

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

УДК 618.14—002—092

Поступила 24.08.2010 г.



**Т.С. Качалина**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии<sup>1</sup>;  
**М.В. Семерикова**, заочная аспирантка кафедры акушерства и гинекологии<sup>1</sup>; зав. отделением<sup>2</sup>;  
**Л.Г. Стронгин**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ФОИС<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород;

<sup>2</sup>Городская больница №21, Н. Новгород

Обобщены современные данные отечественных и зарубежных исследований, касающиеся основных механизмов развития наружного генитального эндометриоза. Показано, что данную патологию можно характеризовать как хронический многофакторный прогрессирующий рецидивирующий процесс с признаками автономного роста гетеротопий и нарушением биологической активности клеток эктопического эндометрия, при котором встречаются генетические, иммунные, ангиогенные, аутоиммунные, ферментные и эндокринные нарушения.

**Ключевые слова:** наружный генитальный эндометриоз, аутоиммунный тиреодит, гипотиреоз.

## English

### Modern ideas of the pathogenesis of external genital endometriosis

**T.S. Kachalina**, MD, Professor, Head of the Obstetrics and Gynecology Department<sup>1</sup>;  
**M.V. Smerikova**, Postgraduate of the Obstetrics and Gynecology Department<sup>1</sup>; Head of the Department<sup>2</sup>;  
**L.G. Strongin**, MD, Professor, Head of the Therapy Department of the Faculty of Overseas Admissions<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod;

<sup>2</sup>City Hospital No 21, Nizhny Novgorod

There have been summarized modern data of Russian and foreign investigations relating to basic mechanisms of the external genital endometriosis development. It has been demonstrated that the present pathology can be characterized as a chronic multi-factorial progressive recurrent process with the signs of heterotopy autonomic growth and the biological activity imbalance of ectopic endometrium cells, with genetic, immune, angiogenic, autoimmune, enzymatic and endocrine disturbances occurring.

**Key words:** external genital endometriosis, autoimmune thyroiditis, hypotheriosis.

Несмотря на более чем столетний период, прошедший с момента описания эндометриоза (Н. Muller, 1854; Van Rokitanski, 1886), проблема его изучения не только не утратила своей актуальности, но, напротив, остается эпицентром дискуссий. Впервые посмертный диагноз «губчатой формы маточной опухоли, проявляющейся кровотечением», поставил Elenteres в 827 г. н.э. [1]. Термин «эндометриоз» впервые был предложен в 1892 г. Blair Bell.

Эндометриоз — генетически обусловленное хроническое дисгормональное иммунозависимое заболева-

ние с доброкачественным разрастанием ткани, аналогичной по морфологическому строению и функции эндометрию, за пределами слизистой оболочки матки [2—4]. Большинство заболеваний женской репродуктивной системы характеризуется эстрогенстимулируемой пролиферацией тканей, что приводит к появлению белков, вовлеченных в пролиферативные каскады в клетках-мишенях. Среди основных стимуляторов неконтролируемого роста наиболее изученными являются: дисбаланс в ферментных системах, вовлеченных в метаболизм стероидных гормонов; нарушение защит-

Для контактов: Семерикова Марина Владимировна, тел. раб. 8(831)295-72-79, тел. моб. +7 950-356-33-40, +7 920-079-91-15;  
e-mail: marina21121973@mail.ru.

ных систем клеток, вызванное поражением антиоксидантной защиты; иммунный дисбаланс, связанный с воспалением и/или инфекцией, и др. [5]. Изучение этих факторов важно прежде всего с терапевтической (а не хирургической) точки зрения, поскольку эндометриозные очаги чаще всего не являются локальными, а их размеры не всегда достаточны для хирургических манипуляций.

В последние 10 лет эндометриоз в структуре гинекологической заболеваемости стабильно занимает 3—4-е место после воспалительных заболеваний и миомы матки [2, 6, 7]. Частота его колеблется, по данным разных авторов, от 1 до 59% [2, 5, 8, 9]. По данным В.Е. Радзинского с соавт., при лапароскопии по поводу болей и бесплодия наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) выявляется в 20—90% случаев [10]. Чаще НГЭ диагностируется у женщин репродуктивного возраста 21—40 лет (средний возраст —  $30,7 \pm 1,7$  года), что служит одним из факторов риска этого заболевания [2, 6, 11].

Современные теории патогенеза эндометриоза могут быть разделены на 6 основных групп: транспортную (имплантационную, трансплантационную, иммиграционную, лимфогенную, гематогенную и ятрогенную диссеминацию); метапластическую; эмбриональную; гормональную; иммунологическую; генетическую [2, 3, 12, 13]. Однако ни одна из концепций происхождения эндометриоза не в состоянии объяснить ключевой момент развития заболевания — имплантацию и превращение клетки эндометрия в эндометриозный очаг. Очевидно, этот процесс невозможен без определенных условий: «регургитированные» клетки эндометрия обладают повышенной способностью к выживанию, адгезии, имплантации и пролиферации, а все эти процессы происходят на фоне активного неоангиогенеза [14]. При этом защитные факторы организма не в состоянии обеспечить уничтожение (апоптоз) эктопических эндометриальных клеток. Реализация данных условий возможна под воздействием одного или нескольких факторов, комбинация которых может бесконечно варьировать: генетическая предрасположенность, нарушение местного и общего иммунитета, гормональный дисбаланс, нарушение метаболизма клеток эндометрия, нарушение в системах ангиогенеза, влияние неблагоприятной экологии, воспаление, механическая травма [13, 15]. Одним из факторов, увеличивающих риск развития генитального эндометриоза, является наследственность [16, 17]. На основании генеалогического анализа и определения молекулярно-генетических маркеров установлена достоверная связь между определенными генетическими факторами и анатомической локализацией эндометриозных поражений, а также предрасположенностью к данному заболеванию [18].

Ведущую роль в патогенезе НГЭ играют гормональные и иммунологические нарушения. Изменения содержания и соотношения стероидных и белковых гормонов, а также нарушения иммунологической реактивности организма — благоприятный фон для возникновения и развития НГЭ. Одной из ведущих причин формирования эндометриозных гетеротопий являют-

ся повреждения в деятельности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, представляющей собой единый функциональный комплекс. При этом наиболее значимо не абсолютное повышение концентрации гонадотропных и стероидных гормонов, а нарушение их соотношения и циклической секреции. У больных с НГЭ изменен характер секреции гонадотропинов, в связи с чем возникают хаотичные пиковые выбросы ФСГ и ЛГ, гиперэстрогения, наблюдается снижение базального уровня прогестерона, у многих больных выявляются гиперпролактинемия и нарушение андрогенной функции коры надпочечников [2, 13]. В первой фазе менструального цикла в плазме крови появляется дополнительный пик ФСГ (иногда 2—3 дополнительных пика), что ведет к образованию функциональных кист. При малых формах НГЭ отмечаются недостаточный уровень ЛГ в преовуляторный период и пониженная концентрация его в перитонеальной жидкости. При эндометриозных кистах в крови базальная концентрация ЛГ часто повышена и появляются его дополнительные пики в 1-ю и 2-ю фазу цикла, что приводит к увеличению частоты образования кистозных желтых тел, которые вместе с функциональными кистами могут перерождаться в эндометриозные [2, 19]. У 30—35% больных выявляется гиперпрогестеронемия вследствие изменения чувствительности рецепторов и транзиторная гиперпролактинемия в перiovуляторную фазу менструального цикла (не в каждом цикле).

В ряде работ отмечено, что у больных с НГЭ часто развивается «симптом лютеинизации фолликула» при сохранении внешних параметров ovуляторного менструального цикла [20, 21]. Эстрогены, при генетической предрасположенности, инициируют повышенный пролиферативный потенциал клеток эутопического эндометрия, мезотелия брюшины, изменения местного иммунитета, что может привести к превращению клетки эндометрия, мезотелия брюшины, активации аномально расположенных зачатков Мюллера протока и других органов в эндометриозный очаг [2, 13, 22]. Для нормального функционирования практически всех органов и систем, в том числе и репродуктивных, необходим адекватный уровень тиреоидных гормонов [23].

Опосредованную роль в развитии эндометриозных очагов отводят дисфункции щитовидной железы (ЩЖ). В мировой и отечественной литературе представлено лишь небольшое число исследований, посвященных изучению функционального состояния ЩЖ у женщин с патологией репродуктивной системы. Тесная связь гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем осуществляется благодаря наличию общих центральных механизмов регуляции. В настоящее время доказано, что эстрогены оказывают на ЩЖ выраженное стимулирующее действие, прежде всего за счет интенсификации синтеза тироксинсвязывающего глобулина в печени. Кроме того, эстрогены повышают чувствительность тиреотрофов гипофиза к тиролиберину. Следовательно, при повышенной продукции эстрогенов может возникать усиление активности тиреотрофов, что приводит к увеличению активности ЩЖ [24—26]. Токсическое действие

избытка гормонов ЩЖ, даже при небольших отклонениях плазменных концентраций их от нормы, приводит к поражению практически всех органов и систем, в том числе и репродуктивных органов. При недостатке гормонов ЩЖ происходит нарушение метаболизма эстрогенов на клеточном уровне, что ведет к гипозестрогемии [27, 28]. Эстрогены, в свою очередь, увеличивают чувствительность тиреотропоцитов гипофиза к тиреотропин-релизинг-гормонам, соответственно, гипозестрогенемия ведет к уменьшению концентрации тиреоидных гормонов в крови. Длительно персистирующая гипозестрогенемия в условиях тканевой гипоксии при субклиническом и клиническом гипотиреозе приводит к хронической стимуляции и пролиферации патологических очагов в эндометрии и миометрии [28, 29]. Таким образом, гормоны ЩЖ влияют на генитальный статус и опосредованно участвуют в патогенезе НГЭ [2, 13]. Отклонения от физиологической секреции тиреоидных гормонов, являющихся модуляторами действия эстрогенов на клеточном уровне, могут способствовать прогрессированию нарушений гисто- и органогенеза гормоночувствительных структур и формированию НГЭ. Патология ЩЖ встречается у 6% женщин с НГЭ, однако в два раза чаще (12%) отмечается у больных с ретроцервикальным эндометриозом, а аутоиммунный тиреоидит сочетается с эндометриозом в 50% случаев, и это логично, так как оба имеют аутоиммунные корни [2, 11, 30]. Ряд исследователей относят НГЭ к аутоиммунным заболеваниям из-за присутствия аутоантител, ассоциации с другими аутоиммунными процессами и повторяющихся иммунологически опосредованных прерываний беременностей [18, 31]. Опыт многих авторов и врачей свидетельствует о том, что нередко пациентки с тиреоидной патологией обращаются за помощью к гинекологу, не подозревая о наличии у себя эндокринного заболевания [6].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что развитие и прогрессирование НГЭ происходят на фоне нарушенного иммунного равновесия, а именно активации В-лимфоцитарной системы при одновременном развитии Т-клеточного иммунодефицита [29, 31—34]. Иммунологическая теория возникновения НГЭ рассматривает образование очагов гетеротопий как результат воспалительного процесса, раздражения брюшины продуктами ретроградных менструаций, воздействия инфекций (особенно вирусных), применения кортикостероидов, иммунодепрессантов, ионизирующей радиации, влияния других факторов внешней среды, а также генетической обусловленности.

Большое значение в пато- и гистогенезе НГЭ имеют цитокины и факторы роста [29, 31, 32, 35]. Цитокины, представляющие собой пептиды-медиаторы, способствуют межклеточному взаимодействию и являются универсальными регуляторами процессов воспаления. Их биологический потенциал состоит в регуляции взаимодействия макрофагов с элементами тканей, в формировании очагов воспаления и иммуномодуляции. Выявлено, что на системном уровне при НГЭ наблюдается значительная продукция провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интер-

лейкина- $1\beta$  (ИЛ- $1\beta$ ) (они увеличиваются в 2—3 раза). Это свидетельствует о хроническом воспалительном процессе, при котором происходит сниженная выработка лептина, чем нейтрализуется действие ингибиторов ароматазы P450, обуславливая ее активацию, приводящую к патологическому увеличению синтеза эстрогенов [36, 37]. Аналогичные изменения лептина выявлены и на местном уровне: его количество в перитонеальной жидкости снижается более чем в 2 раза [36].

В результате изучения иммунных аспектов НГЭ Л.В. Адамян и В.И. Кулаков пришли к выводу, что в крови повышается абсолютное количество активированных Т-лимфоцитов, активированных Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>DR<sup>+</sup>), NK-клеток (CD-16), В-лимфоцитов, иммуноглобулинов классов G и M. При этом количество зрелых Т-лимфоцитов, неактивированных Т-хелперов и больших гранулярных клеток (CD56<sup>+</sup>) снижено [2]. В перитонеальной жидкости содержание всех субпопуляций иммунокомпетентных клеток снижено, а IgG — повышено [2, 38]. При малых формах НГЭ объем супрессорно-цитотоксической субпопуляции клеток снижается, вследствие чего увеличиваются иммунорегуляторный индекс CD-4/CD-8 и число Т-клеток. При III—IV стадиях НГЭ обнаружено увеличение количества В-клеток и NK-лимфоцитов, отвечающих за элиминацию попавших в брюшную полость клеток эндометрия, уменьшение относительного количества клеток фенотипов CD3<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> и клеток фенотипов CD4 и CD8, при этом индекс CD4/CD8 не меняется [2, 38]. В исследовании В.Н. Романова выявлена роль эндогенных протеаз и их ингибиторов в патогенезе НГЭ на системном и локальном уровнях [39].

Многими авторами показана важная роль перитонеальной жидкости в функционировании гетеротопического эндометрия. Одним из ее компонентов являются активированные макрофаги, которые продуцируют различные цитокины, участвующие в имплантации и росте эндометриальных клеток [2, 38—40]. Практически у всех больных с НГЭ происходит повышение количества перитонеальной жидкости вне зависимости от менструального цикла [2]. При НГЭ в ней обнаруживается изменение количества клеточного и биохимического состава, значительно возрастает концентрация таких цитокинов, как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8. Отмечена корреляция между уровнем ИЛ-1 и стадией распространения эндометриоза [9, 11, 13]. В исследовании Р.В. Павлова и соавт. выявлено, что уровень ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  возрастает как с распространением процесса, так и с увеличением пролиферативной активности гетеротопического эпителия [7]. В.А. Бурлев и соавт. изучали основной фактор роста фибробластов-2 (ФРФ-2), который является проангиогенным фактором роста, присутствующим в зуптопическом и эктопическом эндометрии и играющим исключительно важную роль для ангиогенеза в организме человека. В проведенном исследовании обнаружено увеличение содержания ФРФ-2 в сыворотке крови у больных со II—III стадиями НГЭ, в перитонеальной жидкости его количество не отличалось от нормы [41]. Согласно нескольким исследованиям зарубежных авторов, эти закономерности не подтверждаются [42].

Процессы ангиогенеза контролируются действием ряда активаторов и ингибиторов. К числу ведущих активаторов относят факторы роста, принадлежащие к семейству сосудисто-эндотелиальных факторов роста (СЭФР), пептидные по структуре и обладающие схожими характеристиками и сродством к общим рецепторам [20, 43—45]. Основными функциями СЭФР являются стимуляция пролиферации эндотелиальных клеток и регуляция проницаемости сосудов, а основным регулятором их выработки служит локальная гипоксия. Прогрессирование пролиферативных процессов и неоангиогенеза в микроочагах НГЭ приводит к образованию эндометриоидной кисты [3, 46, 47].

Определенную роль в развитии НГЭ отводят избыточному образованию свободных радикалов. Установлено, что результатом клеточного ответа на окислительный стресс могут являться молекулярные и генетические нарушения, лежащие в основе НГЭ [48, 49]. Металлопротеины регулируют образование свободных радикалов и считаются важными членами антиоксидантной защиты. К ним относятся белки семейства трансферринов — трансферрин (ТФ), церулоплазмин (ЦП), лактоферрин, которые связывают ионы металлов переменной валентности, препятствуют их вовлечению в реакции Фентона [12, 50, 51]. Л.В. Адамян и соавт. выявили повышение концентрации активных центров ЦП и снижение концентрации активных центров ТФ в плазме крови. Соотношение ЦП/ТФ и форму сигнала ТФ можно рассматривать как показатели антиоксидантного статуса, и их изменения свидетельствуют о нарушении баланса в антиоксидантной системе [48]. В ряде исследований последних лет указывается на генетические дефекты белковой части ТФ как на одну из возможных причин возникновения и развития эндометриоза [2, 3, 8, 12]. Такие дефекты, несомненно, влекут за собой нарушения связывания и передачи в пул ионов железа и цепь вызванных этим обстоятельством биохимических реакций (образование перекисей липидов, нарушение целостности мембран, образование пероксинитританионов). Подобные обстоятельства характеризуют эндометриоз как системное поражение [8, 51].

Значительное число работ посвящено определению уровня антиэндометриальных антител в крови. Установлено, что у больных с НГЭ в крови повышен уровень антител к тека-клеткам и клеткам гранулезы яичников, их удается определить у 83% больных [13]. IgG- и IgA-антитела к яичниковой и эндометриальной тканям выявлены в сыворотке крови, в секретах влагалища и шейки матки [2, 25].

Важная роль в развитии НГЭ отводится процессам апоптоза. Подавление апоптоза приводит к выживанию активных, биологически нецелесообразных клеток эндометрия, которые в норме должны были бы самоликвидироваться в процессе менструального цикла. Регуляторами апоптоза, действующими на уровне целостного организма, являются гормоны. В позднюю фазу стадии пролиферации экспрессия ингибитора апоптоза протеина BCL-2 (протоонкоген, кодирует цитоплазматический и мембранный белок клеток, ин-

гибирующих апоптоз) максимально снижается, что усиливает апоптотическую самоликвидацию эндометриальных клеток, зараженных вирусом и биологически нецелесообразных, в том числе с высоким пролиферативным потенциалом. В данном случае апоптоз имеет защитный характер. Повышение экспрессии BCL-2 и прекращение апоптоза являются важным механизмом, лежащим в основе патогенеза эндометриоидных гетеротопий [43, 52].

Значительную роль в процессе имплантации эндометриальных клеток играют матричные металлопротеиназы (MMP-1, -3, -7, -9), экспрессируемые стромальными клетками очагов эндометриоза [53, 54].

Определенная роль в развитии эндометриоза отводится и содержанию в лимфоцитах крови фосфоинозитидов. Отмечено, что их количество может отражать специфику изменений обменных процессов, происходящих в организме, так как доказано участие инозитсодержащих липидов в переходе клеток к неконтролируемому росту и трансформации [47]. Выявлено достоверное снижение количества основного фосфоинозитида и его фосфорилированной в позиции D-3 инозитольного кольца формы у пациенток с эндометриозом [47].

Таким образом, наружный генитальный эндометриоз, заболевание с окончательно не выясненной этиологией, характеризуется как хронический многофакторный прогрессирующий рецидивирующий процесс с признаками автономного роста гетеротопий и нарушением биологической активности клеток эктопического эндометрия, при котором встречаются генетические, иммунные, ангиогенные, аутоиммунные, ферментные и эндокринные нарушения.

## Литература

1. Рухляда Н.Н. Диагностика и лечение манифестного аденомиоза. СПб: Элби-СПб; 2004; 245 с.
2. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. Медицина; 2006; 411 с.
3. Ищенко А.И. Патогенез, клиника, диагностика и оперативное лечение распространенных форм генитального эндометриоза. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М; 1993.
4. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: диагностика и лечение. М: ГЭОТАР-МЕД; 2002; 104 с.
5. Махмудова Г.М., Попов А.В. Роль некоторых факторов перитонеальной жидкости в патогенезе эндометриоза. Рос вестн акуш гинек 2004; 2: 27—30.
6. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. Вопр гинек, акуш и перинат 2003; 2: 68—75.
7. Павлов Р.В., Аксененко В.А., Сельков С.А. и др. Особенности клеточного состава перитонеальной жидкости и обмена цитокинов у женщин с наружным генитальным эндометриозом. Акуш и гинек 2009; 1: 36—40.
8. Адамян Л.В., Гаспарян С.А., Сереженков В.А. и др. Нарушение связывания железа при эндометриозе. Акуш и гинекол 2003; 6: 24—27.

9. Бурлев В.А. Проллиферативная ангиогенная активность эутопического и эктопического эндометрия у больных с перитонеальной формой эндометриоза. Пробл репрод 2006; 1: 78—87.
10. Радзинский В.Е., Гус А.И., Семятов С.М. Эндометриоз. М: РУДН; 2002.
11. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриозная болезнь. СПб; 2002; 452 с.
12. Адамян Л.В., Спицин В.А., Андреева Е.Н. Генетические аспекты гинекологических заболеваний. М: Медицина; 1998; 120 с.
13. Пашков В.М., Лебедев В.А. Современные представления об этиологии и патогенезе генитального эндометриоза. Вопр гинек, акуш и перинат 2007; 3: 52—61.
14. Гаврилова Т.Ю., Адамян Л.В. Состояние локального и системного ангиогенеза у больных с эндометриозом. В кн.: Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. М; 2006; с. 102—103.
15. Ando T., Davies T.F. Postpartum autoimmune thyroid disease: the potential role of fetal microchimerism. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2965—2971.
16. Адамян Л.В., Бугрова Е.Н., Микоян В.Д. Нарушение электронно-транспортной цепи как проявление оксидативного стресса при эндометриозе. Пробл репрод 2007; 5: 103—107.
17. Guo S.-W. The association of endometriosis risk and genetic polymorphism involving dioxin detoxification enzymes: a systematic review. Eur J Obstet Reprod Biol 2006; 124(2): 134—143.
18. Di Blasio A.M., Francesco S.Di, Abbiati A. et al. Genetics of endometriosis. Minerva Ginecol 2005; 57(3): 225—236.
19. Кира Е.Ф., Ермолинский И.И., Мелько А.И. Эндометриозная болезнь. Современные принципы лечения. Гинекология 2004; 6(5): 11—20.
20. Шорохова М.А., Бурлев В.А., Самойлова Т.Е. Патогенетическое обоснование современных принципов лечения больных с эндометриозом: за и против. Рос вестн акуш гинек 2008; 8(4): 23—30.
21. Bourlev V., Volkov N., Pavlovitch S. 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.
22. Ebert A.D., Bartley J., David M. Aromatase inhibitors and cyclooxygenase (COX-2) — inhibitors in endometriosis: new questions — old answers? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 122(1): 144—150.
23. Бердашкевич И.В., Корнеева И.Е., Фадеев В.В. и др. Нарушение функции щитовидной железы и репродуктивное здоровье женщин. Пробл репродукции 2008; 5: 24—34.
24. Фадеев В.В. Йоддефицитные и аутоиммунные заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита (эпидемиология, диагностика, лечение). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2004.
25. Luborsky J. Ovarian autoimmune disease and ovarian autoantibodies. J Women s Health Gend Based Med 2002; 11(7): 585—599.
26. Negro R., Formoso G., Coppola L. Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: the role of autoimmunity and thyroid function. J Endocrinol Invest 2007; 30(1): 3—8.
27. Никонова С.И. Особенности гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного периода с аутоиммунным тиреоидитом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2003.
28. Перминова С.Г. Гипотиреоз и нарушение репродуктивной функции женщины. Гинекология 2006; 6(1): 20—31.
29. Kayisli U.A., Mahutte N.G., Arici A. Uterine chemocines in reproductive physiology and pathology. Am J Reprod Immunol 2002; 47(4): 213—221.
30. Савченко А.А., Кадричева С.Г., Догадин С.А. и др. Информативность показателей активности ферментов лимфоцитов у больных аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. Пробл эндокрин 2003; 49(3): 18—22.
31. Dmowski W.P., Braun D.P., Immunology of endometriosis. Res Clin Obstet Gynaecol 2004; 18(2): 245—263.
32. Линде В.А., Татарова Н.А., Гришанин О.И. Иммунологические аспекты эндометриозов. Пробл репрод 2008; 14(4): 74—77.
33. Kammer-Bartosinska A., Szylo K., Tchorzewski H. Innate immunity participation in the pathogenesis of endometriosis. Gynecol Pol 2003; 74(9): 959—967.
34. Song M., Karabina S.A., Kartaradze N. Presence of endometrial epithelial cells in the peritoneal cavity and the mesothelial inflammatory response. Fertil Steril 2003; 79(1): 789—794.
35. Kim K.H., Kwak J.Y., Shin B.S. Nitric oxide inhibition of the proliferation of ovarian endometriotic stromal cells in vitro. Reprod Med 2005; 50(9): 707—714.
36. Ермолова Е.В. Значение нарушений процессов клеточной регуляции в развитии наружного генитального эндометриоза. Рос вестн акуш гинек 2008; 8(3): 33—36.
37. Wu M.Y., Ho H.N. The role of cytokines in endometriosis. Am J Reprod Immunol 2003; 49(5): 285—297.
38. Lebovic D.I., Muller MD, Taylor R.N. Immunobiology of endometriosis. Fertil Steril 2001; 75(1): 1—10.
39. Романов В.Н. Роль эндогенных протеаз в патогенезе наружного эндометриоза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново; 2004.
40. Брагин Б.И. Особенности внутриклеточного синтеза цитокинов и активации Т-хелперов на системном и локальном уровне у женщин репродуктивного возраста при различных формах генитального эндометриоза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново; 2002.
41. Бурлев В.А., Jarsson A., Olovsson M. Фактор роста фибробластов-2 в диагностике перитонеальной формы эндометриоза. Акуш и гинекол 2007; 3: 50—54.
42. Gagne D., Page M., Robitaille G. Hum Reprod 2003; 18: 1674—1680.
43. Дубинская Е.Д. Оптимизация тактики ведения больных с перитонеальным эндометриозом и бесплодием с учетом ангиогенных факторов роста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2006.
44. Ермолова Е.В. Патогенетическая роль эндотелиальных факторов и половых гормонов в формировании

- наружного генитального эндометриоза. Рос вестн акуш гинек 2008; 8(3): 29—32.
45. *Girling J.E., Rogers P.A.* Recent advances in endometrial angiogenesis research. *Angiogenesis* 2005; 8(2): 89—99.
46. *Сидорова И.С., Коган Е.А., Унанян Е.А.* Клинико-морфологические особенности эндометриоза яичников. *Акуш и гинек* 2005; 6: 43—46.
47. *Слюсарь Н.Н.* Роль фосфоинозитидов и их метаболитов в онкогенезе. Дис. ... докт. мед. наук. СПб; 1993.
48. *Адамян Л.В., Бугрова Е.Н., Сонова М.В. и др.* Окислительный стресс и генитальный эндометриоз. *Пробл репрод* 2008; 14(4): 6—9.
49. *Van Langendonck A., Casanas-Roux F., Donnes J.* Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertil steril* 2002; 77(7): 861—870.
50. *Адамян Л.В., Бугрова Е.Н., Сереженков В.А. и др.* Нарушение транспорта железа и его роль в формировании окислительного стресса при наружном генитальном эндометриозе. *Пробл репрод* 2009; 15(3): 74—78.
51. *Jackson L.W., Schisterman E.F., Dey-Rao.* Oxidative stress and endometriosis. *Human Reprod* 2005; 20(7): 2014—2020.
52. *Ищенко А.И., Кудрина Е.А., Станович И.В.* Современные проблемы наружного генитального эндометриоза. *Акуш и гинек* 2007; 5: 67—73.
53. *Bruner-Tran K.L., Zhang Z., Eiseuberg E.* Down-regulation of endometrial matrix metalloproteinase-3 and 7 expression in vitro and therapeutic regression of experimental endometriosis in vivo by a novel nonsteroidal progesterone receptor agonist. *Tanaproget. J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(4): 1554—1560.
54. *Hudelist G., Keckstein J., Czerwenka K.* Estrogen receptor beta and matrix metalloproteinase 1 are coexpressed in uterine endometrium and endometriotic lesions of patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 84(2): 1249—1256.