздних стадиях эндометриоза [84, 85]. Высокий уровень ИЛ-6 может быть продуцирован увеличением количества макрофагов, которые инфильтрируют брюшную полость при эндометриозе. Однако было показано, что мезотелиальные клетки брюшины также синтезируют ИЛ-6 в ответ на ИЛ-1 β и ФНО- α [86]. Эти последние два в основном продуцируются макрофагами, которые, предположительно, рекрутируются в брюшную полость, чтобы помочь очистить фрагменты эндометрия. Повышение уровня ИЛ-1 β и ФНО- α будет индуцировать продукцию ИЛ-6 мезотелиальными клетками брюшины, что в дальнейшем будет способствовать локальному воспалению, наблюдаемому при эндометриозе.

ИЛ-10 — известный противовоспалительный цитокин, способный ингибировать синтез воспалительных цитокинов IFN- γ , ИЛ-2, ИЛ-3, ФНО- α и GM-CSF [72]. Но и коллеги обнаружили повышенные уровни ИЛ-10 в ПЖ женщин с эндометриозом по сравнению с женщинами без эндометриоза [69]. Более недавнее исследование Suen и его коллег показало, что сывороточный уровень ИЛ-10 был выше у больных эндометриозом по сравнению как со здоровыми пациентами, так и с пациентами с другими гинекологическими заболеваниями [87]. Они также продемонстрировали, что в мышинной модели C57BL/6 хирургически индуцированного эндометриоза рост эндометриозного поражения может быть стимулирован или уменьшен введением или истощением ИЛ-10 соответственно. Повышенная концентрация ИЛ-10 была вовлечена в снижение цитотоксичности NK-клеток, наблюдаемое при эндометриозе [21], и подтверждает предположение, что локальная цитокиновая дисрегуляция позволяет эндометриальным фрагментам имплантироваться в брюшную полость.

ИЛ-8, также известный как CXCL8, является мощным нейтрофильным хемотаксическим фактором с провоспалительными и ангиогенными эффектами [88]. Исследования выявили более высокие уровни ИЛ-8 в ПЖ женщин с эндометриозом [82, 89], но не в сыворотке крови [82] или периферической крови [90]. Эти результаты указывают на локальную дисрегуляцию ИЛ-8 при эндометриозе. Другие авторы сообщают о значимой корреляции между уровнем ИЛ-8 и стадией заболевания [90, 91], причем более высокие уровни ИЛ-8 отмечаются на ранних стадиях эндометриоза по сравнению с более поздними стадиями [90, 91]. Акум и соавт. сообщили, что ИЛ-1 может индуцировать ИЛ-8 секреции в изолированных эпителиальных и стромальных эндометриозных клетках и что E2-стимуляция повышает отзывчивость эндометриозных клеток к ИЛ-1 [92]. Учитывая, что эндометриоз является эстрогензависимым состоянием, опосредованная ИЛ-1 индукция ИЛ-8 может связывать локальную перепроизводство эстрогенов с рекрутированием нейтрофилов к месту имплантации очага поражения. Интересно, что мезотелиальные клетки, выделенные из ПЖ больных эндометриозом, как сообщается, продуцируют ИЛ-8 в ответ на стимуляцию ИЛ-1 α и ФНО- α [89]. Кроме того, в исследовании Li и соавт. две линии эндотелиальных клеток человека стимулировали рекомбинантным человеческим ИЛ-8, что приводило к пролиферации эндотелиальных клеток и организации капилляров, ингибировало апоптоз, усиливало экспрессию антиапоптотических генов и повышало экспрессию MMP-2 и MMP-9 [93]. Эти данные указывают на решающее участие ИЛ-8 в формировании и поддержании эндометриотических поражений, вероятно, через активацию ангиогенных факторов, обычно высвобождающихся в ответ на повреждение.

Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) является провоспалительным хемокином, участвующим в активации макрофагов, моноцитов и лимфоцитов [88]. MCP-1 был обнаружен в высоких концентрациях в ПЖ женщин с эндометриозом [82, 94] и, как сообщалось, увеличивается с тяжестью заболевания [94]. Хотя продукция MCP-1 в основном осуществляется перитонеальными макрофагами [95], она обнаружена в железистом эпителии и стромальных макрофагах эндометриотических поражений [96]. Arici и соавт. сообщили, что мезотелиальные клетки, выделенные из ПЖ женщин с эндометриозом, не только продуцируют MCP-1 в ответ на стимуляцию ИЛ-1 α и ФНО- α , но и конститутивно продуцируют цитокин. Они также обнаружили, что у здоровых женщин выработка MCP-1 коррелировала со стадией менструального цикла, где ПЖ здоровых женщин имела более высокие уровни MCP-1 во время пролиферативной фазы по сравнению с секреторной фазой. Эти результаты указывают на чувствительность MCP-1 к гормонам яичников. В более позднем исследовании та же группа продемонстрировала, что продукция и экспрессия MCP-1 в изолированных стромальных клетках эндометрия ингибируется E2-дозозависимым образом [97]. Добавление прогестерона вызвало небольшое снижение, которое не отличалось существенно от лечения только E2. Они также определили, что эндометриозные поражения могут быть простимулированы для того, чтобы произвести MCP-1, ИЛ-1 β , и что эта реакция усиливается E2. Эти результаты не только показывают значительное участие MCP-1 в развитии эндометриоза, но и сложное взаимодействие

между эндокринной и иммунной системами, демонстрируя решающую роль эстрогенов в усилении хемокининдуцированного рекрутирования иммунных медиаторов в очаги эндометриоидного поражения.

Выводы

Современные данные свидетельствуют о значительном участии иммунологических факторов в патогенезе эндометриоза, однако до сих пор неясно, является ли дисфункциональный иммунный ответ, наблюдаемый у женщин с эндометриозом, причиной развития эндометриоза. Аберрантное поведение иммунных клеток, наблюдаемое у женщин с эндометриозом, помогает имплантации и выживанию эндометриоидных поражений через регуляцию воспалительных путей, которые обычно разворачиваются в ответ на инфекцию или травму. Клетки эндометрия у женщин с эндометриозом, которые являются предшественниками эндометриотических поражений, способны использовать стимуляцию васкулогенеза и ангиогенеза, опосредованную воспалительной реакцией, которую они вызывают. В этом процессе как иммунные клетки, так и местная перитонеальная ткань управляют такими процессами с помощью цитокиновой сигнализации. Хотя роль цитокинов и хемокинов в выживаемости эндометриотического поражения четко определена, она остается недостаточно изученной. Отчасти это связано с тем, что эти модуляторы являются высокоплейотропными белками, которые также проявляют значительную избыточность в своих функциях. Из-за этого трудно окончательно определить, как они влияют на патогенез эндометриоза. Главный вопрос по-прежнему заключается в том, является ли дисрегуляция цитокинов одним из триггеров в развитии эндометриоза или она возникает после того, как эндометриоз развился через другие механизмы. Эти аберрантные иммунные реакции еще более усугубляются уникальной гормональной средой, в которой они развиваются. Однако очевидно, что для запуска этих аберрантных иммунных реакций задействованы дополнительные механизмы. Основываясь на доказательствах, указывающих на аберрантную модуляцию иммунных факторов, способствующих имплантации эндометриоидного поражения и выживаемости, существуют спорные мнения о том, следует ли классифицировать эндометриоз как воспалительное заболевание или аутоиммунное расстройство. Необходимы дополнительные исследования не только для достижения лучшего понимания этого состояния, но и для совершенствования наших современных подходов к его лечению.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ: конкурс 2018 г. «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований отдельными научными группами», название проекта «Современные клиничко-морфологические и иммунобиологические аспекты генитального эндометриоза», номер проекта 18-15-00165.

Литература

1. Cramer D. W., Missmer S. A. The epidemiology of endometriosis // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002; 955:11–22, 34–36, 396–406.
2. Dunselman G. A. J., Vermeulen N., Becker C., et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis // *Human Reproduction*. 2014; 29 (3): 400–412. DOI: 10.1093/humrep/det457.
3. Keettel W. C., Stein R. J. The viability of the cast-off menstrual endometrium // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1951; 61 (2): 440–442.
4. Sampson J. A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1927; 14: 422–469.
5. Halme J., Hammond M. G., Hulka J. F., Raj S. G., Talbert L. M. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis // *Obstetrics and Gynecology*. 1984; 64 (2): 151–154.
6. Liu D. T. Y., Hitchcock A. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology // *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1986; 93 (8): 859–862. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1986.tb07995.x.
7. Barbieri R. L. Stenosis of the external cervical os: an association with endometriosis in women with chronic pelvic pain // *Fertility and Sterility*. 1998; 70 (3): 571–573. DOI: 10.1016/s0015-02829800189-7.
8. Sanfilippo J. S., Wakim N. G., Schikler K. N., Yussman M. A. Endometriosis in association with uterine anomaly // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1986; 154 (1): 39–43. DOI: 10.1016/0002-93788690389-3.
9. D'Hooghe T. M., Bambra C. S., Suleman M. A., Dunselman G. A., Evers H. L., Koninckx P. R. Development of a model of retrograde menstruation in baboons (*Papio anubis*) // *Fertility and Sterility*. 1994; 62 (3): 635–638.
10. D'Hooghe T. M., Bambra C. S., Raeymaekers B. M., de Jonge I., Lauweryns J. M., Koninckx P. R. Intrapelvic injection of menstrual endometrium causes endometriosis in baboons (*Papio cynocephalus* and *Papio anubis*) // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1995; 173 (1): 125–134. DOI: 10.1016/0002-93789590180-9.
11. Overto C., Davis C., McMillan L., Shaw R. W., Koh C. An Atlas of Endometriosis. 3rd. Informa Healthcare; 2007.
12. Sasson I. E., Taylor H. S. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008; 1127: 106–115. DOI: 10.1196/annals.1434.014.
13. Burney R. O., Giudice L. C. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis // *Fertility and Sterility*. 2012; 98 (3): 511–519. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.029.
14. Leyendecker G., Herbertz M., Kunz G., Mall G. Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium // *Human Reproduction*. 2002; 17 (10): 2725–2736. DOI: 10.1093/humrep/17.10.2725.
15. Du H., Taylor H. S. Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis // *Stem Cells*. 2007; 25 (8): 2082–2086. DOI: 10.1634/stemcells.2006-0828.

16. Wingfield M., Macpherson A., Healy D. L., Rogers P. A. W. Cell proliferation is increased in the endometrium of women with endometriosis // *Fertility and Sterility*. 1995; 64 (2): 340–346.
17. Bulun S. E., Cheng Y.-H., Yin P., et al. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol // *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2006; 248 (1-2): 94–103. DOI: 10.1016/j.mce.2005.11.041.
18. Simpson J. L., Elias S., Malinak L. R., Buttram V. C., Jr. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1980; 137 (3): 327–331.
19. Oosterlynck D. J., Cornillie F. J., Waer M., Vandeputte M., Koninckx P. R. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium // *Fertility and Sterility*. 1991; 56 (1): 45–51.
20. Nap A. W., Groothuis P. G., Demir A. Y., et al. Tissue integrity is essential for ectopic implantation of human endometrium in the chicken chorioallantoic membrane // *Human Reproduction*. 2003; 18 (1): 30–34. DOI: 10.1093/humrep/deg033.
21. Somigliana E., Viganò P., Gaffuri B., et al. Modulation of NK cell lytic function by endometrial secretory factors: potential role in endometriosis // *American Journal of Reproductive Immunology*. 1996; 36 (5): 295–300. DOI: 10.1111/j.1600-0897.1996.tb00179.x.
22. Gilabert-Estelles J., Estelles A., Gilabert J., Castello R., Espana F., Falco C. Expression of several components of the plasminogen activator and matrix metalloproteinase systems in endometriosis // *Human Reproduction*. 2003; 18: 1516–1522.
23. May K. E., Villar J., Kirtley S., Kennedy S. H., Becker C. M. Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers // *Human Reproduction Update*. 2011; 17 (5): 637–653. DOI: 10.1093/humupd/dmr013.dmr013.
24. Bruse C., Bergqvist A., Carlström K., Fianu-Jonasson A., Lecander I., Åstedt B. Fibrinolytic factors in endometriotic tissue, endometrium, peritoneal fluid, and plasma from women with endometriosis and in endometrium and peritoneal fluid from healthy women // *Fertility and Sterility*. 1998; 70 (5): 821–826. DOI: 10.1016/s0015-02829800285-4.
25. Bulun S. E. Endometriosis // *The New England Journal of Medicine*. 2009; 360: 268–279.
26. Sharpe-Timms K. L. Endometrial anomalies in women with endometriosis // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001; 943: 131–147.
27. Noble L. S., Takayama K., Zeitoun K. M., et al. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1997; 82 (2): 600–606. DOI: 10.1210/jc.82.2.600.
28. Attar E., Bulun S. E. Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis: Translational aspects // *Human Reproduction Update*. 2006; 12 (1): 49–56. DOI: 10.1093/humupd/dmi034.
29. Vercellini P., Cortesi I., Crosignani P. G. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence // *Fertility and Sterility*. 1997; 68 (3): 393–401. DOI: 10.1016/s0015-02829700193-3.
30. Surrey E. S. The role of progestins in treating the pain of endometriosis // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2006; 13 (6): 528–534. DOI: 10.1016/j.jmig.2006.06.008.
31. Abushahin F., Goldman K. N., Barbieri E., Milad M., Rademaker A., Bulun S. E. Aromatase inhibition for refractory endometriosis-related chronic pelvic pain // *Fertility and Sterility*. 2011; 96 (4): 939–942. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.1136.
32. Li X., O'Malley B. W. Unfolding the action of progesterone receptors // *The Journal of Biological Chemistry*. 2003; 278 (41): 39261–39264. DOI: 10.1074/jbc.r300024200.
33. Attia G. R., Zeitoun K., Edwards D., Johns A., Carr B. R., Bulun S. E. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000; 85 (8): 2897–2902. DOI: 10.1210/jc.85.8.2897.
34. Cheng Y.-H., Imir A., Fenkci V., Yilmaz M. B., Bulun S. E. Stromal cells of endometriosis fail to produce paracrine factors that induce epithelial 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene and its transcriptional regulator Sp1: a mechanism for defective estradiol metabolism // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2007; 196 (4): 391.e1–391.e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.12.014.
35. Folkman J., Shing Y. Angiogenesis // *Journal of Biological Chemistry*. 1992; 267 (16): 10931–10934.
36. Risau W. Mechanisms of angiogenesis // *Nature*. 1997; 386 (6626): 671–674. DOI: 10.1038/386671a0.
37. Ferrara N. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors // *Nature Reviews Cancer*. 2002; 2 (10): 795–803. DOI: 10.1038/nrc909.
38. Nisolle M., Casanas-Roux F., Anaf V., Mine J.-M., Donnez J. Morphometric study of the stromal vascularization in peritoneal endometriosis // *Fertility and Sterility*. 1993; 59 (3): 681–684.
39. Shifren J. L., Tseng J. F., Zaloudek C. J., 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 // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1996; 81 (8): 3112–3118. DOI: 10.1210/jc.81.8.3112.
40. Hoebe A., Landuyt B., Highley M. S., Wildiers H., van Oosterom A. T., de Bruijn E. A. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis // *Pharmacological Reviews*. 2004; 56 (4): 549–580. DOI: 10.1124/pr.56.4.3.
41. Sharkey A. M., Day K., McPherson A., et al. Vascular endothelial growth factor expression in human endometrium is regulated by hypoxia // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000; 85 (1): 402–409. DOI: 10.1210/jc.85.1.402.
42. McLaren J., Prentice A., Charnock-Jones D. S., Smith S. K. Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations

- are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis // *Human Reproduction*. 1996; 11 (1): 220–223. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019023.
43. Bourlev V., Volkov N., Pavlovitch S., Lets N., Larsson A., Olovsson M. The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions // *Reproduction*. 2006; 132 (3): 501–509. DOI: 10.1530/rep.1.01110.
 44. Donnez J., Smoes P., Gillerot S., Casanas-Roux F., Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis // *Human Reproduction*. 1998; 13 (6): 1686–1690. DOI: 10.1093/humrep/13.6.1686.
 45. McLaren J., Prentice A., Charnock-Jones D. S., et al. Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids // *The Journal of Clinical Investigation*. 1996; 98 (2): 482–489. DOI: 10.1172/jci118815.
 46. Ribatti D., Vacca A., Nico B., Roncali L., Dammacco F. Postnatal vasculogenesis // *Mechanisms of Development*. 2001; 100 (2): 157–163. DOI: 10.1016/S0925-4773 (00)00522-0.
 47. Asahara T., Masuda H., Takahashi T., et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization // *Circulation Research*. 1999; 85 (3): 221–228. DOI: 10.1161/01.RES.85.3.221.
 48. Becker C. M., Beaudry P., Funakoshi T., et al. Circulating endothelial progenitor cells are up-regulated in a mouse model of endometriosis // *The American Journal of Pathology*. 2011; 178 (4): 1782–1791. DOI: 10.1016/j.ajpath.2010.12.037.
 49. Laschke M. W., Giebels C., Menger M. D. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle // *Human Reproduction Update*. 2011; 17 (5): 628–636. DOI: 10.1093/humupd/dmr023.dmr023.
 50. Yamaguchi J.-I., Kusano K. F., Masuo O., et al. Stromal cell-derived factor-1 effects on ex vivo expanded endothelial progenitor cell recruitment for ischemic neovascularization // *Circulation*. 2003; 107 (9): 1322–1328. DOI: 10.1161/01.cir.0000055313.77510.22.
 51. Virani S., Edwards A. K., Thomas R., Childs T., Tayade C. Blocking of stromal cell-derived factor-1 reduces neoangiogenesis in human endometriosis lesions in a mouse model // *American Journal of Reproductive Immunology*. 2013; 70 (5): 386–397. DOI: 10.1111/aji.12134.
 52. Taylor R. N., Lebovic D. I., Mueller M. D. Angiogenic factors in endometriosis // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002; 955: 89–100, 118, 396–406.
 53. Lin Y.-J., Lai M.-D., Lei H.-Y., Wing L.-Y. C. Neutrophils and macrophages promote angiogenesis in the early stage of endometriosis in a mouse model // *Endocrinology*. 2006; 147 (3): 1278–1286. DOI: 10.1210/en.2005-0790.
 54. Fainaru O., Adini A., Benny O., et al. Dendritic cells support angiogenesis and promote lesion growth in a murine model of endometriosis // *The FASEB Journal*. 2008; 22 (2): 522–529. DOI: 10.1096/fj.07-9034com.
 55. Stanic A. K., Kim M., Styer A. K., Rueda B. R. Dendritic cells attenuate the early establishment of endometriosis-like lesions in a murine model // *Reproductive Sciences*. 2014; 21: 1228–1236.
 56. Chen G. Y., Nunez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage // *Nature Reviews Immunology*. 2010; 10: 826–837.
 57. Beste M. T., Pfaffle-Doyle N., Prentice E. A., et al. Endometriosis: Molecular network analysis of endometriosis reveals a role for c-Jun-regulated macrophage activation // *Science Translational Medicine*. 2014; 6 (222) DOI: 10.1126/scitranslmed.3007988.222ra16
 58. Koch A. E., Poverini P. J., Kunkel S. L., et al. Interleukin-8 as a macrophage-derived mediator of angiogenesis // *Science*. 1992; 258 (5089): 1798–1801. DOI: 10.1126/science.1281554.
 59. Bacci M., Capobianco A., Monno A., et al. Macrophages are alternatively activated in patients with endometriosis and required for growth and vascularization of lesions in a mouse model of disease // *The American Journal of Pathology*. 2009; 175 (2): 547–556. DOI: 10.2353/ajpath.2009.081011.
 60. Kwak J.-Y., Park S.-W., Kim K.-H., Na Y.-J., Lee K.-S. Modulation of neutrophil apoptosis by plasma and peritoneal fluid from patients with advanced endometriosis // *Human Reproduction*. 2002; 17 (3): 595–600. DOI: 10.1093/humrep/17.3.595.
 61. Banchereau J., Steinman R. M. Dendritic cells and the control of immunity // *Nature*. 1998; 392 (6673): 245–252. DOI: 10.1038/32588.
 62. Schulke L., Berbic M., Manconi F., Tokushige N., Markham R., Fraser I. S. Dendritic cell populations in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis // *Human Reproduction*. 2009; 24 (7): 1695–1703. DOI: 10.1093/humrep/dep071.
 63. Pencovich N., Luk J., Hantisteanu S., Hornstein M. D., Fainaru O. The development of endometriosis in a murine model is dependent on the presence of dendritic cells // *Reproductive BioMedicine Online*. 2014; 28 (4): 515–521. DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.12.011
 64. Ho H.-N., Chao K.-H., Chen H.-F., Wu M.-Y., Yang Y.-S., Lee T.-Y. Peritoneal natural killer cytotoxicity and CD25+CD3+ lymphocyte subpopulation are decreased in women with stage III-IV endometriosis // *Human Reproduction*. 1995; 10 (10): 2671–2675.
 65. Kang Y. J., Jeung I. C., Park A., et al. An increased level of IL-6 suppresses NK cell activity in peritoneal fluid of patients with endometriosis via regulation of SHP-2 expression // *Human Reproduction*. 2014; 29: 2176–2189. DOI: 10.1093/humrep/deu172.
 66. Antsiferova Y. S., Sotnikova N. Y., Posiseeva L. V., Shor A. L. Changes in the T-helper cytokine profile and in lymphocyte activation at the systemic and local levels in women with endometriosis // *Fertility and Sterility*. 2005; 84 (6): 1705–1711. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.05.066.

67. Gorai I., Ishikawa M., Onose R., Hirahara F., Minaguchi H. Antiendometrial autoantibodies are generated in patients with endometriosis // *American Journal of Reproductive Immunology*. 1993; 29 (2): 116–123. DOI: 10.1111/j.1600-0897.1993.tb00575.x.
68. Ho H.-N., Wu M.-Y., Chao K.-H., Chen C.-D., Chen S.-U., Yang Y.-S. Peritoneal interleukin-10 increases with decrease in activated CD4+ T lymphocytes in women with endometriosis // *Human Reproduction*. 1997; 12 (11): 2528–2533. DOI: 10.1093/humrep/12.11.2528.
69. Szylo K., Tchorzewski H., Banasik M., Glowacka E., Lewkowicz P., Kamer-Bartosinska A. The involvement of T lymphocytes in the pathogenesis of endometriotic tissues overgrowth in women with endometriosis // *Mediators of Inflammation*. 2003; 12 (3): 131–138. DOI: 10.1080/0962935031000134842.
70. Hever A., Roth R. B., Hevezi P., et al. Human endometriosis is associated with plasma cells and overexpression of B lymphocyte stimulator // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007; 104 (30): 12451–12456. DOI: 10.1073/pnas.0703451104.
71. Cameron M. J., Kelvin D. J. Cytokines and chemokines — their receptors and their genes: an overview // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2003; 520: 8–32. DOI: 10.1007/978-1-4615-0171-82.
72. Na Y.-J., Jin J.-O., Lee M.-S., Song M.-G., Lee K.-S., Kwak J.-Y. Peritoneal fluid from endometriosis patients switches differentiation of monocytes from dendritic cells to macrophages // *Journal of Reproductive Immunology*. 2008; 77 (1): 63–74. DOI: 10.1016/j.jri.2007.03.013.
73. Kondera-Anasz Z., Sikora J., Mielczarek-Palacz A., Jo?ca M. Concentrations of interleukin (IL)-1 α , IL-1 soluble receptor type II (IL-1 sRII) and IL-1 receptor antagonist (IL-1 Ra) in the peritoneal fluid and serum of infertile women with endometriosis // *European Journal of Obstetrics & Gynecology & Reproductive Biology*. 2005; 123 (2): 198–203. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2005.04.019.
74. Sikora J., Mielczarek-Palacz A., Kondera-Anasz Z. Imbalance in cytokines from interleukin-1 family—role in pathogenesis of endometriosis // *The American Journal of Reproductive Immunology*. 2012; 68 (2): 138–145. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2012.01147.x.
75. Cheong Y. C., Shelton J. B., Laird S. M., et al. IL-1, IL-6 and TNF- α concentrations in the peritoneal fluid of women with pelvic adhesions // *Human Reproduction*. 2002; 17 (1): 69–75.
76. Kharfi A., Boucher A., Akoum A. Abnormal interleukin-1 receptor type II gene expression in the endometrium of women with endometriosis // *Biology of Reproduction*. 2002; 66 (2): 401–406. DOI: 10.1095/biolreprod66.2.401.
77. Harada T., Yoshioka H., Yoshida S., et al. Increased interleukin-6 levels in peritoneal fluid of infertile patients with active endometriosis // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1997; 176 (3): 593–597. DOI: 10.1016/s0002-93789770553-2.
78. Pizzo A., Salmeri F. M., Ardita F. V., Sofo V., Tripepi M., Marsico S. Behaviour of cytokine levels in serum and peritoneal fluid of women with endometriosis // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2002; 54 (2): 82–87. DOI: 10.1159/000067717.
79. Wu M. H., Lu C. W., Chuang P. C., Tsai S. J. Prostaglandin E2: the master of endometriosis? // *Experimental Biology and Medicine* (Maywood). 2010; 235 (6): 668–677. DOI: 10.1258/ebm.2010.009321.
80. Wu M.-H., Sun H. S., Lin C.-C. et al. Distinct mechanisms regulate cyclooxygenase-1 and -2 in peritoneal macrophages of women with and without endometriosis // *Molecular Human Reproduction*. 2002; 8 (12): 1103–1110. DOI: 10.1093/molehr/8.12.1103.
81. Kalu E., Sumar N., Giannopoulos T., et al. Cytokine profiles in serum and peritoneal fluid from infertile women with and without endometriosis // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2007; 33 (4): 490–495. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2007.00569.x.
82. Bergqvist A., Bruse C., Carlberg M., Carlström K. Interleukin 1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor- α in endometriotic tissue and in endometrium // *Fertility and Sterility*. 2001; 75 (3): 489–495. DOI: 10.1016/S0015-0282(00)01752-0.
83. Keenan J. A., Chen T. T., Chadwell N. L., Torry D. S., Caudle M. R. Interferon-gamma (IFN- γ) and interleukin-6 (IL-6) in peritoneal fluid and macrophage-conditioned media of women with endometriosis // *The American Journal of Reproductive Immunology*. 1994; 32 (3): 180–183. DOI: 10.1111/j.1600-0897.1994.tb01111.x.
84. Mahnke J. L., Yusoff Dawood M., Huang J.-C. Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in peritoneal fluid of women with endometriosis // *Fertility and Sterility*. 2000; 73 (1): 166–170. DOI: 10.1016/s0015-02829900466-5.
85. Topley N., Jorres A., Luttmann W., et al. Human peritoneal mesothelial cells synthesize interleukin-6: induction by IL-1 β and TNF α // *Kidney International*. 1993; 43 (1): 226–233. DOI: 10.1038/ki.1993.36.
86. Suen J. L., Chang Y., Chiu P. R., et al. Serum level of IL-10 is increased in patients with endometriosis, and IL-10 promotes the growth of lesions in a murine model // *The American Journal of Pathology*. 2014; 184 (2): 464–471. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.10.023.
87. Mukaida N., Harada A., Matsushima K. Interleukin-8 (IL-8) and monocyte chemotactic and activating factor (MCAF/MCP-1), chemokines essentially involved in inflammatory and immune reactions // *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 1998; 9 (1): 9–23. DOI: 10.1016/S1359-6101(97)00022-1.
88. Arici A., Tazuke S. I., Attar E., Kliman H. J., Olive D. L. Interleukin-8 concentration in peritoneal fluid of patients with endometriosis and modulation of interleukin-8 expression in human mesothelial cells // *Molecular Human Reproduction*. 1996; 2 (1): 40–45. DOI: 10.1093/molehr/2.1.40.
89. Rafet Gazvani M., Christmas S., Quenby S., Kirwan J., Johnson P. M., Kingsland C. R. Peritoneal fluid concentrations of interleukin-8 in women with endometriosis: relationship to stage of disease // *Human Reproduction*. 1998; 13 (7): 1957–1961. DOI: 10.1093/humrep/13.7.1957.

90. Ryan I. P., Tseng J. F., Schriock E. D., Khorram O., Landers D. V., Taylor R. N. Interleukin-8 concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis // *Fertility and Sterility*. 1995; 63 (4): 929–932.
91. Akoum A., Lawson C., McColl S., Villeneuve M. Ectopic endometrial cells express high concentrations of interleukin (IL)-8 in vivo regardless of the menstrual cycle phase and respond to oestradiol by up-regulating IL-1-induced IL-8 expression in vitro // *Molecular Human Reproduction*. 2001; 7 (9): 859–866. DOI: 10.1093/molehr/7.9.859.
92. Li A., Dubey S., Varney M. L., Dave B. J., Singh R. K. IL-8 directly enhanced endothelial cell survival, proliferation, and matrix metalloproteinases production and regulated angiogenesis // *Journal of Immunology*. 2003; 170 (6): 3369–3376. DOI: 10.4049/jimmunol.170.6.3369.
93. Arici A., Tazuke S. I., Oral E., Olive D. L., Attar E. Monocyte chemotactic protein-1 concentration in peritoneal fluid of women with endometriosis and its modulation of expression in mesothelial cells // *Fertility and Sterility*. 1997; 67 (6): 1065–1072. DOI: 10.1016/S0015-0282 (97)81440-9.
94. Akoum A., Kong J., Metz C., Beaumont M.-C. Spontaneous and stimulated secretion of monocyte chemotactic protein-1 and macrophage migration inhibitory factor by peritoneal macrophages in women with and without endometriosis // *Fertility and Sterility*. 2002; 77 (5): 989–994. DOI: 10.1016/S0015-0282 (02)03082-0.
95. Yih S., Katabuchi H., Araki M., et al. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in peritoneal endometriotic cells // *Virchows Archiv*. 2001; 438 (1): 70–77. DOI: 10.1007/s004280000263.
96. Arici A., Senturk L. M., Seli E., Bahtiyar M. O., Kim G. Regulation of monocyte chemotactic protein-1 expression in human endometrial stromal cells by estrogen and progesterone // *Biology of Reproduction*. 1999; 61 (1): 85–90. DOI: 10.1095/biolreprod61.1.85.

Л. В. Адамян, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

К. Н. Арсланян, кандидат медицинских наук

О. Н. Логинова¹, кандидат медицинских наук

Л. М. Манукян

Э. И. Харченко, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва

¹ Контактная информация: poddubnay@yandex.ru

DOI: 10.26295/OS.2020.29.10.007

Иммунологические аспекты эндометриоза. Обзор литературы/ Л. В. Адамян, К. Н. Арсланян, О. Н. Логинова, Л. М. Манукян, Э. И. Харченко

Для цитирования: Лечащий врач № 4/2020; Номера страниц в выпуске: 37-47

Теги: женщины, тазовая боль, дисменорея, ингибирование эстрогена