

УДК 618.1

*Е.В. Кудрявцева¹, Т.А. Обоскалова¹, А.В. Воронцова¹, А.В. Чижова²***ЭНДОМЕТРИОЗ: ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА**¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»,

Екатеринбург, Российская Федерация;

²ГАУЗ СО «ГКБ №14», Екатеринбург, Российская Федерация

Резюме. Эндометриоз является одним из самых частых гинекологических заболеваний. Но несмотря на то, что данная патология изучается в течение многих лет, консенсус относительно этиопатогенеза данного заболевания до сих пор не достигнут. В данном литературном обзоре рассмотрено несколько наиболее значительных теорий, касающихся происхождения такого загадочного заболевания, как эндометриоз. Большинство полученных данных свидетельствуют о том, что эндометриоз — это мультифакторная патология, с участием множества генетических и средовых влияний. При этом вероятно, что одной этиопатогенетической модели эндометриоза, даже включающей в себя множество генетических и эпигенетических параметров, недостаточно для понимания его сути, поскольку эндометриоз — это гетерогенное заболевание, имеющее существенные различия форм и клинических проявлений, а также исходных фоновых процессов, на которых оно развивается.

Ключевые слова: эндометриоз, генетический полиморфизм, цитокины, мезенхимальные стволовые клетки, ретроградная менструация

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Кудрявцева Елена Владимировна

elenavladporova@yandex.ru

Дата поступления 02.09.2021 г.

Образец цитирования:

Кудрявцева Е.В., Обоскалова Т.А., Воронцова А.В., Чижова А.В. Эндометриоз: вопросы патогенеза. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2021, Том 18, №3, с. 239–252, DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-3-239-252

Введение

Эндометриоз, согласно Российским клиническим рекомендациям (2020), — это «патологический процесс, при котором определяется наличие ткани по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию вне полости матки» [1]. Эндометриоз является одним из самых частых гинекологических заболеваний, встречающимся у 2–22% женщин репродуктивного возраста [2], которое в ряде случаев приводит к существенному нарушению психологического благополучия и репродуктивной функции. Но, несмотря на то, что данная патология изучается в течение многих лет, консенсус относительно этиопатогенеза данного заболевания до сих пор не достигнут [1–3]. Некоторые авторы называют эндометриоз «болезнью теорий», принимая во внимание многочисленные прошлые и современные этиопатогенетические гипотезы, выдвинутые в течение длительного периода попыток объяснить его природу [4]. При этом данный вопрос является крайне важным, поскольку понимание этиологии и патогенеза необходимо для разработки эффективных методов профилактики и лечения. Специалисты вынуждены признать, что в настоящее время, несмотря на успехи современной медицины, лечение эндометриоза в ряде случаев остается неэффективным, а частота рецидивов достаточно высокой. Одной из причин этого является отсутствие этиотропной терапии, для разработки которой требуется знание фундаментальных причин и механизмов развития заболевания.

В данном обзоре современной научной литературы рассмотрены различные теории, касающиеся возникновения эндометриоза и его патогенеза.

Нами был проведен поиск научных источников в базе pubmed с использованием ключевых слов “endometriosis” + “etiopathogenesis”. Первоначально был найден 71 источник, из которых было отобрано 29 наиболее релевантных. Далее был проведен дополнительный поиск по ключевым словам “endometriosis + genetics”, “endometriosis + oxidative stress”, “endometriosis + immune system” — в результате чего было включено еще 14 источников. Мы сочли необходимым при проведении литературного обзора ознакомиться и с отечественными исследованиями, для чего на сайте elibrary.ru также был проведен поиск журнальных статей (из рецензируемых журналов, включенных в перечень ВАК) по ключевым словам «эндометриоз + патогенез». Предпочтение было отдано источникам за последние 5-10 лет, работы старше 10 лет включались в обзор только в том случае, если это требовалось для иллюстрации эволюции взглядов на проблему эндометриоза, либо если эти публикации содержали важные фундаментальные сведения. Работы, не имеющие полного текста публикации в открытом доступе, в обзор не включались.

Теория ретроградной менструации

Теория ретроградной менструации, выдвинутая Sampson еще в 1921 г. была одной из первых теорий, с помощью которой исследователи пытались объяснить развитие эндометриоза [1, 2, 5]. После попадания в брюшную полость клетки эндометрия могут также распространяться по лимфатической и/или сосудистой системе, что приводит к образованию очагов эндометрия в более отдаленных местах [6]. Однако ретроградная менструация в той или иной степени наблюдается практически у всех женщин, жизнеспособные клетки эндометрия могут быть обнаружены в брюшной полости примерно у 76–90% женщин, но только у некоторых из них развивается эндометриоз [4, 7–9], следовательно, факт обратного заброса менструальной крови сам по себе, вероятно, не приводит к развитию обсуждаемого патологического состояния. Требуется какие-то дополнительные триггерные факторы, например дефект механизма удаления менструальной крови из брюшной полости, нарушение элиминации эндометриоидных клеток НК-клетками и их повышенная устойчивость к апоптозу или aberrантная экспрессия некоторых молекул в эндометрии (эутопическом или эктопическом) [2, 7, 10]. Показано, что при эндометриозе увеличивается количество перитонеальной жидкости, содержащей высокие концентрации макрофагов и моноцитов, которые секретируют множество молекул, способствующих адгезии и жизнеспособности эндометриального имплантата [7]. Исследование Castro et al. [7] показало, что при эндометриозе перитонеальная жидкость индуцирует экспрессию P450 в клетках эндометрия, что может способствовать выживанию, поддержанию и росту эндометриальных имплантатов. При этом авторы признают, что неясно, является ли измененный состав перитонеальной жидкости причиной или следствием эндометриоза.

Помимо теории ретроградной менструации через маточные трубы, которая не может объяснить, например, эндометриоз вне малого таза, Sampson была выдвинута также теория так называемого «эмболического» или «метастатического» эндометриоза, суть которой заключается в том, что эндометриоидные клетки распространяются за пределы малого таза через маточные вены, в которые происходит попадание эндометриоидных эмболов [10].

Однако только данная теория не может объяснить развитие эндометриоза у женщин без матки, у женщин в постменопаузе (в отсутствие повышенного количества эстрогенов сыворотке крови) или у мужчин [11].

Метапластическая теория

Согласно прежним теориям, эндометриоз может быть результатом развития *in situ* из зародышевого эпителия яичников, из эмбриональных мезонефрических элементов (Вольфова протока) или из остатков Мюллеровых протоков [4]. Эта гипотеза может, например, объяснить наличие эндометриоза у некоторых женщин с синдромом Рокитанского-Костнера-Хаузера-Майера и у подростков до менархе [12]. Другие гипотезы — это гипотезы метапластических процессов, таких как целомическая метаплазия, или метаплазия ткани брюшины или яичника, или метаплазия брюшины, инициированная воспалением или гормональной стимуляцией. Эта гипотеза тоже может объяснить наличие эндометриоза у пациенток без менструаций и даже при отсутствии эндометрия и наличие эндометриоза вне таза [12]. Также, предполагалась возможность развития метаплазии путем дифференцировки мезенхимальных клеток, активируемых веществами, выделяемыми дегенерирующим эндометрием, элиминированным

в брюшную полость [4] — то есть, опять возвращаемся к теории Sampson [10].

Недавно было высказано предположение, что эндометриоз развивается из стволовых клеток, полученных из костного мозга, что объясняет внебрюшинные поражения эндометриоза [6].

В работе Zucherato [5] показано, что при эндометриозе в эндометрии и менструальной крови выявлены мезенхимальные стволовые клетки (МСК), потенциал которых в развитии эндометриозных эктопических очагов зависит от экспрессии в этих клетках ряда генов. МСК — клоногенные, самообновляющиеся, мультипотентные клетки — могут дифференцироваться в различные линии, в том числе они являются предшественниками стромальных клеток эндометрия [6]. МСК могут мигрировать в разные ткани из костного мозга [6, 13]. Это может объяснять появление очагов эндометриоза в отдаленных местах, таких как кожа, легкие и мозг, а также случаи эндометриоза у мужчин, которые уж точно не связаны с ретроградной менструацией [6].

Эндокринные изменения при эндометриозе

На сегодняшний день общепризнанным является тот факт, что эндометриоз — это эстроген-зависимая патология [1, 7]. Стероидные гормоны и их несбалансированная активность играют важную роль в его развитии [4]. Активирующее действие эстрогена на эндометриозные клетки может вызывать антиапоптотический статус этих клеток [6]. В пользу значимой роли эстрогенов в развитии эндометриоза свидетельствует, например, тот факт, что симптомы эндометриоза, как правило, исчезают в период менопаузы [6, 14].

При эндометриозе меняется соотношение эстрогеновых рецепторов ER- β и ER- α . Сверхэкспрессия ER- β подавляет экспрессию ER- α , что приводит к подавлению апоптоза [4]. Вследствие нарушения соотношения ER- β /ER- α , снижается экспрессия рецепторов к прогестерону. Измененная реакция на прогестерон является также движущим фактором для выработки цитокинов [4].

Важную роль играет фермент цитохром P450 (также известный, как эстрогенсинтаза), ответственный за конверсию андрогенов в эстрогены [7]. Индуктором цитохрома P450 является простагландин E2 (ПГЕ2) [7]. В ряде исследований был продемонстрирован повышенный уровень P450 в эндометриозном и эктопическом эндометрии у женщин с эндометриозом, следствием которого была локальная гиперэстрогения, которая может способствовать росту эндометриозных имплантатов [7, 14].

Различные гормоны, включая эстрадиол и прогестерон, могут действовать как модуляторы клеточной экспрессии ионных каналов [3]. Ионные каналы представляют собой гетерогенную группу трансмембранных белков, которые позволяют ионам проходить через мембраны клеток или органелл [3]. Когда ионы проходят через эти каналы, наблюдаются изменения мембранного потенциала, внутриклеточного pH, путей вторичных мессенджеров и внутриклеточных градиентов. Эти характеристики делают ионные каналы критически важными для поддержания физиологического гомеостаза, нейрональной передачи сигнала, а также сокращения миофибрилл, регуляции внеклеточного и внутриклеточного объема, кислотно-щелочного баланса, активации или ингибирования эпителиальной секреции [3]. Ионные каналы также играют важную роль в балансировании клеточной пролиферации, апоптоза и миграции. Поэтому логично предположить, что ионные каналы могут иметь значение в миграции и инвазии эктопических клеток эндометрия [3]. В этом аспекте изучались различные семейства ионных каналов потенциально связаны с этиопатогенезом эндометриоза. В развитии эндометриоза предполагается потенциальная роль ионных каналов, таких как регуляторы трансмембранной проводимости, аквапорины и хлоридные каналы. Эти семьи белков способны активировать несколько путей и способствовать возможности клеток эндометрия размножаться, мигрировать и имплантироваться за пределы матки [3].

Эндокринная система тесно взаимосвязана с иммунной системой [15], следовательно, изменение уровня рецепции гормонов может приводить и к ряду иммунологических модификаций, о которых речь пойдет ниже.

Роль иммунной системы в патогенезе эндометриоза

Ряд авторов связывает эндометриоз со снижением цитотоксической активности иммунной системы и модуляцией иммунного ответа [15–18]. Иммунная система отвечает за устранение клеток, расположенных в эктопических участках, и неспособность этого удаления при эндометриозе связана либо с сопротивлением эндометриозных клеток устранению иммунными клетками, либо с дефицитом

иммунного ответа [6].

Развитие эндометриоза связано с активацией Т-хелперов 2 типа (Th-2) [16, 19], при этом снижается активность цитотоксических Т-клеток и NK-клеток [17, 20].

Сторонники аутоиммунной теории природы эндометриоза утверждают, что прогрессирование заболевания ускоряется иммунологической дисрегуляцией или иммунотолерантностью [14].

В сыворотке крови и перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом повышен уровень провоспалительного цитокина интерлейкина 6 (ИЛ-6), а соотношение ИЛ-2/ИЛ-6, напротив, снижено [21]. При запущенных стадиях эндометриоза определяется повышенный уровень ИЛ-8 [22].

Активация мононуклеарных фагоцитов при эндометриозе может быть вызвана рядом факторов, включая поврежденные эритроциты и апоптозные клетки эндометрия. Сообщалось о положительной корреляции между концентрациями фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в перитонеальной жидкости и эндометриозом [20, 23]. Цитокины, выделяемые макрофагами, влияют на окислительно-восстановительный статус эктопического эндометрия у пациенток с эндометриозом [23]. Уровни супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и уровни перекисного окисления липидов измеряли в эктопической ткани эндометрия, полученной из эндометриом яичников. Было обнаружено, что активность супероксиддисмутазы значительно выше в эктопическом эндометрии, чем в эутопическом эндометрии, и наблюдалась положительная корреляция между уровнями малонового диальдегида и уровнями 17-бета-эстрадиола в плазме. Было показано, что ТНФ- α вызывает повышенную регуляцию экспрессии супероксиддисмутазы марганца (MnSOD) в эндометрии *in vitro* [23].

Несмотря на доказательства связи между эндометриозом и воспалением, остаются неясными причинно-следственные ассоциации: способствует ли воспалительный процесс развитию очагов эндометриоза или очаги эндометриоза вызывают воспалительный процесс [6].

Понимая, что иммунная система едина во всем организме, некоторые исследователи утверждают, что, в связи с этим эндометриоз может быть ассоциирован с различными другими заболеваниями, в патогенезе которых также имеет значение аберрантный иммунный ответ. Например, в работе Thomas et al. показано, что наличие эндометриоза коррелирует с тяжелыми заболеваниями пародонта [18]. Под «заболеваниями пародонта» подразумевается хроническое воспалительное состояние, при котором повышается продукция нейтрофилов. Авторы полагают, что нарушение иммунной функции, окислительный стресс и продукция активных форм кислорода, имеющие место при пародонтозе, могут способствовать прогрессированию эндометриоза [18].

Окислительный стресс

В настоящее время широко признано, что окислительный стресс (ОС), определяемый, как дисбаланс между активными формами кислорода (АФК) и антиоксидантами, может быть вовлечен в патофизиологию эндометриоза, вызывая общую воспалительную реакцию в брюшной полости [23]. У женщин с эндометриозом было продемонстрировано увеличение титров аутоантител в перитонеальной жидкости, вызванное ОС [23, 24].

ОС стимулирует развитие клеточного цикла и усиливает клеточную трансформацию, в том числе посредством эпигенетических модификаций. Кроме того, он ответственен за местное разрушение мезотелия брюшины, что вызывает спаечный процесс [24].

Генетическая предрасположенность

Процессы, описанные выше, и, возможно, имеющие отношение к эндометриозу, являются генетически детерминированными. В связи с этим на сегодняшний день эндометриоз считают заболеванием с генетической предрасположенностью и полигенным наследованием [25]. При использовании близнецового метода установлено, что наследуемость заболевания оценивается примерно в 50% [26]. Тяжелая форма эндометриоза более вероятна у родственников больных [14, 25]. Логично, что большое количество исследователей посвятили свои изыскания роли генетической предрасположенности в развитии эндометриоза. Уже описано около 100 генов, ассоциированных с эндометриозом, среди которых гены половых гормонов и их рецепторов, гены цитокинов, гены иммунного ответа и ряд других [27], и это число постоянно пополняется.

В работе Milewski et al. выявлено, что эндометриоз связан с функциональным полиморфизмом в промоторе гена HMOX1. Ген HMOX1 кодирует фермент стресс-индуцируемую гемоксигеназу 1 (СИГ-

1), ключевой фермент метаболизма гема и железа [2]. При наличии полиморфизма в гене HMOX1 активность фермента возрастает. Специфическая роль данного фермента в патогенезе эндометриоза не установлена. Предполагается, что СИГ-1 обладает цитопротекторным эффектом и повышает устойчивость эктопических эндометриозидных клеток к апоптозу [2]. Другие исследования выявили связь с эндометриозом полиморфных вариантов генов CYP2C19 (ген цитохрома P450) [28] и INHBA (ген субъединицы ингибина β -A) [25]. Поскольку в патогенезе эндометриоза могут играть роль экзогенные поллютанты, изучалась и взаимосвязь эндометриоза с генами системы детоксикации, в ряде исследований получена статистически значимая взаимосвязь с полиморфизмами генов системы детоксикации, например, с генами глутатион-S-трансфераз (GSTM1, GSTT1) [29]. Тем не менее, стоит признать, что все изучаемые полиморфные варианты показали низкую пенетрантность в отношении эндометриоза, прочная связь ни для одного из них установлена не была [25].

В последнее десятилетие появилась возможность не только для изучения отдельных генетических полиморфизмов, но и для проведения полногеномных исследований [25, 30-32]. Если при изучении отдельных однонуклеотидных полиморфизмов исследователи выбирают для изучения определенные гены, основываясь на существующих представлениях о патогенезе заболевания, то при полногеномных исследованиях может быть установлено значение каких-то генов, роль которых при определенной патологии изначально даже не предполагалась, то есть при таком подходе могут быть получены принципиально новые сведения о механизмах развития заболевания [31, 33]. В систематическом обзоре, проведенном в 2020 году, в нескольких исследованиях был показан ряд генов, которые демонстрировали себя как значимые при эндометриозе [30]. Среди них чаще всего упоминались гены WNT4, GREB1, FN1, IL1A и VEZT [30]. Семейство генов WNT кодирует секретируемые сигнальные белки, влияющие на процессы пролиферации и онкогенеза [25, 34]. GREB1 является геном, регулирующим эстрогеновые рецепторы и патогенетически связанным с эстроген-зависимой регуляцией клеток [25, 30, 35]. FN1 кодирует гликопротеин фибронектин 1, участвующий в процессах миграции и адгезии клеток, полиморфизмы данного гена были описаны и в других исследованиях как варианты, ассоциированные с эндометриозом яичников и с эндометриозом III-IV стадии [30, 32, 35, 36]. Ген IL1A кодирует цитокин интерлейкин 1 α (ИЛ-1 α), участвующий в регуляции провоспалительного ответа, и его ассоциация с эндометриозом заслуживает внимания, поскольку была подтверждена одной из первых на независимой популяции [37]. Ген VEZT кодирует трансмембранный протеин везатин, имеющий критическое значение для образования межклеточных контактов [30, 32, 38], наиболее убедительные данные получены касательно его взаимосвязи с эндометриозом яичников [32]. При этом, несмотря на то, что вышеперечисленные гены в нескольких исследованиях были упомянуты как значимые, имеется также ряд публикаций, которые их значение при эндометриозе не подтвердили [30], следовательно данный вопрос требует дальнейшего изучения. Анализ последних публикаций по генетике эндометриоза показал несоответствие результатов, полученных в разных популяциях [39]. Большинство авторов признает, что на сегодняшней стадии научных исследований результаты, полученные при полногеномных исследованиях, непригодны для прогнозирования эндометриоза [32]. Кроме того, существенным недостатком полногеномных исследований является то, что они являются дорогостоящими и трудоемкими, следовательно, малоприменимы в рутинной клинической практике.

Эпигенетические модификации

Возможно, способность эндометриальных клеток к эктопической имплантации приобретает в результате ряда эпигенетических модификаций [6, 8, 26, 40]. Эпителиально-мезенхимальный переход, являющийся предпосылкой для образования эндометриозидных гетеротопий, может регулироваться циркулирующими РНК (circRNA), чему также посвящен ряд публикаций [41, 42]. Циркулирующие РНК принадлежат к семейству некодирующих РНК, которые регулируют транскрипционную и посттранскрипционную экспрессию генов [41, 42]. В работе Xu X., Jia S. et al. (2018) были выявлены различия для 88 circRNA в эндометрии пациенток с эндометриозом — у 11 была избыточная регуляция, у 77, напротив, сниженная, причем среди них были определены те circRNA, измененная регуляция которых встречается только при эндометриозе и не описана при других заболеваниях [8, 40]. Shen et al. (2018) идентифицировали 262 circRNA с повышенной и 291 пониженной регуляцией, связывающиеся с 1225 микро-РНК (mi-RNK) [42]. При анализе научной литературы мы обратили внимание на тот факт, что многие авторы подтверждают возможную роль circRNA и mi-RNK при эн-

дометриозе, однако конкретные циркулирующие и микро РНК, являющиеся маркерами эндометриоза, во всех исследованиях предлагаются разные.

Экзогенные модифицируемые факторы риска

Индустриализация, урбанизация и, как следствие, увеличение загрязнения внешней среды вызывают повышенное воздействие экзогенных токсикантов, например, тяжелых металлов на организм. Тяжелые металлы, которые обладают эстрогенным действием в организме человека, называются металлоэстрогенами [43]. Металлоэстрогены повышают риск эстроген-зависимых заболеваний, к которым на сегодняшний день относят и эндометриоз. Ионы тяжелых металлов связывают и активируют клеточные эстрогеновые рецепторы, имитируя действие физиологических эстрогенов. Эстрогенными свойствами обладают многие металлы, например, сурьма, алюминий, медь, барий, ртуть, никель, селенит, кадмий, хром, кобальт, медь, свинец, олово [43].

Появляется все больше доказательств того, что механизмы, вовлеченные в этиопатогенез эндометриоза, могут включать нарушения регуляции местного ОС и детоксикации [2].

В патогенезе эндометриоза могут играть роль такие химические соединения, как полихлорированные дифенилы (ПХД) [44, 45]. Данные соединения широко используются в промышленности, например, в качестве изоляторов в электротехнике, гидравлических жидкостей и противопожарных веществ, при этом они являются стойкими органическими загрязнителями.

Другие химические элементы, способные нарушать эндокринную функцию, имитируя эффекты эндогенных гормонов либо блокируя их рецепторы, это диоксины, полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), фталаты, бисфенол А, пестициды, алкилфенолы [14].

Микроэлементный дефицит

Возможно, в патогенезе развития эндометриоза, определенную роль играет недостаток ряда микроэлементов. В работе Messalli et al. (2014) [46] показано, что уровень цинка в сыворотке крови женщин, у которых диагностирован эндометриоз, снижен. Известно, что цинк играет роль во многих биологических процессах, среди которых иммунные реакции, воспаление и регуляция роста клеток, которые, предположительно, играют значительную роль при эндометриозе [46, 47].

В корейском исследовании (2021 г.) было показано, что у пациенток с эндометриозом снижено потребление кальция с пищей [48]. Потребление с пищей витамина D, магния и цинка также было относительно ниже у пациенток с эндометриозом в сравнении с контрольной группой, однако различия не достигли порога статистической значимости [48].

Взаимосвязь между эндометриозом, кишечным микробиомом, метаболомом и эстроболомом

В 2021 году была опубликована работа I. Jiang et al., посвященная взаимосвязи эндометриоза с микробиотой кишечника и матки [49]. Авторы утверждают, что состав бактериальной флоры как матки, так и кишечника играет важную роль в патогенезе обсуждаемого заболевания. Выявлено, что при эндометриозе уменьшается содержание в микробиоте лактобактерий. Предполагается, что дисбаланс микробиоты кишечника и матки приводит к нарушению иммунной функции и активации провоспалительных цитокинов. Подобные работы дают основания для внедрения в схему лечения эндометриоза антибактериальной терапии, а также пре- и пробиотиков [49]. Однако на сегодняшний день остается неясным, являются ли изменения микробиоты триггером иммунологических модификаций при эндометриозе, либо их последствием.

Метаболом — содержание всех метаболитов (включая и нейроактивные метаболиты) в данной среде, в данном случае в кишечнике — принимает активное участие в регуляции метаболизма эстрогенов, в том числе, оказывая влияние на синтез гонадотропных гормонов и, соответственно, эстрогенов в яичниках [49]. Кроме того, метаболизм эстрогенов, а именно 3 фаза детоксикации, регулируется эстроболомом — набором генов в микробиоме кишечника, участвующих в метаболизме эстрогенов. Повышенная активность эстроболома регулирует и избыточное количество эстрогенов, которое не выводится из организма, а реабсорбируется обратно в организм женщины, создавая эстрогендоминирование [49]. Тем не менее, отсутствуют полноценные исследования, доказывающие, что дисбактериоз кишечника вызывает эндометриоз или наоборот. Но очевидно, что выяснение этих взаимосвязей является перспективным для диагностического поиска и выбора и терапевтических методов.

Заключение

Большинство полученных данных свидетельствуют о том, что эндометриоз — это мультифакторная патология с участием множества генетических и средовых воздействий [2, 37]. Схема, объединяющая различные гипотезы, представлена на рисунке 1.

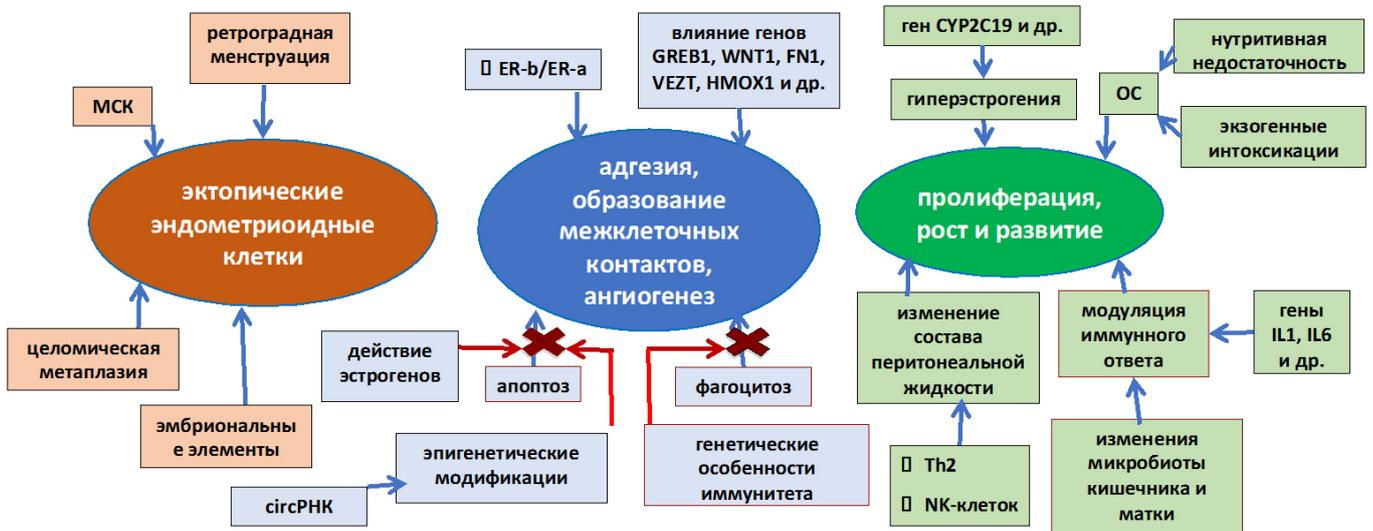


Рисунок 1. Патогенез эндометриоза

Данные, свидетельствующие о генетической предрасположенности к эндометриозу, достаточно убедительны, однако даже у монозиготных близнецов с идентичным генотипом при наличии у одной из сестер эндометриоза, вероятность наличия аналогичного заболевания у другой составляет около 50% [26]. Создается впечатление, что для развития данного заболевания требуется достаточно много условий, в том числе и ряд особенностей генома (причем, очевидно, что за развитие эндометриоза ответственен не один ген, а множество генов-кандидатов из различных генных сетей, полиморфные варианты каждого из которых по отдельности не приводят к патологии). При этом остается загадкой, почему у этой патологии такая высокая частота. Мы полагаем, что во многом именно современное состояние окружающей среды в широком смысле данного слова способствует проявлению неблагоприятной генетической предрасположенности, однако подтвердить данное предположение невозможно, поскольку эпидемиологические исследования, анализирующие частоту эндометриоза в разные годы, не проводились, а само заболевание было описано лишь в конце XIX века (до этого имелись лишь единичные разрозненные сообщения о заболевании, симптомы которого напоминали эндометриоз) [4, 9, 14].

Некоторые авторы выдвигают гипотезу, что одной этиопатогенетической модели эндометриоза, даже включающей в себя множество генетических и эпигенетических параметров, недостаточно [12]. В пользу этого предположения говорит то, что эндометриоз — это гетерогенное заболевание, существенные различия имеет и фон, на котором оно развивается [12]. Например, во многих случаях имеется генетическая предрасположенность, но у разных пациентов она отличается — у кого-то генетические особенности приводят к особенностям экспрессии рецепторов половых гормонов, у кого-то к aberrантному ответу, в некоторых случаях это может быть генетически ослабленная система детоксикации. Также существует мнение, что при различных локализациях эндометриоз имеет различные механизмы развития [50].

Исходя из полученных данных вряд ли когда-либо удастся разработать единую эффективную для всех схему лечения эндометриоза, предполагающую полную ликвидацию патологического процесса. Вероятно, лечение эндометриоза в будущем должно зависеть не только от возраста, ведущих симптомов и репродуктивных планов пациентки, но также и от определенных этиопатогенетических факторов, которые привели к развитию заболевания именно у конкретной пациентки. В связи с вышеизложенным представляется важным, отринув идею радикального и полного излечения, сконцентрировать усилия на разработке противорецидивных методов, включающих как хирургические вмешательства, так и медикаментозные воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эндометриоз (клинические рекомендации). Российское общество акушеров-гинекологов; 2020.
2. Milewski Ł, Ścieżyńska A, Ponińska J, Soszyńska M, Barcz E, Roszkowski PI, et al. Endometriosis Is Associated with Functional Polymorphism in the Promoter of Heme Oxygenase 1 (HMOX1) Gene. *Cells* 2021;10. <https://doi.org/10.3390/cells10030695>.
3. Riemma G, Laganà AS, Schiattarella A, Garzon S, Cobellis L, Autiero R, et al. Ion Channels in The Pathogenesis of Endometriosis: A Cutting-Edge Point of View. *Int J Mol Sci* 2020;21. <https://doi.org/10.3390/ijms21031114>.
4. Amalinei C, Păvăleanu I, Lozneau L, Balan R, Giușcă S-E, Căruntu I-D. Endometriosis - insights into a multifaceted entity. *Folia Histochem Cytobiol* 2018;1:61–82. <https://doi.org/10.5603/FHC.a2018.0013>.
5. Zucherato VS, Penariol LBC, Silva LECM, Padovan CC, Poli-Neto OB, Rosa-E-Silva JC, et al. Identification of suitable reference genes for mesenchymal stem cells from menstrual blood of women with endometriosis. *Sci Rep* 2021;11:5422. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84884-5>.
6. Szukiewicz D, Stangret A, Ruiz-Ruiz C, Olivares EG, Sorișău O, Sușman S, et al. Estrogen- and Progesterone (P4)-Mediated Epigenetic Modifications of Endometrial Stromal Cells (EnSCs) and/or Mesenchymal Stem/Stromal Cells (MSCs) in the Etiopathogenesis of Endometriosis. *Stem Cell Rev Reports* 2021. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-10115-5>.
7. Castro J, Torres M, Sovino H, Fuentes A, Boric MA, Johnson MC. P450Arom induction in isolated control endometrial cells by peritoneal fluid from women with endometriosis. *Fertil Steril* 2010;94:2521–7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.03.036>.
8. Xu X-X, Jia S-Z, Dai Y, Zhang J-J, Li X-Y, Shi J-H, et al. Identification of Circular RNAs as a Novel Biomarker for Ovarian Endometriosis. *Chin Med J (Engl)* 2018;131:559–66. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.226070>.
9. Печеникова ВА, Акопьян РА. Эволюция взглядов на этиопатогенез внутреннего и наружного генитального эндометриозов. *Вестник Российской Военно-Медицинской Академии* 2018;2:234–9.
10. Yovich JL, Rowland PK, Lingham S, Sillender M, Srinivasan S. Pathogenesis of endometriosis: Look no further than John Sampson. *Reprod Biomed Online* 2020;40:7–11. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.10.007>.
11. de Almeida Asencio F, Ribeiro HA, Ayrosa Ribeiro P, Malzoni M, Adamyan L, Ussia A, et al. Symptomatic endometriosis developing several years after menopause in the absence of increased circulating estrogen concentrations: a systematic review and seven case reports. *Gynecol Surg* 2019;16. <https://doi.org/10.1186/s10397-019-1056-x>.
12. Laganà AS, Garzon S, Götte M, Viganò P, Franchi M, Ghezzi F, et al. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *Int J Mol Sci* 2019;20. <https://doi.org/10.3390/ijms20225615>.
13. Дубровина СО, Берлим ЮД, Гимбут ВС, Красильникова ЛВ, Арешян КА. Потенциальная роль стволовых клеток в патогенезе эндометриоза. *Проблемы Репродукции* 2017;23:66–71. <https://doi.org/10.17116/repro201723266-71>.
14. Acién P, Velasco I. Endometriosis: a disease that remains enigmatic. *ISRN Obstet Gynecol* 2013;2013:242149. <https://doi.org/10.1155/2013/242149>.
15. Бабаева ЭИ, Арютин ДГ, Новгинов ДС. Иммунологические аспекты патогенеза эндометриозной болезни. *Вестник Российского Университета Дружбы Народов Серия: Медицина* 2016:123–6.
16. Hernández Guerrero CA, Vadillo Ortega F, Tlapanco Barba R, Arriaga Pizano L, Cérbulo Vázquez A, González Jiménez MA, et al. [Changes in the systemic immunologic response in association with endometriosis using an animal model]. *Ginecol Obstet Mex* 2002;70:171–81.
17. Osuga Y, Koga K, Hirota Y, Hirata T, Yoshino O, Taketani Y. Lymphocytes in endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2011;65:1–10. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00887.x>.
18. Thomas V, Uppoor AS, Pralhad S, Naik DG, Kushtagi P. Towards a Common Etiopathogenesis: Periodontal Disease and Endometriosis. *J Hum Reprod Sci* 2018;11:269–73. https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_8_18.
19. Antsiferova YS, Sotnikova NY, Posiseeva L V, Shor AL. Changes in the T-helper cytokine profile and in lymphocyte activation at the systemic and local levels in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2005;84:1705–11. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.05.066>.
20. Адамян ЛВ, Мартиросян ЯО, Асатурова АВ. Этиопатогенез эндометриоз-ассоциированно-

го бесплодия (обзор литературы). Проблемы Репродукции 2018;24:28–33. <https://doi.org/10.17116/repro201824228-33>.

21. Li J, Dai S, Liu H, Cao Y, Liu S. [Study on the changes of T-lymphocyte subsets in the patients with endometriosis]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2005;40:17–20.

22. Chmaj-Wierzchowska K, Kampioni M, Wilczak M, Opala T. Do inflammatory factors play a significant role in etiopathogenesis of endometrial cysts? Part 1. *Ann Agric Environ Med* 2013;20:854–8.

23. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol* 2005;3:28. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-3-28>.

24. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G, Bonaccorsi G, Spadaro S, Volta CA, et al. Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:7265238. <https://doi.org/10.1155/2017/7265238>.

25. Zubrzycka A, Zubrzycki M, Janecka A, Zubrzycka M. New Horizons in the Etiopathogenesis and Non-Invasive Diagnosis of Endometriosis. *Curr Mol Med* 2015;15:697–713. <https://doi.org/10.2174/1566524015666150921105218>.

26. Zhang M, Ren C, Xiao Y, Xia X, Fang X. Expression Profile Analysis of Circular RNAs in Ovarian Endometriosis by Microarray and Bioinformatics. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res* 2018;24:9240–50. <https://doi.org/10.12659/MSM.913885>.

27. Баженова ЛГ, Шрамко СВ, Сабанцев МА, Гуляева ЛФ. Современный взгляд на патогенез пролиферативных заболеваний матки. *Российский Вестник Акушера-Гинеколога* 2018;18:31–40. <https://doi.org/10.17116/rosakush20181806131>.

28. Cong L, Fu Q, Gao T. CYP17A1 rs743572 polymorphism might contribute to endometriosis susceptibility: evidences from a case-control study. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11415. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011415>.

29. Кудрявцева ЕВ. Роль генов детоксикации в формировании патологии репродуктивной системы. *Уральский Медицинский Журнал* 2013;2:106–9.

30. Cardoso JV, Perini JA, Machado DE, Pinto R, Medeiros R. Systematic review of genome-wide association studies on susceptibility to endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;255:74–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.10.017>.

31. Rahmioglu N, Nyholt DR, Morris AP, Missmer SA, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum Reprod Update* 2014;20:702–16. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu015>.

32. Pagliardini L, Gentilini D, Sanchez AM, Candiani M, Viganò P, Di Blasio AM. Replication and meta-analysis of previous genome-wide association studies confirm vezatin as the locus with the strongest evidence for association with endometriosis. *Hum Reprod* 2015;30:987–93. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev022>.

33. Ковалев ВВ, Кудрявцева ЕВ. Молекулярно-генетические девиации и акушерская патология. *Акушерство и Гинекология* 2020;28–31. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.1.26-32>.

34. Albersten HM, Chettier R, Farrington P, Ward K. Genome-Wide Association Study Link Novel Loci to Endometriosis. *PLoS One* 2013;8:e58257. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058257>.

35. Matalliotaki C, Matalliotakis M, Rahmioglu N, Mavromatidis G, Matalliotakis I, Koumantakis G, et al. Role of FN1 and GREB1 gene polymorphisms in endometriosis. *Mol Med Rep* 2019;20:111–6. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10247>.

36. Zhang Z, Suo L, Chen Y, Zhu L, Wan G, Han X. Endometriotic Peritoneal Fluid Promotes Myofibroblast Differentiation of Endometrial Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells Int* 2019;2019:6183796. <https://doi.org/10.1155/2019/6183796>.

37. Sapkota Y, Fassbender A, Bowdler L, Fung JN, Peterse D, O D, et al. Independent Replication and Meta-Analysis for Endometriosis Risk Loci. *Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud* 2015;18:518–25. <https://doi.org/10.1017/thg.2015.61>.

38. Holdsworth-Carson SJ, Fung JN, Luong HTT, Sapkota Y, Bowdler LM, Wallace L, et al. Endometrial vezatin and its association with endometriosis risk. *Hum Reprod* 2016;31:999–1013. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew047>.

39. Angioni S, D'Alterio MN, Coiana A, Anni F, Gessa S, Deiana D. Genetic Characterization of Endometriosis Patients: Review of the Literature and a Prospective Cohort Study on a Mediterranean Population. *Int J Mol Sci* 2020;21. <https://doi.org/10.3390/ijms21051765>.

40. Xu X, Jia S-Z, Dai Y, Zhang J-J, Li X, Shi J, et al. The Relationship of Circular RNAs With Ovarian Endometriosis. *Reprod Sci* 2018;25:1292–300. <https://doi.org/10.1177/1933719118759439>.
41. Zhang M, Wang S, Tang L, Wang X, Zhang T, Xia X, et al. Downregulated circular RNA hsa_circ_0067301 regulates epithelial-mesenchymal transition in endometriosis via the miR-141/Notch signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2019;514:71–7. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.04.109>.
42. Shen L, Zhang Y, Zhou W, Peng Z, Hong X, Zhang Y. Circular RNA expression in ovarian endometriosis. *Epigenomics* 2018;10:559–72. <https://doi.org/10.2217/epi-2017-0079>.
43. Yılmaz BK, Evliyaoğlu Ö, Yorgancı A, Özyer Ş, Üstün YE. Serum concentrations of heavy metals in women with endometrial polyps. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol* 2020;40:541–5. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1634022>.
44. Yao M, Hu T, Wang Y, Du Y, Hu C, Wu R. Polychlorinated biphenyls and its potential role in endometriosis. *Environ Pollut* 2017;229:837–45. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.06.088>.
45. Porpora MG, Medda E, Abballe A, Bolli S, De Angelis I, di Domenico A, et al. Endometriosis and organochlorinated environmental pollutants: a case-control study on Italian women of reproductive age. *Environ Health Perspect* 2009;117:1070–5. <https://doi.org/10.1289/ehp.0800273>.
46. Messalli EM, Schettino MT, Mainini G, Ercolano S, Fuschillo G, Falcone F, et al. The possible role of zinc in the etiopathogenesis of endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2014;41:541–6.
47. Nasiadek M, Stragierowicz J, Klimczak M, Kilanowicz A. The Role of Zinc in Selected Female Reproductive System Disorders. *Nutrients* 2020;12. <https://doi.org/10.3390/nu12082464>.
48. Lee HJ, Noh HK, Kim SC, Joo JK, Suh DS, Kim KH. Dietary pattern and risk of endometrioma in Korean women: a case-control study. *Obstet Gynecol Sci* 2021;64:99–106. <https://doi.org/10.5468/ogs.20230>.
49. Jiang I, Yong PJ, Allaire C, Bedaiwy MA. Intricate Connections between the Microbiota and Endometriosis. *Int J Mol Sci* 2021;22:5644. <https://doi.org/10.3390/ijms22115644>.
50. Глушич СЮ, Ласачко СА, Рыков АА, Железная АА. Обзор последних данных этиопатогенеза и методов диагностики эндометриоза (обзор литературы). *Медико-Социальные Проблемы Семьи* 2020;25:54–68.

Авторы

Кудрявцева Елена Владимировна

ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ

Доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии

Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

elenavladopova@yandex.ru

Обоскалова Татьяна Анатольевна

ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии

Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

oboskalova.tat@yandex.ru

Воронцова Анна Валерьевна

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ

Кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии

Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

a_valerevna@mail.ru

Чижова Анна Вадимовна

ГАУЗ СО «ГКБ №14»

Врач акушер-гинеколог

Российская Федерация, 620039, г. Екатеринбург, ул. 22 Партсъезда, 15А

annabobina17@mail.ru

E.V. Kudryavtseva¹, T.A. Oboskalova¹, A.V. Vorontsona¹, A.V. Chizhova²

ENDOMETRIOSIS: ISSUES OF PATHOGENESIS

¹ Ural State Medical university, Yekaterinburg, Russian Federation;

² State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region
«State Clinical Hospital No. 14», Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. Endometriosis is one of the most common gynecological diseases. But despite the fact that this pathology has been studied for many years, a consensus regarding the etiopathogenesis of this disease has not yet been reached. This literature review discusses several of the most significant theories regarding the origin of such a mysterious disease as endometriosis. Most of the data obtained indicate that endometriosis is a multifactorial pathology, with the participation of many genetic and environmental influences. At the same time, it is likely that one etiopathogenetic model of endometriosis, even including many genetic and epigenetic parameters, is not enough, since endometriosis is a heterogeneous disease with significant differences in the forms and clinical manifestations, as well as the initial background processes on which it develops.

Keywords: endometriosis, genetic polymorphism, cytokines, mesenchymal stem cells, retrograde menstruation

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Elena V. Kudryavtseva

elenavladpopova@yandex.ru

Received 02.09.2021

For citation:

Kudryavtseva E.V., Oboskalova T.A., Vorontsona A.V., Chizhova A.V. Endometriosis: issues of pathogenesis. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2021, Vol. 18, no. 3, pp. 239–252. DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-3-239-252 (In Russ)

REFERENCES

1. Endometriosis (clinical guidelines). Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, 2020 (in Russ).
2. Milewski Ł, Ścieżyńska A, Ponińska J, Soszyńska M, Barcz E, Roszkowski PI, et al. Endometriosis Is Associated with Functional Polymorphism in the Promoter of Heme Oxygenase 1 (HMOX1) Gene. *Cells* 2021;10. <https://doi.org/10.3390/cells10030695>.
3. Riemma G, Laganà AS, Schiattarella A, Garzon S, Cobellis L, Autiero R, et al. Ion Channels in The Pathogenesis of Endometriosis: A Cutting-Edge Point of View. *Int J Mol Sci* 2020;21. <https://doi.org/10.3390/ijms21031114>.
4. Amalinei C, Păvăleanu I, Lozneau L, Balan R, Giușcă S-E, Căruntu I-D. Endometriosis - insights into a multifaceted entity. *Folia Histochem Cytobiol* 2018;1:61–82. <https://doi.org/10.5603/FHC.a2018.0013>.
5. Zucherato VS, Penariol LBC, Silva LECM, Padovan CC, Poli-Neto OB, Rosa-E-Silva JC, et al. Identification of suitable reference genes for mesenchymal stem cells from menstrual blood of women with endometriosis. *Sci Rep* 2021;11:5422. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84884-5>.
6. Szukiewicz D, Stangret A, Ruiz-Ruiz C, Olivares EG, Sorițău O, Sușman S, et al. Estrogen- and Progesterone (P4)-Mediated Epigenetic Modifications of Endometrial Stromal Cells (EnSCs) and/or Mesenchymal Stem/Stromal Cells (MSCs) in the Etiopathogenesis of Endometriosis. *Stem Cell Rev Reports* 2021. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-10115-5>.
7. Castro J, Torres M, Sovino H, Fuentes A, Boric MA, Johnson MC. P450Arom induction in isolated control endometrial cells by peritoneal fluid from women with endometriosis. *Fertil Steril* 2010;94:2521–7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.03.036>.
8. Xu X-X, Jia S-Z, Dai Y, Zhang J-J, Li X-Y, Shi J-H, et al. Identification of Circular RNAs as a Novel Biomarker for Ovarian Endometriosis. *Chin Med J (Engl)* 2018;131:559–66. <https://doi.org/10.4103/0366->

6999.226070.

9. Pechenikova VA., Akopyan RA. Evolution of views on the etiopathogenesis of internal and external genital endometriosis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018; No. 62 (2): 234-239 (in Russ)

10. Yovich JL, Rowland PK, Lingham S, Sillender M, Srinivasan S. Pathogenesis of endometriosis: Look no further than John Sampson. *Reprod Biomed Online* 2020;40:7–11. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.10.007>.

11. de Almeida Asencio F, Ribeiro HA, Ayrosa Ribeiro P, Malzoni M, Adamyan L, Ussia A, et al. Symptomatic endometriosis developing several years after menopause in the absence of increased circulating estrogen concentrations: a systematic review and seven case reports. *Gynecol Surg* 2019;16. <https://doi.org/10.1186/s10397-019-1056-x>.

12. Laganà AS, Garzon S, Götte M, Viganò P, Franchi M, Ghezzi F, et al. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *Int J Mol Sci* 2019;20. <https://doi.org/10.3390/ijms20225615>.

13. Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Гимбут В.С., Красильникова Л.В., Арешян К.А. Потенциальная роль стволовых клеток в патогенезе эндометриоза. *Проблемы Репродукции* 2017;23:66–71. <https://doi.org/10.17116/repro201723266-71> (in Russ).

14. Acién P, Velasco I. Endometriosis: a disease that remains enigmatic. *ISRN Obstet Gynecol* 2013;2013:242149. <https://doi.org/10.1155/2013/242149>.

15. Babaeva E.I., Aryutin D.G., Novginov D.S. Immunological aspects of the pathogenesis of endometrioid disease. *Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: medicine*. 2016; No. 2: 123-126 (in Russ).

16. Hernández Guerrero CA, Vadillo Ortega F, Tlapanco Barba R, Arriaga Pizano L, Cébulo Vázquez A, González Jiménez MA, et al. [Changes in the systemic immunologic response in association with endometriosis using an animal model]. *Ginecol Obstet Mex* 2002;70:171–81.

17. Osuga Y, Koga K, Hirota Y, Hirata T, Yoshino O, Taketani Y. Lymphocytes in endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2011;65:1–10. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00887.x>.

18. Thomas V, Uppoor AS, Pralhad S, Naik DG, Kushtagi P. Towards a Common Etiopathogenesis: Periodontal Disease and Endometriosis. *J Hum Reprod Sci* 2018;11:269–73. https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_8_18.

19. Antsiferova YS, Sotnikova NY, Posiseeva L V, Shor AL. Changes in the T-helper cytokine profile and in lymphocyte activation at the systemic and local levels in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2005;84:1705–11. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.05.066>.

20. Adamyan L.V., Martirosyan Ya.O., Asaturova A.V. Etiopathogenesis of endometriosis-associated infertility (literature review). *Reproduction problems*. 2018; No. 2 (24): 28–33 (in Russ).

21. Li J, Dai S, Liu H, Cao Y, Liu S. [Study on the changes of T-lymphocyte subsets in the patients with endometriosis]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2005;40:17–20.

22. Chmaj-Wierzchowska K, Kampioni M, Wilczak M, Opala T. Do inflammatory factors play a significant role in etiopathogenesis of endometrial cysts? Part 1. *Ann Agric Environ Med* 2013;20:854–8.

23. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol* 2005;3:28. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-3-28>.

24. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G, Bonaccorsi G, Spadaro S, Volta CA, et al. Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:7265238. <https://doi.org/10.1155/2017/7265238>.

25. Zubrzycka A, Zubrzycki M, Janecka A, Zubrzycka M. New Horizons in the Etiopathogenesis and Non-Invasive Diagnosis of Endometriosis. *Curr Mol Med* 2015;15:697–713. <https://doi.org/10.2174/1566524015666150921105218>.

26. Zhang M, Ren C, Xiao Y, Xia X, Fang X. Expression Profile Analysis of Circular RNAs in Ovarian Endometriosis by Microarray and Bioinformatics. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res* 2018;24:9240–50. <https://doi.org/10.12659/MSM.913885>.

27. Bazhenova L.G. [and etc.]. Modern view of the pathogenesis of proliferative diseases of the uterus. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018; No. 6 (18): 31-40. <https://doi.org/10.17116/rosakush20181806131> (in Russ).

28. Cong L, Fu Q, Gao T. CYP17A1 rs743572 polymorphism might contribute to endometriosis

susceptibility: evidences from a case-control study. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11415. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011415>.

29. Kudryavtseva E.V. The role of detoxification genes in the formation of reproductive system pathology. *Uralskiy meditsinskiy journal*. 2013; No. 44 (2): 106-109 (in Russ).

30. Cardoso JV, Perini JA, Machado DE, Pinto R, Medeiros R. Systematic review of genome-wide association studies on susceptibility to endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;255:74–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.10.017>.

31. Rahmioglu N, Nyholt DR, Morris AP, Missmer SA, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum Reprod Update* 2014;20:702–16. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu015>.

32. Pagliardini L, Gentilini D, Sanchez AM, Candiani M, Viganò P, Di Blasio AM. Replication and meta-analysis of previous genome-wide association studies confirm *vezatin* as the locus with the strongest evidence for association with endometriosis. *Hum Reprod* 2015;30:987–93. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev022>.

33. Kovalev V.V., Kudryavtseva E.V. Molecular genetic deviations and obstetric pathology. *Akusherstvo I ginekologiya*. 2020; No. 1: 28–31 (in Russ).

34. Albersten HM, Chettier R, Farrington P, Ward K. Genome-Wide Association Study Link Novel Loci to Endometriosis. *PLoS One* 2013;8:e58257. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058257>.

35. Matalliotaki C, Matalliotakis M, Rahmioglu N, Mavromatidis G, Matalliotakis I, Koumantakis G, et al. Role of FN1 and GREB1 gene polymorphisms in endometriosis. *Mol Med Rep* 2019;20:111–6. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10247>.

36. Zhang Z, Suo L, Chen Y, Zhu L, Wan G, Han X. Endometriotic Peritoneal Fluid Promotes Myofibroblast Differentiation of Endometrial Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells Int* 2019;2019:6183796. <https://doi.org/10.1155/2019/6183796>.

37. Sapkota Y, Fassbender A, Bowdler L, Fung JN, Peterse D, O D, et al. Independent Replication and Meta-Analysis for Endometriosis Risk Loci. *Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud* 2015;18:518–25. <https://doi.org/10.1017/thg.2015.61>.

38. Holdsworth-Carson SJ, Fung JN, Luong HTT, Sapkota Y, Bowdler LM, Wallace L, et al. Endometrial *vezatin* and its association with endometriosis risk. *Hum Reprod* 2016;31:999–1013. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew047>.

39. Angioni S, D'Alterio MN, Coiana A, Anni F, Gessa S, Deiana D. Genetic Characterization of Endometriosis Patients: Review of the Literature and a Prospective Cohort Study on a Mediterranean Population. *Int J Mol Sci* 2020;21. <https://doi.org/10.3390/ijms21051765>.

40. Xu X, Jia S-Z, Dai Y, Zhang J-J, Li X, Shi J, et al. The Relationship of Circular RNAs With Ovarian Endometriosis. *Reprod Sci* 2018;25:1292–300. <https://doi.org/10.1177/1933719118759439>.

41. Zhang M, Wang S, Tang L, Wang X, Zhang T, Xia X, et al. Downregulated circular RNA *hsa_circ_0067301* regulates epithelial-mesenchymal transition in endometriosis via the miR-141/Notch signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2019;514:71–7. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.04.109>.

42. Shen L, Zhang Y, Zhou W, Peng Z, Hong X, Zhang Y. Circular RNA expression in ovarian endometriosis. *Epigenomics* 2018;10:559–72. <https://doi.org/10.2217/epi-2017-0079>.

43. Yılmaz BK, Evliyaoğlu Ö, Yorgancı A, Özyer Ş, Üstün YE. Serum concentrations of heavy metals in women with endometrial polyps. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol* 2020;40:541–5. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1634022>.

44. Yao M, Hu T, Wang Y, Du Y, Hu C, Wu R. Polychlorinated biphenyls and its potential role in endometriosis. *Environ Pollut* 2017;229:837–45. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.06.088>.

45. Porpora MG, Medda E, Abballe A, Bolli S, De Angelis I, di Domenico A, et al. Endometriosis and organochlorinated environmental pollutants: a case-control study on Italian women of reproductive age. *Environ Health Perspect* 2009;117:1070–5. <https://doi.org/10.1289/ehp.0800273>.

46. Messalli EM, Schettino MT, Mainini G, Ercolano S, Fuschillo G, Falcone F, et al. The possible role of zinc in the etiopathogenesis of endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2014;41:541–6.

47. Nasiadek M, Stragierowicz J, Klimczak M, Kilanowicz A. The Role of Zinc in Selected Female Reproductive System Disorders. *Nutrients* 2020;12. <https://doi.org/10.3390/nu12082464>.

48. Lee HJ, Noh HK, Kim SC, Joo JK, Suh DS, Kim KH. Dietary pattern and risk of endometrioma in Korean women: a case-control study. *Obstet Gynecol Sci* 2021;64:99–106. <https://doi.org/10.5468/ogs.20230>.

49. Jiang I, Yong PJ, Allaire C, Bedaiwy MA. Intricate Connections between the Microbiota and Endometriosis. *Int J Mol Sci* 2021;22:5644. <https://doi.org/10.3390/ijms22115644>.

50. Glushich S.Yu. [and etc.]. Review of the latest data on etiopathogenesis and diagnostic methods for endometriosis (literature review). *Medico-sicoalnie problem semji*. 2020; No. 4 (25): 54–68 (in Russ).

Authors

Elena V. Kudryavtseva

Ural State Medical University

PhD, MD, assistant professor

3 Repin st. Yekaterinburg Russian Federation, 620028

elenavladpopova@yandex.ru

Tatyana A. Oboskalova

Ural State Medical University

PhD, MD, professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology

3 Repin st. Yekaterinburg Russian Federation, 620028

oboskalova.tat@yandex.ru

Anna V. Vorontsova

Ural State Medical University

PhD, MD, assistant professor

3 Repin st. Yekaterinburg Russian Federation, 620028

a_valerevna@mail.ru

Anna V. Chizhova

State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region «State Clinical Hospital No. 14»

MD, Obstetrician-gynecologist

15A 22 Party Congress str. Yekaterinburg Russian Federation 620039

annabobina17@mail.ru