

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Тимофеева Юлия Сергеевна

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ
ПРОТЕОГЛИКАНОВ В ЭУ- И ГЕТЕРОТОПИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИИ
ПРИ ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ БОЛЕЗНИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.3.2. Патологическая анатомия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Маринкин Игорь Олегович

доктор биологических наук, профессор

Айдагулова Светлана Владимировна

Новосибирск – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ДОСТИЖЕНИЯ В ИЗУЧЕНИИ ВЕДУЩИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1 Определение, эпидемиология, классификации и стадирование эндометриоидной болезни.	14
1.2 Теории этиопатоморфогенеза эндометриоза.	17
1.3 Механизмы развития болевого синдрома при эндометриозе.	23
1.4 Внеклеточный матрикс и гликозилированные молекулы в патоморфогенезе наружного генитального эндометриоза.	28
1.5 Резюме.	36
ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	39
2.1 Общая характеристика пациенток и деление на группы.	39
2.2 Клинические методы исследования пациенток.	42
2.3 Молекулярно-биологическое исследование.	46
2.4 Иммуногистохимическое исследование экспрессии гепарансульфатов.	47
2.5 Методы статистического анализа результатов.	49
ГЛАВА 3 ИЗУЧЕНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА И ЭКСПРЕССИИ ГЕПАРАНСУЛЬФАТ ПРОТЕОГЛИКАНОВ ПРИ НАРУЖНОМ ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ.	52
3.1 Клиническая характеристика пациенток с наружным генитальным эндометриозом I–III стадий.	52
3.2 Анализ клинических проявлений болевого синдрома при наружном генитальном эндометриозе I–III стадий.	65
3.3 Особенности экспрессии синдекана-1 и гепараназы в эпителии эндометриоидных кист яичников с оценкой степени выраженности воспалительной инфильтрации и корреляции с болевым синдромом.	75

3.4 Исследование относительной экспрессии гепарансульфатов и гепараназы в эндометрии и гетеротопиях по данным полимеразной цепной реакции и иммуногистохимического исследования при наружном генитальном эндометриозе III стадии.	82
3.5 Резюме.	91
ГЛАВА 4 ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ПРОТЕОГЛИКАНОВ В ПАТОМОРФОГЕНЕЗЕ ЭНДОМЕТРИОЗА (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ)	92
ВЫВОДЫ.	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	110
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	145

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Эндометриозная болезнь – эстроген-зависимое заболевание с прогрессивным ростом экстракционных очагов эндометрия за пределами полости матки (чаще поражены яичники и другие органы малого таза), что ассоциировано с болевым синдромом [6; 71; 155]. Эндометриозом поражено 10–15 % женщин во всем мире, в т. ч. моложе 20 лет [48; 70]. Эндометриоз яичников в 50 % случаев сопряжен с бесплодием; у 20–25 % пациенток длительный бессимптомный период, постановка диагноза занимает в среднем 7 лет, и молодые женщины тратят годы репродуктивного периода на лечение от бесплодия неизвестного генеза [73].

Для персистенции эндометриозных гетеротопий необходим не только определенный уровень эстрогенов, но и специфические условия микроокружения, которые во многом определяются внеклеточным матриксом и композицией в нем крупных молекул – протеогликанов. Молекула протеогликана состоит из корового, или сердцевинного, белка, к которому ковалентно присоединены неветвящиеся углеводные цепи сульфатированных гликозаминогликанов, несущие отрицательный заряд [143]. Членом семейства гепарансульфат протеогликанов является синдекан-1 (SDC1), хорошо известный как CD138 – маркер плазматических клеток, а также хронического эндометрита [62].

Внимание к роли внеклеточного матрикса и протеогликанов в репродуктивной функции человека неуклонно возрастает [4]. В экспериментах на мышах с дефицитом или нокаутом по коровым белкам протеогликанов или ферментам их биосинтеза показана роль данных молекул в нарушениях репродуктивной функции, что экстраполируют на патологию человека [62].

Гепарансульфат протеогликаны (HSPGs) обеспечивают регуляцию сигнальных процессов, управляющих клеточной пролиферацией, дифференцировкой, миграцией, а также опухолевой трансформацией [205; 206]. Трансмембранные и перичеллюлярные HSPGs (в частности, SDC1, глипикан

(GPC1) и перлекан (HSPG2/Perl), играют важнейшую роль в эмбрионально-морфогенетических, физиологических и патологических процессах благодаря своей способности связывать и модифицировать активность многочисленных факторов роста и цитокинов, участвующих в межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействиях [106; 209].

Ферментом биодegradации HSPGs является гепараназа (HPSE), единственная эндогликозидаза у человека, которая укорачивает внеклеточные углеводные цепи HSPGs. Это приводит к высвобождению факторов роста, в т. ч. ангиогенных. Затем подключается матриксная металлопротеиназа-9, срезающая с клеточной поверхности коровые белки SDC1 [141]. Роль SDC1 при эндометриозе недавно подтверждена, что существенно для прогрессирования таких его потенциальных осложнений, как бесплодие и овариальный рак [190].

Степень разработанности темы диссертации

Несмотря на достижения современной медицины, нет общей точки зрения о патогенезе о патогенезе эндометриозной болезни, которая продолжает снижать качество жизни миллионов женщин репродуктивного возраста [202]. Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) поражает до 30 % женщин репродуктивного возраста с бесплодием и характеризуется эстроген-зависимостью, тазовой болью, персистентной активностью и некоторыми идентичными опухолевому процессу фундаментальными проявлениями [69; 86; 170]. Среди них – повышенная пролиферативная активность клеток и «метастазирование», т.е. распространение гетеротопий, что свидетельствует о нарушениях клеточной адгезии и межклеточных контактов. Межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия в большинстве тканей обеспечиваются с помощью определенного спектра биологически активных соединений, среди которых видные роли играют протеоглики [18; 129]. Один из протеогликанов – трансмембранный гепарансульфат SDC1 (более известный как CD138) – локализуется на плазматических клетках, наличие которых в эндометрии в пролиферативную фазу цикла признано самым надежным маркером хронического эндометрита [214].

Несмотря на исследование эндометриоза при помощи полногеномных методов исследования, надежные биомаркеры для неинвазивной диагностики эндометриоза отсутствуют [57; 68; 131]. В последние годы усилия исследователей по всему миру направлены на изучение генной экспрессии в эутопическом эндометрии, и различия могут быть использованы в качестве биомаркеров для малоинвазивной диагностики НГЭ. Опубликован ряд отечественных исследований, посвященных анализу профилей генной экспрессии в эутопическом эндометрии [8; 19]. По-прежнему золотым стандартом диагностики являются лапароскопия с биопсией и гистологическое подтверждение патологического процесса [41; 70]. В концепциях патоморфогенеза эндометриоза яичников и его прогрессирования отмечена роль воспаления [131].

Скрининговый онкомаркер СА125 привлекает внимание как прогностический показатель тяжести эндометриоза и опухолевой трансформации. Актуален поиск панелей биомаркеров эндометриоза, т. к. надежды исключительно на протеомику или геномику не оправдались, и не идентифицированы изолированные биомолекулы или группа биомаркеров с достаточной специфичностью и чувствительностью [40].

Цель исследования

Провести клинико-патоморфологические корреляции между проявлениями болевого синдрома при прогрессировании наружного генитального эндометриоза и особенностями экспрессии гепарансульфатов и фермента их биodeградации гепараназы в эу- и гетеротопическом эндометрии.

Задачи исследования

1. Проанализировать проявления болевого синдрома у пациенток с наружным генитальным эндометриозом I–III стадий в порядке частоты встречаемости и интенсивности болевых ощущений по визуальной аналоговой шкале.
2. Провести анализ характера болевого синдрома в зависимости от

анатомической локализации очагов эндометриоза и стадии наружного генитального эндометриоза.

3. Изучить экспрессию синдекана-1 и гепараназы в выстилке капсулы эндометриом яичников у женщин репродуктивного возраста в пролиферативную фазу цикла с оценкой степени выраженности воспалительной инфильтрации и корреляции с болевым синдромом.

4. В эутопическом и гетеротопическом эндометрии сопоставить экспрессию гепарансульфатов и гепараназы по данным полимеразной цепной реакции и иммуногистохимической реакции.

5. Провести корреляционный анализ содержания СА-125 крови и экспрессии гепараназы на уровне мРНК в эндометриомах яичников.

Научная новизна

Впервые при помощи статистических моделей проанализирована прогностическая значимость отдельных проявлений болевого синдрома (диспареуния, хроническая тазовая боль) в диагностике эндометриоидной болезни. Хроническая тазовая боль (ХТБ) является одним из ведущих проявлений болевого синдрома при НГЭ II и III стадий: статистически ее наличие увеличивает вероятность двусторонней эндометриомы яичников в 5,58 раза (95 % ДИ 0,22–7,14), очагового эндометриоза яичников – в 6,05 раза (95 % ДИ 0,45–9,95), эндометриоза широких маточных связок – в 11,82 раза (95 % ДИ 2,33–19,12), эндометриоза брюшины малого таза – в 102,51 раза (95 % ДИ 7,19–22,09). Зависимость между субъективной оценкой болевых ощущений по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), локализацией и распространенностью очагов эндометриоза носила в основном эпизодический характер, но статистически доказана для диспареунии при эндометриозе брюшины малого таза и крестцово-маточных связок, для хронических тазовых болей при очаговых поражениях брюшины мочевого пузыря, яичников и при ретроцервикальном эндометриозе. Специфичных для определенной стадии НГЭ болевых симптомов и их комбинаций не выявлено.

Уровень экспрессии коровых белков в ткани эндометриоидных гетеротопий (по данным полимеразной цепной реакции) выявил повышенную в 2 раза общую транскрипционную активность кодирующих генов перлекана и гепараназы по сравнению с эутопическим эндометрием ($p < 0,05$). Впервые установлено, что относительная экспрессия HPSE в гетеротопиях положительно коррелирует с содержанием онкомаркера СА-125 в сыворотке крови.

По данным иммуногистохимического исследования эндометриоидных гетеротопий у пациенток репродуктивного возраста, выраженная экспрессия гепараназы в эпителии овариальных эндометриом ассоциирована с воспалительно-клеточной инфильтрацией и наличием болевого синдрома; при этом экспрессия синдекана-1 (маркера хронического эндометрита) в эпителии эндометриом не взаимосвязана с экспрессией гепараназы и с болевым синдромом.

Впервые в эндометриоидных гетеротопиях, по сравнению с эутопическим эндометрием тех же пациенток в пролиферативной фазе цикла, выявлено статистически значимое увеличение содержания суммарных гепарансульфатов, трех представителей данного семейства протеогликанов и фермента биodeградации их углеводных цепей. Повышение содержания гепарансульфатов в эндометриоидных гетеротопиях в пролиферативную фазу цикла свидетельствует о важной роли гликозилированных молекул в патогенезе эндометриоза яичников.

Теоретическая и практическая значимость работы

По мере увеличения стадии наружного генитального эндометриоза статистически доказано прогрессирование болевого синдрома с присоединением новой болевой симптоматики и нарастанием степени интенсивности болевых ощущений. Диспареуния (наличие и интенсивность) является значимой независимой переменной для диагностики эндометриоза брюшины малого таза и крестцово-маточных связок. Это имеет значение при выработке тактики обследования пациенток с болью и при планировании оперативного вмешательства.

Наличие болевого синдрома положительно коррелировало с экспрессией

гепараназы в ядрах эпителия эндометриом и с воспалительно-клеточной инфильтрацией. Содержание СА125 в сыворотке крови положительно коррелировало с экспрессией гепараназы в очагах эндометриоза. Выявлены черты сходства и различий гетеротопий от опухолей эндометрия: повышение в 2 раза содержания мРНК гепараназы в гетеротопиях аналогично опухолевой патологии; однако отсутствие отрицательной корреляции между экспрессией синдекана-1 и гепараназы в эпителии гетеротопий яичников свидетельствует в пользу принципиального отличия гетеротопий от опухолевых пролифератов. Высокая экспрессия гепараназы в эндометриоидных гетеротопиях может способствовать прогрессированию наружного генитального эндометриоза. Изучение особенностей межклеточного матрикса соединительной ткани и эпителия эндометрия женщин с эндометриоидной болезнью, в т.ч. с бесплодием, позволяет выработать дифференциально-диагностические критерии выбора тактики ведения пациенток.

Методология и методы диссертационного исследования

Работа построена на комплексном анализе данных, полученных в ходе научного исследования с применением специальных методов, основанных на современных принципах клинической и патоморфологической оценки со статистической обработкой (визуальная аналоговая шкала болевых ощущений, комплексное патоморфологическое исследование операционного материала: световая микроскопия, молекулярно-биологическое и иммуногистохимическое исследование, морфометрия).

Объект исследования – пациентки с наружным генитальным эндометриозом, образцы эндометриоидных кист, резецированные при плановом оперативном лечении. Предмет исследования – проявления болевого синдрома при наружном генитальном эндометриозе; экспрессия гепарансульфатов и гепараназы в гетеротопиях яичников и в эуэндометрии.

Положения, выносимые на защиту

1. Зависимость между субъективной оценкой интенсивности болевых ощущений по визуальной аналоговой шкале, локализацией и распространенностью очагов эндометриоза статистически доказана для диспареунии при эндометриозе брюшины малого таза и крестцово-маточных связок, для хронических тазовых болей при поражениях брюшины мочевого пузыря, яичников и при ретроцервикальном эндометриозе.

2. Воспалительно-клеточная инфильтрация и интенсивность болевого синдрома ассоциированы со степенью выраженности экспрессии гепараназы в эпителии эндометриоидных кист яичников, при этом для синдекана-1 зависимость с экспрессией гепараназы и с болевым синдромом отсутствует.

3. Для эндометриоидных гетеротопий, по сравнению с эутопическим эндометрием, характерна повышенная общая транскрипционная активность гепараназы и гена, кодирующего коровый белок перлекана.

Степень достоверности

Все использованные методические приемы (анализ проявлений болевого синдрома, диагностика локализации эндометриоидных очагов, изучение транскрипционной активности кодирующих генов гепарансульфат протеогликанов и гепараназы, иммуногистохимическое исследование эндометриоидных гетеротопий и эутопического эндометрия, морфометрический анализ) и способы статистической обработки соответствуют поставленным цели и задачам и позволяют получить достоверные результаты. Диссертация выполнена на достаточном клиническом (92 пациентки с эндометриозом и 90 женщин контрольной группы), гистологическом и молекулярно-биологическом материале. Сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на результатах собственных исследований, проанализированны с помощью адекватной статистической обработки, и соответствуют поставленным цели и задачам.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на: Всероссийской конференции с международным участием, посвященной памяти проф. О. К. Хмельницкого «Современные подходы в клинико-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека» (Санкт-Петербург, 2013); 14-м Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2013); 5-й Международной научной конференции SCIENCE4HEALTH «Клинические и теоретические аспекты современной медицины» (Москва, 2013); 52-й Международной научной студенческой конференции «МНСК-2014. Медицина» (Новосибирск, 2014); 25th European Students Conference «Rethinking Medical Research» (Берлин, 2014); Semmelweis International Students Conference (Будапешт, 2014); 21-м Всемирном конгрессе «Достижения в онкологии» и 19-м Международном симпозиуме по молекулярной медицине (Афины, 2016); Международной научной конференции «7 озер протеогликанов» (Варезе, Италия, 2017); 3-м Национальном конгрессе «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению» (Москва, 2018); итоговых научно-практических конференциях молодых ученых «Авиценна» (Новосибирск, 2014; 2019); Международном онлайн-конгрессе «Эндометриоз 2021» (Рим, Италия, 2021).

Диссертационная работа апробирована на совместном заседании проблемных комиссий «Охрана здоровья женщины» и «Морфологические основы компенсаторно-приспособительных реакций» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2021).

Диссертация выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России – темой НИР «Молекулярно-биологические маркеры прогрессирования атрофических и пролиферативных процессов в органах женской репродуктивной сферы, подходы к диагностике, лечению и реабилитации», номер государственной регистрации

АААА-А15-115120910166-7 на 2015–2020 гг. и Государственным заданием Министерства здравоохранения Российской Федерации на осуществление научных исследований и разработок на 2018–2020 гг. № 056-00141-18-00 «Роль биодegradации гепарансульфат протеогликанов внеклеточного матрикса в патогенезе опухолей яичников».

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в учебный процесс на кафедре акушерства и гинекологии, на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по темам «Генитальный эндометриоз», «Доброкачественные опухоли яичников», и в лечебную практику Клинического Центра охраны здоровья семьи и репродукции (г. Новосибирск).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 6 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 5 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста; состоит из введения, обзора литературы, главы с изложением материала и методов исследования, главы с результатами собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 222 источниками, из которых 198 в зарубежных изданиях. Полученные результаты

проиллюстрированы с помощью 20 таблиц и 23 рисунка.

Личный вклад автора

Обзор литературы, лечение пациенток, сбор клинических данных, иммуногистохимическое исследование и анализ изображения образцов операционного материала и эуэндометрия проведены автором самостоятельно. Полимеразная цепная реакция по изучению экспрессии коровых белков гепарансульфатов и гепараназы выполнена совместно с сотрудниками лаборатории гликобиологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (заведующий лабораторией – д-р биол. наук Э. В. Григорьева). Планирование и дизайн работы, интерпретация полученных данных проведены совместно с научными руководителями.

ГЛАВА 1 ДОСТИЖЕНИЯ В ИЗУЧЕНИИ ВЕДУЩИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Определение, эпидемиология, классификации и стадирование эндометриозной болезни

Эндометриозная болезнь, или эндометриоз, – эстроген-зависимое системное, хроническое прогрессирующее заболевание, обусловленное персистенцией эндометриоподобной ткани (или гетеротопий) за пределами слизистой оболочки матки, преимущественно в области малого таза (на яичниках, связках матки, тазовой брюшине, а также висцеральной брюшине, покрывающей мочевой пузырь и кишку) [16; 190]. Эндометриоз часто сопровождается циклическим или постоянным болевым синдромом и бесплодием [1; 6; 24; 40; 71; 133; 177].

Для заболевания характерна гетерогенная манифестация, варьирующая от поверхностных перитонеальных или серозных очагов до эндометриозных кист яичников (эндометриом) и гетеротопий более 5 мм глубиной (глубокий инфильтративный эндометриоз). Эндометриоз сопровождается воспалением, фиброзом и спайками. Патология манифестирует преимущественно в репродуктивном возрасте, тем не менее, встречается рецидивирование после менопаузы, а также у девочек до наступления менархе [70].

Эпидемиология эндометриоза имеет весьма высокие показатели (около 180 млн женщин); при этом точная оценка достаточно сложна, поскольку для подтверждения диагноза необходимо хирургическое вмешательство. По данным [165], в 10 странах пяти континентов у впервые подвергавшихся лапароскопии пациенток, предъявляющих жалобы на бесплодие и тазовую боль, эндометриоз выявлен у 35–100 % женщин. У пациенток, обследующихся по поводу бесплодия, распространение эндометриоза колеблется в широких пределах (5–50 %) [13; 26; 32; 44]. У 11 % необследованных женщин эндометриоз был диагностирован по данным МРТ [218].

Распространенность эндометриоза среди женщин и девочек-подростков, имеющих жалобы, приведшие к оперативному вмешательству, выше действительной распространенности эндометриоза в популяции [185]. У девочек-подростков с тяжелой дисменореей (тазовой болью во время менструаций) эндометриоз диагностирован в 50–70 % случаев [163]. Эндометриоз может рецидивировать после билатеральной овариэктомии или у женщин в постменопаузе, особенно у получающих менопаузальную гормонотерапию [201].

В целом, на основании данных по тазовой боли и бесплодию, примерная популяционная распространенность эндометриоза всех стадий составляет 5–10 % пациенток с данными жалобами и менее 2 % – это умеренные и тяжелые стадии (III–IV по AFS) [70].

Предложено множество классификаций эндометриоза, при этом единая и универсальная, которая учитывала бы все его формы и ассоциированные с эндометриозом бесплодие, спаечный процесс, болевой синдром и т.д., не выработана [24; 52].

После первой классификации J. Sampson 1921 [183] года через полвека была предложена классификация A. Acosta и соавт. [25], принимающая во внимание наличие или отсутствие сопутствующего спаечного процесса, а также компретацию смежных тазовых органов. Согласно ей, выделены «малые формы» с единичными гетеротопиями на брюшине малого таза или единичными гетеротопиями на яичниках (без формирования эндометриом) при отсутствии спаечного процесса в малом тазу. Эндометриоз средней степени тяжести включает в себя гетеротопии на поверхности яичников с формированием небольших кист; слабовыраженный перитубарный, периовариальный спаечный процесс; гетеротопии на брюшине прямокишечно-маточного пространства с наличием спаечного процесса, со смещением матки (сигмовидная кишка остается интактной). Наконец, тяжелые формы эндометриоза характеризуются образованием кист яичников размером более 2 см; поражением яичников с выраженным периовариальным и/или перитубарным процессом; поражением маточных труб с деформацией, рубцеванием и нарушением проходимости;

поражением тазовой брюшины с облитерацией прямокишечно-маточного пространства; поражением крестцово-маточных связок и брюшины прямокишечно-маточного пространства с его облитерацией; а также вовлечением в процесс мочевыводящих путей и/или кишечника [10].

Широкое международное распространение имеет классификация Американского общества фертильности (AFS), обновленная в 1996 году [Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996], в которой учитываются размеры, количество гетеротопий, их локализация (на яичниках, маточных трубах, брюшине), а также облитерация позадиматочного пространства (полная или частичная) и наличие спаечного процесса в области придатков. Классификация основана на балльной оценке эндометриоза: стадия I – от 1 до 5, стадия II – от 6 до 15, стадия III – от 16 до 40 и стадия IV – свыше 40 баллов; при этом имеется и ряд недостатков: не всегда позволяет оценить степень выраженности спаечного процесса и глубину инвазии, не учитываются экстрагенитальные формы заболевания, и не предусмотрено описание цвета гетеротопий, который определяет активность процесса. В нашей стране клиницисты используют в работе и российские клинические рекомендации [22].

Наружный эндометриоз по локализации очагов классифицируют на три основные группы: эндометриоз яичников, поверхностный перитонеальный и глубокий инфильтративный эндометриоз. Последний из них поражает около 1 % женщин репродуктивного возраста и является наиболее тяжелым, с инфильтрацией забрюшинного пространства на глубину более 5 мм: Дугласова пространства, ректосигмоидного отдела кишечника, крестцово-маточных связок, мочеточников и мочевого пузыря [3; 63]. Важно отметить, что среди пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом частота поражения органов мочевыводящей системы возрастает до 19–53 % случаев [213]. Эндометриоз мочевого пузыря следует включать в круг дифференциальной диагностики у женщин с генитальным эндометриозом в анамнезе, а также с циклическим характером болевого симптома и макрогематурией, купируемыми антиэстрогеновыми препаратами [10].

1.2 Теории этиопатоморфогенеза эндометриоза

Эндометриоз – комплексное заболевание, обусловленное взаимодействием многих генетических и внешних факторов, каждый из которых имеет индивидуальное значение, поэтому точное происхождение и патофизиология эндометриоза по-прежнему неизвестны [189].

Предложены гипотезы формирования гетеротопий в онтогенезе, однако для инициации и прогрессирования патологического процесса необходимы и другие факторы, способствующие миграции, адгезии, пролиферации и выживанию клеток – рецепция гормонов, факторы микроокружения, иммунитета, ангиогенез, а также «предрасположенность», или генетические факторы [9; 20; 70; 172].

Ретроградный заброс ткани эндометрия через маточные трубы – наиболее широко принятая гипотеза, по крайней мере, для перитонеального эндометриоза [183]. Эта гипотеза подтверждается эпидемиологическими данными о повышенном риске эндометриоза при более короткой продолжительности цикла и большем количестве менструаций, а также асимметрией анатомической локализации гетеротопий [175]. На самом деле, анатомические характеристики верхних отделов брюшной полости и распространение фрагментов эндометрия, вызванных перитонеальным током по часовой стрелке, могут объяснить более высокую распространенность левосторонних поражений [35].

У самок бабуинов ретроградная менструация чаще наблюдалась у животных с эндометриозом (83 %), чем у животных без нее (51 %). Тот факт, что регургитация эндометрия является почти повсеместной, а распространенность эндометриоза составляет около 10 %, указывает на то, что для развития патологии необходимы и другие факторы [74; 121].

Дальнейшая «судьба» фрагментов эндометрия обусловлена экспрессией генов «на новом месте». Так, адгезия эпителиальных и стромальных клеток возможна лишь в случаях, когда подлежащий под мезотелием внеклеточный матрикс «обнажается» в результате местного повреждения [207].

Вторая распространенная гипотеза этиопатогенеза эндометриоза –

целомическая метаплазия, т. е. трансдифференцировка эндометриоподобного эпителия гетеротопий из мезотелия, была впервые предложена Мейером в 1924 году и развита [87]. Затем появились представления о репрограммировании мультипотентных мезенхимных клеток-предшественников [91; 188], которые способны дифференцироваться в эпителиальные и стромальные клетки эндометрия за пределами полости матки [66; 79]. Эти клетки могут быть как костно-мозгового происхождения [64], так и из базального слоя эндометрия [151].

Некоторые исследователи утверждают, что, хотя метаплазия может объяснить происхождение глубокого эндометриоза ректовагинальной перегородки, маловероятно, что это будет доминирующим механизмом для поверхностных гетеротопий брюшины, поскольку частота одновременного возникновения различных форм эндометриоидных поражений (поверхностные поражения, глубокий эндометриоз и эндометриомы) выше, чем ожидалось, если бы очаги имели другое происхождение [34]. Трансдифференцировка (или метаплазия) плоского или кубического эпителия поверхности яичников в эпителий и цитогенную строму эндометриоидных очагов также поддерживают этот механизм [123].

Метаплазия также считается причиной редких случаев эндометриоза за пределами таза, включая лимфатические узлы брюшной полости, легкие, мозг, конечности, носовую полость [99], а также в случаях агенезии мюллеровых протоков [75]. В очень редких случаях эндометриоз наблюдался у мужчин в условиях лечения эстрогенами опухолей простаты, что также подтверждает эту гипотезу [193].

Лимфоваскулярное метастазирование – еще одна гипотеза этиопатогенеза эндометриоза. Согласно этой гипотезе, клетки эндометрия и фрагменты стромы мигрируют из полости матки по лимфатическим сосудам и/или венам, колонизируя внематочные органы и ткани, чем напоминают опухоли [105]. Эта гипотеза лучше всего объясняет редкие случаи экстраатазового эндометриоза у женщин и подтверждается данными об эндометриальных эмболах в сторожевых лимфатических узлах [117]. Не менее интересные находки гетеротопий – в рубцах

после кесарева сечения и других оперативных вмешательств [27], что может свидетельствовать о вкладе лимфоваскулярного метастазирования в патогенез эндометриоза, а также иллюстрирует определенную роль клеток и матрикса микроокружения гетеротопий.

Неонатальное маточное кровотечение – более поздняя теория патогенеза эндометриоза, рассматривающая развитие гетеротопий из стволовых клеток или клеток-предшественников, потенциально присутствующих при ретроградном неонатальном маточном кровотечении, возникающем в результате выброса стероидных гормонов плаценты при рождении. Эта гипотеза подтверждается неонатальным маточным кровотечением у около 5 % новорожденных, редкостью эндометриоза у девочек до менархе и возникновением тяжелого эндометриоза у подростков [162].

Показана роль воспаления в патогенезе эндометриоза, кроме того, изменения эндометрия у пациенток с эндометриозом расценивают как хронический эндометрит [196].

Независимо от источников происхождения эндометриоподобной ткани гетеротопий: в результате ретроградной миграции фрагментов эндометрия, метаплазии мезотелия брюшины или активации покоящихся клеток в базальном слое эндометрия (или стволовых клеток мезенхимного происхождения), для последующего формирования и прогрессирования гетеротопий требуется ряд факторов. Эти факторы (в случаях ретроградной менструации) включают в себя адгезию к брюшине, инвазию, клеточную пролиферацию, ангиогенез, нейрогенез и воспаление, каждый из которых может способствовать появлению болевого синдрома. Микроокружение гетеротопий контролирует эти явления, и на их выраженность влияют многочисленные гормональные и клеточные факторы [74; 186].

Всемирный фонд исследований эндометриоза (WERF) возглавил Проект фенотипирования эндометриоза и гармонизации биобанков (EPNect) со стандартизированными инструментами и протоколами для получения обширных фенотипических данных и биологических образцов эндометриоза [219; 220], что

позволило проводить крупномасштабные исследования.

Большие надежды установить риск развития эндометриоза были связаны с генетическими исследованиями, поскольку с 1950-х годов известны семейные случаи эндометриоза, что свидетельствует о наличии предрасполагающих наследственных факторов [168]. После секвенирования генома человека в многочисленных исследованиях ассоциаций генов-кандидатов с эндометриозом убедительные результаты не получены [94; 166], хотя исследования продолжаются. Так, на 206 клинических случаях идентифицировали потенциальные гены-мишени, плеiotропно или непосредственно связанные с репродуктивными показателями и заболеваниями, включая эндометриоз. Однако без учета генетических вариантов прямое сравнение между женщинами с эндометриозом и без него не показало значительных различий в экспрессии генов эндометрия [208].

Среди полногеномных исследований эндометриоза выделяется самый крупный метаанализ, включающий 17 045 пациенток с эндометриозом из 11 независимых выборок, позволивший выявить 14 общих генетических локусов, положительно коррелирующих с эндометриозом. Большинство локусов были связаны с метаболизмом гормонов и сильнее ассоциировались или даже ограничивались III/IV стадиями болезни, что показывает гетерогенность механизмов развития различных стадий эндометриоза [145].

Четыре локуса, идентифицированные в метаанализе [93], также связаны с риском эндометриоза; эпидемиологический метаанализ с участием 402 868 женщин предполагает, по крайней мере, удвоение риска диагноза миомы тела матки среди пациенток с эндометриозом в анамнезе. Эти результаты улучшают понимание генетического вклада и биологию развития миомы, и свидетельствуют о наличии общих генетических предпосылок с эндометриозом.

Гены, расположенные возле локусов, ответственных за риск эндометриоза, предположительно, нарушают сигнальный путь Wnt, клеточную адгезию, миграцию клеток, ангиогенез, а также пути воспаления и метаболизма гормонов, вовлеченных в развитие патологии. Кроме того, полногеномные анализы выявили

причастность сигнальных путей митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) к заболеваемости I/II стадиями по AFS/ASRM [95] и выявили значительное сходство генетических вариантов, лежащих в основе эндометриоза и распределения жировой клетчатки (соотношение талии и бедер, ИМТ), и вовлекающих сигнальный путь Wnt как общий [94; 166].

В исследовании Holzer I. et al. [101] с помощью ELISA и иммуногистохимии изучены образцы эндометрия 58 лапароскопически обследованных женщин, а также с помощью ПЦР изучена относительная экспрессия (по мРНК) програнулина (GRN), белка-гомолога нейrogenного локуса (NOTCH3), фибронектина (FN1) и PTEN-индуцированной киназы 1 (PINK1). Значительные различия в экспрессии генов между различными стадиями заболевания были отмечены для GRN, NOTCH3, FN1 и PINK1 ($p < 0,05$). Эндометрий женщин с минимальной стадией эндометриоза (ASRM I) показал самую высокую экспрессию мРНК. С другой стороны, уровни белка GRN и FN1 были значительно снижены в эндометрии у женщин с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами из контрольной группы. Кроме того, для GRN и FN1 выявлена корреляция экспрессии белка с тяжестью заболевания. Таким образом, результаты предполагают потенциальное использование GRN и FN1 в качестве клинических биомаркеров для выявления эндометриоза. Кроме того, GRN, NOTCH3, FN1 и PINK1 потенциально могут быть полезны для дифференцировки основных стадий заболевания. Однако авторами подчеркивается, что необходима валидация, т. е. исследование на более крупной выборке [101].

Поиск связи между эндометриозом и риском рака эндометрия и/или яичников также находится в центре внимания [21; 150]. Установлено участие в обеих патологиях транскрипционного фактора STAT3 [92]. Отличаются ли по профилю мутаций и экспрессии генов гетеротопии яичников, предположительно ассоциированные с раком, от очагов эндометриоза, не ассоциированных с опухолями яичников, и играют ли эти изменения роли в возникновении или поддержании эндометриоза, является предметом изучения [5; 204].

Появление генетических мутаций в генах-супрессорах (ARID1A, PTEN) и

протоонкогенах (PIK3CA) происходит уже на этапе атипичного эндометриоза, который становится гормонорезистентным, имеет повышенные концентрации воспалительных цитокинов и высокий риск канцерогенеза. В связи с этим, по мнению Левакова С.А. и соавт. [23], обнаружение мутации ARID1A и активации PI3K / АКТ-сигнального пути может помочь ранней диагностике рака яичников, а профилактические мероприятия по ингибированию овуляции, снижению риска ретроградной менструации, профилактике гиперэстрогении могут привести к положительным результатам, снижая риск развития рака.

Среди 12 факторов риска инвазивного эпителиального рака яичников по данным статистического анализа с использованием международной базы данных установлена сильная корреляция между опухолевым процессом и генетической предрасположенностью к эндометриозу, а также длительным стажем курения [30].

Первый всесторонний соматический мутационный скрининг гетеротопий был проведен не в яичнике, а в очагах глубокого инфильтративного эндометриоза кишечника и брюшины; и никакие отдельные эпидемиологические исследования не сообщают о повышенном риске рака у пациентов с глубоким эндометриозом. С целью выявления мутаций были секвенированы и сопоставлены с окружающими нормальными тканями экзоны 24 гетеротопий глубокого эндометриоза с последующим целевым секвенированием мутаций, имеющих отношение к раку – в 3 очагах, и секвенированием мутации KRAS – еще в 12 очагах. Общие драйверные раковые мутации в ARID1A, PIK3CA, KRAS и PPP2R1A в эндометриоидной ткани (но не в соседней нормальной ткани) наблюдались у 21 % пациенток, образцы которых подверглись секвенированию экзона (5 из 24 случаев), тогда как мутации KRAS были обнаружены в 15 % из всех 39 проб. Соматические мутации были ограничены эпителиальными клетками в очагах поражения. Авторы подчеркнули, что, несмотря на эти результаты, нет доказательств того, что глубокий эндометриоз связан с повышенным риском рака [43].

Большинство эпигенетических исследований сосредоточено на

метиляции ДНК. Примерами воспроизводимых эпигенетических изменений являются гиперметиляция ДНК и подавление генов эндометрия, в норме экспрессирующихся в секреторную фазу менструального цикла, и влияющих на пролиферацию и инвазию. Вовлеченные гены кодируют белок NOXA10, E-кадгерин и рецептор прогестерона В [222]. Изучение стромальных клеток в здоровом эндометрии и эндометриозах выявило дифференциальное метилирование, затрагивающее кластеры генов NOX, гены стероидных ядерных рецепторов и экспрессию транскрипционных факторов семейства GATA, что, по-видимому, способствует устойчивости к прогестерону при эндометриозе [128].

1.3 Механизмы развития болевого синдрома при эндометриозе

Эндометриозидные гетеротопии со спаечным процессом расцениваются как непосредственный источник эндометриоз-ассоциированной боли [15; 156]. Существует лишь слабая корреляция между стадией эндометриоза (определяемой клинически и гистологически) и тяжестью болевого синдрома [77]. Хирургическое удаление очагов эндометриоза у 20–28 % пациенток не обеспечивает купирование болевого синдрома, что доказывает вовлечение дополнительных механизмов [54; 211].

Эндометриоз ассоциирован с дисменореей, глубокой диспареунией и циклической или нециклической тазовой болью. Наряду с этим, достаточно часто женщины сообщают о жалобах на проблемы с состоянием кишечника и мочевого пузыря [70]. К настоящему времени не удалось выделить эндометриоз-специфической боли; заболевание может протекать как бессимптомно, так и с единственным болевым симптомом различной интенсивности, а также с их сочетаниями [177].

Эндометриоз-ассоциированная хроническая боль (включающая в себя тазовую боль и диспареунию) обусловлена развитием индуцированного циклическими кровотечениями воспаления в гетеротопиях и перифокальных тканях брюшной полости, и воспаление приводит к активации чувствительных

нервных окончаний и ноцицептивных проводящих путей. По современным представлениям, в патогенезе болевого синдрома при эндометриозе участвуют воспаление, нейроангиогенез, нейрогенное воспаление, периферическая, центральная и межорганная чувствительность [133; 148; 157; 176].

Во время фазы десквамации функциональный слой эндометрия подвергается апоптозу и некрозу, что сопровождается многочисленными продуктами распада клеток, среди которых ионы железа, кислородные радикалы, простагландины и др. [37; 134]. Гетеротопии, оставаясь эндометриальными по своей природе, экспрессируя рецепторы половых стероидов, также претерпевают циклические изменения, но продукты распада оказываются не в полости матки, а в брюшной полости [178]. В результате накопления железа, активных форм кислорода, простагландина E2 и, как следствие, развития ацидоза, активируется местный иммунный ответ [36; 55].

Этот иммунный ответ в участках поражения брюшной полости доказан повышенным уровнем провоспалительных цитокинов и хемокинов, факторов роста, и простагландинов, а также наличием нейтрофилов. В перитонеальной жидкости пациенток с эндометриоз-ассоциированной хронической тазовой болью повышены простагландин E2 (PgE2), фактор некроза опухоли- α (TNF α), фактор роста нервов (NGF), хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации (RANTES), интерлейкины ИЛ-8 и ИЛ-1 β [51]. Важно отметить, что все эти медиаторы способны напрямую активировать сенсорные нервные окончания, что позволяет предположить важную роль воспалительных механизмов при эндометриозе [215].

Цитокиновый анализ перитонеальной жидкости различается у женщин с диагностированными в ходе хирургического вмешательства эндометриомами яичников, эндометриозом брюшины или глубоким инфильтративным эндометриозом. Это позволяет предполагать, что определенные профили цитокинов могут управлять различными сигнальными путями и иммунным ответом у этих пациенток [159].

В целом, персистенция гетеротопий сопровождается воспалением в

брюшине, которое посредством раздражения чувствительных нервных окончаний индуцирует хроническую тазовую боль [134]. Активация сенсорных нервных волокон для генерации и передачи боли в ЦНС является важным этапом на пути обработки болевых сигналов и способствует развитию других форм хронической висцеральной боли [102]. Хотя это циклическое воспаление может усиливать боль во время менструации, многие женщины с эндометриозом испытывают также и нециклическую боль [77]. Это указывает на то, что развитию хронической тазовой боли при эндометриозе способствуют также дополнительные механизмы, не зависящие от циклических изменений [149].

Нейроангиогенез – следующая составная часть патогенеза боли при эндометриозе. Нейроангиогенез регулируется эстрогенами и иммунными клетками, включая макрофаги, являющиеся важным источником фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактора роста нервов (NGF), экспрессия которых повышается при эндометриозе. Исходно фрагменты эндометрия не имеют внутренних сенсорных нервных окончаний, связанных с центральными путями. Чтобы гетеротопии вызывали хроническую боль, необходимо появление новых сенсорных окончаний, передающих эти сигналы. Как только фрагменты эндометрия прикрепляются к брюшине, начинается синхронизированный нейро- и ангиогенез [84].

Поскольку ангиогенные факторы способствуют кровоснабжению и поддерживают рост и формирование очага поражения, нейротрофические факторы необходимы для стимуляции как вегетативных нейронов, так и сенсорных афферентных нервов, из которых последние могут передавать ноцицептивные стимулы [187]. Повышенная плотность мелких немиелинизированных нервных волокон обнаружена в гетеротопиях и эндометрии у женщин с эндометриозом [114].

Гормональная терапия, облегчающая боль при эндометриозе, включая прогестагены и оральные контрацептивы, значительно снижает плотность нервных волокон в гетеротопиях [65]. Таким образом, экспрессия эстрогеновых рецепторов в эндометрии может предопределять тяжесть симптомов и рецидив

боли при эндометриозе. В частности, более высокая экспрессия ER- α увеличивала вероятность умеренной и тяжелой дисменореи и глубокой диспареунии. Соответственно, прогестиновая терапия снижала экспрессию ER- α , тогда как рецепторы андрогенов, экспрессия ароматазы и содержание рецепторов прогестерона не изменялись [81].

По современным представлениям, сенсibilизированные сенсорные нервные волокна в гетеротопиях поддерживают воспаление с помощью положительной обратной связи, называемой «нейрогенным воспалением». Возбуждение нервных волокон в патологических очагах приводит к высвобождению макрофагами дополнительных провоспалительных модуляторов [140]. Кроме того, активация сенсорных афферентных нервов инициирует рекрутирование тучных клеток и последующее высвобождение провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли- α , фактор роста нервов (NGF), простагландин E2 и различные интерлейкины, такие как интерлейкин-1 β , что способствует хроническому нейрогенному воспалению [155].

Периферическая сенсibilизация, лежащая в основе хронической висцеральной боли – это пластичность периферических сенсорных нервов, с характерными структурными, синаптическими или другими изменениями, приводящими к большей сенсibilизации [45; 102]. В физиологических условиях периферическая сенсibilизация вызывает снижение порога активации нейронов, вызывая боль от стимула, который обычно не вызывает боли (аллодиния) или усиливает существующую боль (гипералгезия). Этот механизм обеспечивает защиту от дальнейшего повреждения после развития воспаления из-за существующей травмы [127]. Однако ноцицепторы могут стать хронически гиперчувствительными даже после того, как затухает воспаление. Эта периферическая гиперчувствительность ноцицептивных волокон в местах поражения может играть роль в аллодинии и гипералгезии, свойственных пациенткам с эндометриозом [148].

В спайках у пациенток с эндометриозом выявлен ноцицептивный ионный канал TRPV1, причем увеличение коррелирует с интенсивностью боли [138].

Имеется предположение, что хроническая сенсibilизация периферических сенсорных нервных волокон при эндометриозе, в свою очередь, вызывает сенсibilизацию ЦНС, или центральную сенсibilизацию [102; 176]. Это вызывает длительную гипервозбудимость в отсутствие патологических стимулов и считается причиной «необъяснимой» хронической боли [155].

В патогенезе болевого синдрома важна и межорганная сенсibilизация, т. к. при эндометриозе имеется высокий уровень коморбидности с другими хроническими болевыми синдромами, связанными с периферическими и центральными изменениями в обработке боли, включая фибромиалгию, мигрень и синдром болезненного мочевого пузыря [49]. Точные механизмы, ответственные за межорганную сенсibilизацию, неясны, однако висцеральные афференты сходятся в аналогичные области спинного мозга, обеспечивая возможность сенсibilизации соседних клеток из-за пространственной локализации [102].

После нейроангиогенеза, который заключается в появлении экспрессирующих CGRP, TRPV1 и TRPA1 нервных волокон, чувствительные нервы, иннервирующие эндометриоидные гетеротопии, могут сходить с афферентов с периферии в одни и те же спинномозговые пути. Таким образом, они будут иметь одни и те же нейроны и одни и те же ядра в спинном мозге [152]. Поскольку расположение гетеротопий случайно, это может объяснить, почему болевые ощущения неоднородны в разных клинических наблюдениях с эндометриозом.

Межорганная сенсibilизация может также базироваться на анатомически общих путях иннервации различных органов. Так, один периферический нейрон может посылать коллатерали аксона («дихотомические афференты») к нескольким органам брюшной полости одновременно [46]. Эти дихотомические афференты встроены в физиологическую координацию половой, дефекационной и мочевыделительной функций, поэтому сенсibilизация этих путей при патологических состояниях может привести к межорганной сенсibilизации. Установлено, что эти нейроны совместно иннервируют ряд органов малого таза, включая толстую кишку/матку [212], толстую кишку/мочевой пузырь [102],

толстую кишку/влагалище [137]. В большинстве случаев пациентки нуждаются в психологической помощи и патогенетической терапии [50; 67].

1.4 Внеклеточный матрикс и гликозилированные молекулы в патоморфогенезе наружного генитального эндометриоза

Подчиняясь циклическому изменению гормонального фона, сформированные гетеротопии персистируют, продуцируя протео- и липолитические ферменты в составе менструально-подобных кровянистых выделений. Данный способ функционирования не приводит к формированию соединительнотканной капсулы, что в ряде случаев помогает проводить дифференциальную диагностику с другими новообразованиями гениталий. В эндометриомах яичников большого размера (так называемых «шоколадных кистах») накапливается содержимое – густая коричневая жидкость с продуктами кровоизлияний с большим количеством гемосидерина, по внешнему виду напоминающая шоколад. Отсутствие окружающей соединительнотканной капсулы, способность к инфильтрирующему росту и «метастазированию» в совокупности сближают эндометриоз с опухолевым процессом. Тем не менее, в отличие от истинной опухоли, эндометриозу не свойственны клеточная атипия и прогрессивный автономный рост. Более того, в отличие от опухолевого процесса, для эндометриоза характерен благоприятный эффект беременности, т. к. длительное воздействие прогестерона желтого тела и плаценты на гетеротопии подавляет в них клеточную пролиферацию. При этом известно, что беременность стимулирует прогрессирующий рост ряда опухолей [17].

Для персистенции эндометриоидных гетеротопий необходим не только определенный уровень эстрогенов, но и специфические условия микроокружения [55; 68], которые во многом определяются внеклеточным матриксом и композицией в нем крупных молекул – протеогликанов [122]. Молекула протеогликана состоит из корового, или сердцевинного, белка, к которому ковалентно присоединены неветвящиеся углеводные цепи сульфатированных

гликозаминогликанов, несущие отрицательный заряд [126; 143].

Членом семейства гепарансульфат протеогликанов является синдекан-1 (SDC1), хорошо известный как CD138 – маркер плазматических клеток, а также хронического эндометрита [62]. Внимание к роли внеклеточного матрикса и протеогликанов в репродуктивной функции женщин неуклонно возрастает [4].

По локализации протеогликаны делятся на полностью внеклеточные, перичеллюлярные и протеогликаны клеточной поверхности [125]. Большинство свободных и перичеллюлярных протеогликанов являются хондроитин и/или дерматансульфат протеогликанами, но имеются также 4 типа гепарансульфат протеогликанов: перлекан, агрин, коллаген VIII типа и тесикан. Перлекан экспрессируется в базальных мембранах эпителиальных и эндотелиальных клеток, а также в хряще [107]. Его коровий белок молекулярной массой 470 kDa включает в себя 5 модулей, из них домен I несет три цепочки GAG (в основном HS). Перлекан связывается с различными белками ЭЦМ и молекулами клеточной адгезии, такими как интегрины, факторы роста фибробластов (FGFs), ламинин-1, фибронектин, коллаген IV типа и т. д. За счет этих взаимодействий перлекан играет важную роль в архитектуре и целостности базальной мембраны, а также в физиологических и патологических процессах, таких как атеросклероз, ангиогенез и канцерогенез. В этом контексте стоит отметить, что расщепление протеазами С-концевой области перлекана приводит к высвобождению эндорепеллина-пептида с мощными антиангиогенными свойствами [42; 125].

Протеогликаны клеточной поверхности – это синдеканы и глипиканы, коровые белки которых являются трансмембранными. Синдеканы представлены семейством из 4 различных белков – синдеканов-1–4, в соответствии с порядком их открытия. Синдекан-1 (синоним CD138) в основном обнаруживается в эпителиальных клетках и циркулирующих злокачественных клетках, в то время как синдекан-2 присутствует в эндотелиальных клетках, фибробластах и гепатоцитах. Синдекан-3 обнаружен только в нервной ткани, тогда как синдекан-4 является наиболее широко распространенным [141; 144].

Синдеканы представляют собой трансмембранные белки I типа, состоящие из короткой внутриклеточной С-концевой последовательности, трансмембранного участка и внеклеточного домена. Внеклеточный домен является наиболее вариабельной частью белка, при этом сходство последовательностей между синдеканами составляет всего 10–20 % [107]. Однако некоторые особенности аминокислотной последовательности остаются высококонсервативными, такие как близкий к трансмембранному домену кластер основных аминокислот, мотивы узнавания протеаз, ответственные за отщепление эктодомена, и цепи присоединения гликозаминогликанов (GAG). Примечательно, что природа, количество и положение цепей GAG на коровом белке синдеканов неизменны у разных видов, таким образом, подтверждая важную роль эктодомена в представлении и распределении цепей GAG в четко определенном пространственном расположении.

Глипиканы обнаруживаются во многих клетках и тканях. Это высококонсервативные белки (более 90 % гомологии между видами), их богатый цистеином внеклеточный домен заякорен в плазматической мембране с помощью гликозил-фосфатидилинозитола (GPI). В семействе глипиканов 6 членов: глипикан-1, глипикан-2 (или цереброгликан, в основном экспрессируемый в период развития нервной системы), глипикан-3 (или OCI-5), глипикан-4 (или -K), а также -5 и -6 [98]. Глипиканы – это строгие HSPGs, за исключением глипикана-5, который также несет цепи CS/DS [90]. Хотя в этих белках отсутствуют трансмембранные и цитоплазматические домены, было показано, что глипиканы участвуют в клеточном ответе на многие факторы роста и морфогены [89].

Некоторые биологические свойства глипиканов можно объяснить их GPI-закреплением на мембране, что позволяет им (и их лигандам) локализоваться в raft-специализированных микродоменах плазмолеммы [194]. Кроме того, глипиканы могут открепляться с поверхности клетки посредством отщепления «якоря» внеклеточной липазой. Изменения экспрессии глипиканов наблюдались при различных опухолевых заболеваниях [130].

Наряду с синдеканами и глипиканами, имеются другие белки, несущие цепи

HS. Например, рецептор TGF III типа, (или бетагликан), который может одновременно связываться с TGF посредством его корового белка и с FGF-2 – через HS-цепи [39]. Бетагликан ассоциирован с эмбриональной эпителиально-мезенхимальной трансформацией, а также с прогрессированием опухолей [38].

Цепи гепарансульфата имеются и на эпикане (или CD44E) в результате альтернативного сплайсинга гена CD44. CD44E экспрессируется на моноцитах, присоединяя ряд лигандов, в т. ч. FGF-2, VEGF и HB-EGF, но не хемокины, такие как MCP-1 или IL-8. Напротив, CD44E при экспрессии на эндотелиоцитах капилляров может связываться с провоспалительным хемокином MIP-1 [78]. CD44E ассоциирован с воспалением, заживлением ран и метастазированием опухолей [195].

После биосинтеза дальнейшая модификация структуры и функции HS может происходить на постсинтетическом уровне за счет действия ферментов, нацеленных или на цепи гепарансульфата, или на коровый белок HSPGs [120]. Основными участниками таких процессов являются гепараназы, шеддазы и внеклеточные 6-О-эндосульфатазы семейства сульфатаз [107; 217].

Гепараназа – эндо- β -D-глюкуронидаза, имеет многогранные функции, которые разворачиваются как во внутриклеточном, так и во внеклеточном компартментах. Прогепараназа, первоначально секретируемая в виде неактивной формы, связывается с HSPG на клеточной поверхности с образованием комплекса, который будет подвергаться эндоцитозу. Трафик из ранних эндосом к лизосомам приводит к активации гепараназы, которая будет участвовать в катаболизме HSPGs. Отщепление ею HS-цепей генерирует дополнительные углеводные остатки и усиливает процесс деградации с помощью экзогликозидаз [153]. Лизосомальная гепараназа также участвует в формировании аутофагосом и может внедриться в ядро и взаимодействовать с хроматином, регулируя метилирование некоторых генов и их транскрипцию [198].

Гепараназа может сразу секретироваться во внеклеточную среду в виде активированной формы, которая разрушает HS и вызывает ремоделирование ЭЦМ. Внеклеточная активность гепараназы приводит к изменению архитектуры

ЭЦМ и высвобождению биологически активных фрагментов HS, а также хранящихся в ЭЦМ лигандов HS, таких как факторы роста, хемокины и морфогены. Благодаря своей активности, гепараназа ассоциирована с широким спектром физиологических и патологических процессов, включая рост опухоли, ангиогенез, инвазию и химиорезистентность, воспаление, фиброз, коагуляцию и тромбоз, а также патогенез вирусных инфекций [111].

Примечательно, что существует гепараназа II (Hpa2), гомолог гепараназы, которая не проявляет ферментативной активности, но способна связываться с HS, не вызывая интернализацию HSPGs. Таким образом, Hpa2 конкурирует с гепараназой и действует как опухолевый супрессор [153].

Экспрессия гепараназы-1 повышается в различных злокачественных опухолях и играет важную роль в опухолевом ангиогенезе и метастазировании. Гепараназа-1 стимулирует ангиогенез в опухолевой ткани, высвобождая факторы роста, такие как фактор роста фибробластов и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), кумулирующиеся в экстрацеллюлярном матриксе, а также путем индукции экспрессии VEGF и циклооксигеназы-2. Гепараназа-1 способствует метастазированию опухолей, разрушая ГСПГ в экстрацеллюлярном матриксе и в базальных мембранах [216]. Кроме того, гепараназа-1 может проявлять адгезивные свойства и способствовать миграции эндотелиальных клеток. Гепараназа-1 участвует в патогенезе многих патологических состояний (диабетическая нефропатия [113], гиперчувствительность замедленного типа) [182].

Экспрессия гепараназы-1 также обнаружена в нескольких типах клеток репродуктивной системы и может играть важную роль в ремоделировании тканей. Например, экспрессия гепараназы-1 обнаружена в ворсинчатом трофобласте и в эндотелии фетальных капилляров [139], способствуя ремоделированию ткани, инвазии трофобласта и имплантации эмбриона. Zcharia E. et al. [210] показали, что мыши с гиперэкспрессией гепараназы-1 (контролируемой активатором β -актина) во всех тканях имеют значительно более высокий темп имплантации по сравнению с контрольной группой. Дальнейшие исследования показали, что

предварительная обработка *in vitro* мышинных эмбрионов рекомбинантной гепараназой-1 способна повысить темпы имплантации [109].

Затем стало актуальным изучить, экспрессируется ли гепараназ-1 в эндометрии и участвует ли она в ремоделировании эндометрия при подготовке его к имплантации бластоцисты и последующем ангиогенезе. На основе исследований Elkin M. et al [171], продемонстрировавших способность эстрогенов индуцировать экспрессию гепараназы-1 в клетках рака молочной железы, Xu X. et al [80; 116] изучили экспрессию гепараназы-1 в эндометрии в различные фазы менструального цикла. В их работе показано, что экспрессия гепараназы-1 увеличивается в эндометрии, начиная с поздней стадии пролиферации и особенно в секреторную фазу, и что эстрогены способны индуцировать экспрессию гепараназы-1 и деградацию ГС клеточных стенок и базальных мембран. Экспрессия гепараназы-1 имела статистически значимую обратную зависимость от наличием гепарансульфат протеогликана в эндометрии, что свидетельствует об участии гепараназы-1 в деградации ГС в базальных мембранах эндометрия.

В целом, гепараназ-1 участвует в различных физиологических и патологических процессах [88; 110; 112; 118; 167].

Шеддазы – это общее название ферментов, которые нацелены на отщепление с плазмолеммы внеклеточных доменов коровых белков HSPGs (в т. ч. вместе с цепями HS). К ним относятся протеазы, например, матриксные металлопротеиназы (MMPs), эластаза и другие [142].

HSPGs клеточной поверхности и их слущенные эктодомены проявляют различные биологические активности, например, высвобождение больших количеств HSPG происходит во время воспаления [100]. При этом растворимые эктодомены выполняют основные регуляторные функции, связываясь с провоспалительными хемокинами и влияя, таким образом, на их биодоступность и организацию хемотаксических градиентов. С одной стороны, они проявляют провоспалительную активность, поскольку, как было показано, стимулируют toll-подобный рецептор-4 врожденного иммунитета и способствуют миграции нейтрофилов [184]. С другой стороны, они также участвуют в ослаблении

воспалительной реакции за счет снижения выработки провоспалительных цитокинов и подавления миграции иммунных клеток [83].

Высвобождение синдекана-1 изучалось при опухолях, и было показано, что оно способствует пролиферации и миграции опухолевых клеток *in vitro* и росту опухоли *in vivo* [59]. Удивительно, но в миеломе высвобождение корового белка синдекана с плазмолеммы усиливается самой гепараназой [108], таким образом, иллюстрируя сложные взаимодействия при модификации гепарансульфатов.

Наконец, роль шеддинга HSPGs продемонстрирована в патогенезе генерализации бактериальных инфекций, в частности, при инфекции *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, в т. ч. путем ингибирования иммунитета инфицированного [31].

Сульфатазы, наряду с процессом биосинтеза HS, могут дополнительно регулировать 6-О-сульфатирование HS [146]. Несмотря на возрастающий интерес к регуляторам активности HS, сульфатазы остаются плохо изученными ферментами. Необходимо более глубокое понимание их структурной организации и изучение их роли в патологических процессах с активным вовлечением HS, например, при воспалении и нейродегенеративных заболеваниях [107].

Становится ясно, что, даже имея полное знание уровней экспрессии всех соответствующих генных продуктов, мы все еще недостаточно понимаем структуру и пути, взаимосвязь и динамику вовлеченных молекул, чтобы предсказать точную структуру HS, синтезируемых в разных клеточных типах при определенных условиях. Приоритетные разработки на стыке структурной биохимии и интегральной клеточной биологии будут ключом к раскрытию того, как изменчивая и динамическая природа «гагосом» может создавать такое большое биологическое разнообразие и сложность [107].

Шесть пар образцов эу- и гетеротопического эндометрия были проанализированы методом ПЦР в реальном времени у пациенток с эндометриозом. Кроме того, для контроля использовали биоптаты эндометрия 11 здоровых женщин детородного возраста в ранней пролиферативной фазе менструального цикла. Всего в эндометриоидных гетеротопиях изменена

экспрессия 291 гена; при этом нарушение регуляции генов SPARC, MYC, MMP3 и IGFBP1 может быть ответственным за модификации клеточного гомеостаза. Для исследуемых генов в эндометрии в норме и при эндометриозе достоверных различий не обнаружено [60].

Изучены молекулярно-биологические особенности эутопического и эктопического эндометрия у 46 больных с аденомиозом, 44 с эндометриоидными кистами яичников и 34 с распространенными сочетанными формами генитального эндометриоза репродуктивного возраста с эутопическим эндометрием в фазе пролиферации без гиперпластических или воспалительных изменений [12]. В качестве контрольной группы исследованы 10 образцов эндометрия в фазе пролиферации, полученных на судебно-медицинских вскрытиях женщин без патологии репродуктивной системы. Показано, что как железистый, так и стромальный компоненты эктопического и эутопического эндометрия при разных формах эндометриоза отличаются от неизмененного эндометрия своими молекулярно-биологическими особенностями, в т.ч. экспрессией белков Ki-67, Bcl-2, Bax, VEGF, трансформирующего фактора роста β 1, матриксных металлопротеиназ-2 и -10, ингибитора матриксной металлопротеиназы-2 и фермента ароматазы цитохрома P450.

Более современные исследования позволяют получать дополнительные и детальные сведения о различиях между эу- и гетеротопическим эндометрием, особенно в плане опухолевой трансформации патологических очагов и/или предрасположенности к раку эндометрия и яичников. Так, кластерный генный анализ 15 клинических наблюдений продемонстрировал, что ткань эндометриоидных гетеротопий вариабельна в отношении паттерна экспрессии ряда генов, и была выделена подгруппа «Endo-hi» (2 образца из 15) с высокими уровнями экспрессии генов SDC1, SDC4 и молекул, вовлеченных в TGF- β -сигналлинг (TGF- β 1, ESR1, CTNNB1, SNAI1, BMI1); остальные 13 из 15 образцов («Endo-lo») демонстрировали низкий профиль экспрессии перечисленных генов.

В этом же исследовании трехмерные сфероиды, полученные из образцов «Endo-hi», показали aberrантную экспрессию SDC1 и усиленную инвазию 3D-

сфероидов *in vitro* после обработки rhTGF- β 1. Однако этот аномальный проинвазивный ответ был снижен через подавление SDC1 при обработке TGF- β 1. Интересно, что транскриптомные сигнатуры трехмерных сфероидов, «молчащих» по SDC1 и обработанных TGF- β 1, показали снижение сигнальных путей, связанных с раком, - WNT и GPCR [190].

В онкологии терапевтический потенциал производных гепарина и миметиков гепарансульфата (HS) (наряду с антикоагуляцией), обусловлен их способностью связывать и модулировать функцию широкого спектра HS-связывающих белков, играющих ключевую роль в канцерогенезе и прогрессировании опухолей [132]. Идентифицированы производные гепарина со значительно сниженной или отсутствующей антикоагулянтной активностью, но с сохраненной или повышенной противоопухолевой активностью. Эти исследования проложили путь к раскрытию структурных требований к ингибирующим эффектам миметиков HS на передачу сигналов гепараназы, селектинов и рецепторов фактора роста, а также к ограничению побочных эффектов.

Фактически, миметики HS влияют на биологическое «поведение» опухоли посредством многоцелевого механизма действия, основанного на влиянии на опухолевые клетки и различные компоненты микроокружения опухоли. Значительная способность усиливать противоопухолевые эффекты комбинированного лечения по сравнению со стандартными методами была показана на нескольких моделях опухолей. Первые миметики HS проходят клинические испытания [132].

1.5 Резюме

Эндометриоз яичников — эстроген-зависимое заболевание с прогрессивным ростом эктопических очагов эндометрия за пределами полости матки, которое может иметь бессимптомное течение, однако чаще значительно снижает качество жизни пациенток, сопровождаясь болевым синдромом и

бесплодием. При этом эндометриоз может потенциально иметь такие последствия, как опухоли яичников.

Несмотря на исследование эндометриоза при помощи полногеномных методов исследования, надежные биомаркеры для неинвазивной диагностики эндометриоза отсутствуют. В последние годы усилия исследователей по всему миру направлены на изучение генной экспрессии в эндометрии, и различия могут быть использованы в качестве биомаркеров для малоинвазивной диагностики наружного генитального эндометриоза. Опубликован ряд отечественных исследований, посвященных анализу профилей генной экспрессии в эндометрии. В концепциях патоморфогенеза эндометриоза яичников отмечена роль воспаления. По-прежнему золотым стандартом диагностики являются лапароскопия с биопсией и гистологическое подтверждение патологического процесса.

В фундаментальных характеристиках эндометриоза и его вероятной ассоциации с предопухолевыми и опухолевыми изменениями актуально изучение ремоделирования внеклеточного матрикса, в котором большой удельный вес и многообразные функции принадлежат протеогликанам.

Протеогликаны являются одними из основных структурных молекул внеклеточного матрикса; они состоят из коровых белков, к которым присоединены цепи гликозаминогликанов. Гепарансульфат протеогликаны организуют межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия и имеют тканевую специфичность. Среди них ведущие роли принадлежат синдекану и глипикану, локализованным непосредственно на плазмолеммах, а также перлекану, экспрессируемому в базальных мембранах эпителиальных и эндотелиальных клеток.

Через коровые белки или цепочки гликозаминогликанов гепарансульфаты связываются с различными белками внеклеточного матрикса и молекулами клеточной адгезии, такими как интегрины, факторы роста, ламинин-1, фибронектин, коллаген IV типа и т. д. За счет этих взаимодействий гепарансульфаты играют важные роли в широком спектре физиологических и

патологических процессов, в т. ч. опухолевых [42; 125].

Функциональная активность гепарансульфатов во многом определяется гепараназой – ферментом биodeградации их углеводных цепей. Это единственная у млекопитающих эндо- β -D-глюкуронидаза, выполняющая многогранные функции во внеклеточном и внутриклеточном компартментах [153].

Внеклеточная активность гепараназы, связанная с разрушением цепочек гликозаминогликанов и повышением биодоступности коровых белков для матриксных металлопротеиназ, приводит к изменению архитектуры внеклеточного матрикса и высвобождению биологически активных лигандов гепарансульфата, таких как факторы роста, хемокины и морфогены. Гепараназа ассоциирована с широким спектром физиологических и патологических процессов, включая воспаление, адгезию, ангиогенез, фиброз, рост опухоли, инвазию и химиорезистентность. Внимание к роли внеклеточного матрикса и протеогликанов в репродуктивной функции человека неуклонно возрастает.

ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациенток и деление на группы

Проведено клиническое (оценка болевого синдрома), молекулярно-биологическое и иммуногистохимическое исследование клинического материала 92 пациенток в возрасте от 29,88 до 30,70 года (30,16 (2,79) года), прооперированных по поводу наружного генитального эндометриоза (НГЭ).

Пациентки разделены на три репрезентативные по возрасту группы в зависимости от стадии НГЭ, согласно классификации американского общества по проблемам фертильности [180] и клинических рекомендаций по эндометриозу российского общества акушеров-гинекологов [23], основанных на подсчете выраженных в баллах общей площади и глубины эндометриоидных гетеротопий: 1-я группа – 12 пациенток с НГЭ I стадии (13 %), 2-я – 60 пациенток с НГЭ II стадии (65 %), 3-я группа – 20 пациенток с НГЭ III стадии (22 %).

Клинический диагноз «эндометриоз» верифицировали только путем визуализации в процессе хирургического вмешательства (в настоящей работе преимущественно лапароскопическим доступом), хотя эндометриома и глубокий инфильтративный эндометриоз были выявлены методами инструментальной диагностики (УЗИ или МРТ) [76]. Локализацию эндометриоидных очагов определяли при лапароскопии (рисунок 1).

Затем операционный материал изучали светомикроскопически. Для патоморфологического подтверждения эндометриоза в препаратах имелись как минимум два гистологических маркера заболевания – эндометриальный эпителий, эндометриальные железы, эндометриальная строма и сидерофаги [56]. При гистологическом исследовании удаленных в ходе хирургического вмешательства эндометриоидных очагов определялись эндометриальные железы и цитогенная строма.

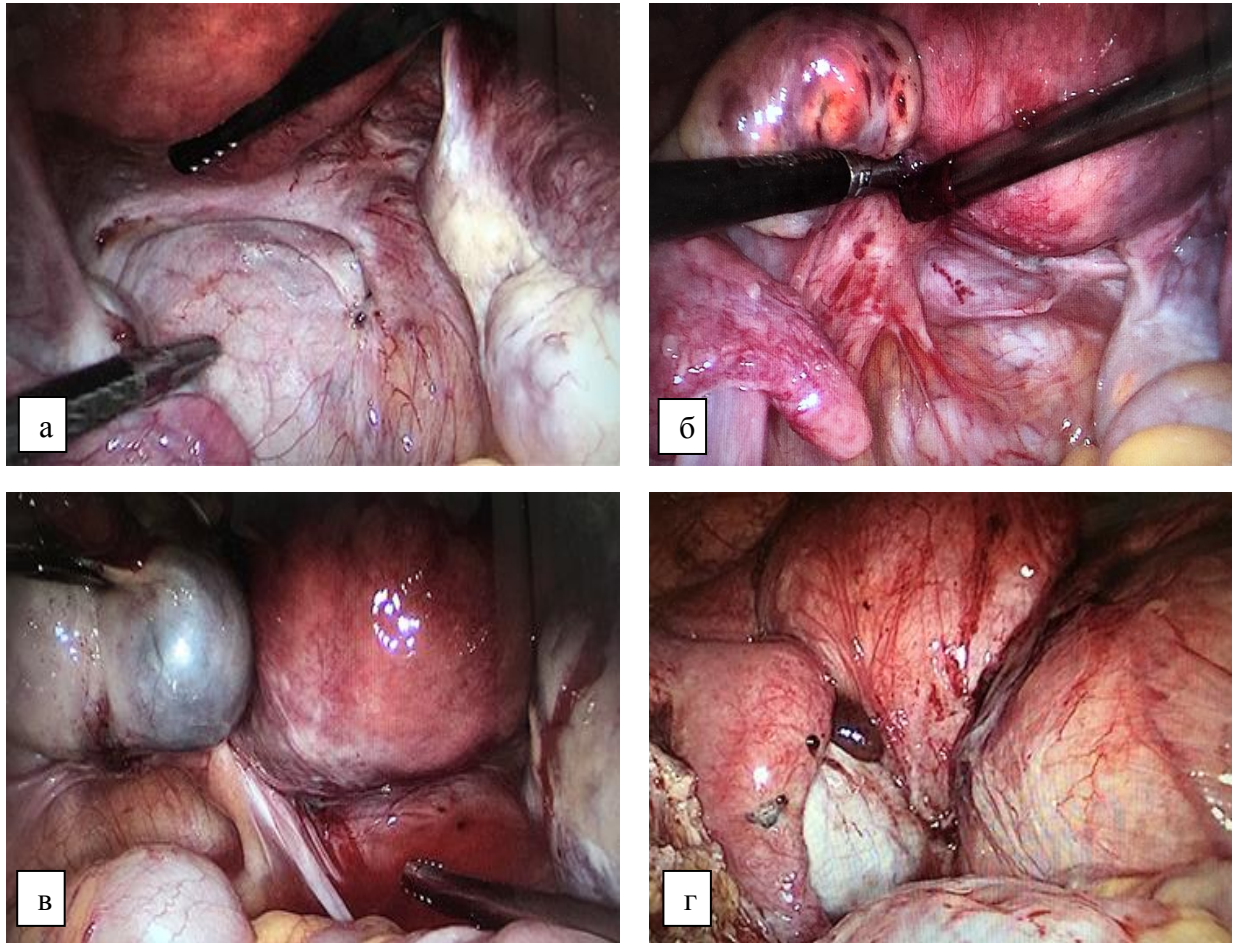


Рисунок 1 – Лапароскопическая картина у пациенток репродуктивного возраста в пролиферативную фазу менструального цикла при эндометриозе I стадии (а), II стадии (б), III стадии (в) и IV стадии (г)

Нами проведено клиническое описательное исследование. Критерии включения в исследование: показания к оперативному лечению в соответствии с клиническими рекомендациями [1], в т. ч. бесплодие, болевой синдром и наличие эндометриoidных кист яичников диаметром более 3 см, а также гистологически верифицированный наружный генитальный эндометриоз и информированное согласие пациентки. Критерии исключения: беременность, онкологическая патология, иммунодефицитные состояния, декомпенсированная экстрагенитальная патология.

Комплексное клинко-морфологическое исследование выполнено на клинических данных и биоматериале 20 пациенток в возрасте $27,7(4,3)$ года с

эндометриоидными кистами яичников III стадии (по критериям Л. В. Адамян и соавт.) [1], прооперированных в период с 2014 по 2016 годы в гинекологическом отделении ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (главный врач – канд. мед. наук, доцент А. В. Юданов), являющемся клинической базой кафедры акушерства и гинекологии (заведующий кафедрой – д-р мед. наук, проф. И. О. Маринкин) ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Оперативное лечение проведено в объеме вылущивания эндометриом – у 19 пациенток и резекции яичников в 1 случае, и всем женщинам выполнены иссечение очагов эндометриоза в малом тазу и разъединение спаек.

Критерии включения в исследование на данном этапе: показания к плановому оперативному лечению в соответствии с клиническими рекомендациями, репродуктивный возраст, уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) менее 15 мМЕ/мл, уровень антимюллера гормона (АМГ) не менее 2 нг/мл, гистологически верифицированный эндометриоз и информированное согласие пациентки.

Критерии исключения: беременность, прием гормональных препаратов минимум за 3 месяца до операции, онкопатология, иммунодефицитные состояния, декомпенсированная экстрагенитальная патология.

В контрольную группу вошли 90 пациенток аналогичного возраста (от 24 до 36 лет, в контрольной группе – 29,70 (2,49) года), которым проводилась лапароскопия при обследовании в плане подготовки к вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ).

Лечение и манипуляции с пациентами проводили с их письменного информированного согласия и протоколировали в соответствии с законодательством РФ и этическими принципами проведения медицинских исследований, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с изменениями, принятыми на 59-й Генеральной ассамблее WMA (Сеул, Южная Корея, 2008).

Исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский

государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 63 от 27.03.2014).

2.2 Клинические методы исследования пациенток

При обследовании пациенток с наружным генитальным эндометриозом особое внимание уделяли анамнезу: жалобы с акцентом на наличие болевого синдрома и характер боли, характеристика менструальной функции, число беременностей и их исходы, гинекологические заболевания, стандартный соматический статус.

Важным, высокоинформативным методом исследования пациенток являлся физикальный гинекологический осмотр, позволяющий выявить опухолевидные образования в области придатков (эндометриоидные кисты), увеличение размеров матки, ограничение ее подвижности, а также оценить состояние влагалищных сводов и ректовагинальной клетчатки.

С целью диагностики и предварительной оценки распространенности патологического процесса всем пациенткам проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза и брюшной полости, по показаниям – магнитно-резонансная томография.

Гормональный профиль пациенток исследовали в рамках оценки основных показателей овариального резерва - фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и антимюллера гормона (АМГ), с целью определения этапности хирургической тактики и выявления возможных показаний к предоперационному проведению сегментированных протоколов ВРТ.

Исследование содержания в крови маркера СА125 проведено с помощью набора реагентов ARCHITECT CA125 II Reagent Kit («Abbott», США), с референсным интервалом до 35 Ед/мл.

С целью объективизации диагностики интенсивности проявлений болевого синдрома применялась визуальная аналоговая шкала (ВАШ) (Visual analogue scale (VAS)). Шкала представляет собой непрерывную горизонтальную или

вертикальную линию длиной 10 см с расположенными на ней двумя крайними точками: «отсутствие боли» и «сильнейшая боль, какую можно только представить».

На основании распределения баллов рекомендована следующая классификация: нет боли (0–4 мм), слабая боль (5–44 мм), умеренная боль (45–74 мм), сильная боль (75–100 мм). Достоинства данного метода: быстрота и простота проведения, применение ограничено только у пациентов пожилого возраста с когнитивными нарушениями, метод является чувствительным для количественной оценки боли и полученные данные хорошо коррелируют с другими методами измерения ее интенсивности.

В плане предоперационной подготовки пациенток проводилось стандартное клинико-лабораторное и инструментальное обследование.

Хирургическое лечение. Оперативное лечение пациенток выполняли в плановом порядке в течение фолликулярной фазы менструального цикла, лапароскопическим доступом в объеме удаления эндометриoidных гетеротопий (таблица 1). По клиническим показаниям проводилась интра- или предоперационная гистероскопия, и результаты исследования представлены в таблицах 2 и 3.

По данным гистологического исследования биоптатов эндометрия, в 1-й группе в половине случаев выявлены признаки хронического эндометрита, по одному случаю – полип эндометрия и простая очаговая железистая гиперплазия без атипии. Во 2-й группе в одном случае выявлен полип цервикального канала; в 3-й группе – полип эндометрия (2 случая) и признаки хронического эндометрита (1 случай).

Таблица 1 – Характеристика плановых оперативных вмешательств

Объем операции	1-я группа n = 12		2-я группа n = 60		3-я группа n = 20		Контроль n = 90	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Вылущивание эндометриомы	0	0	59	98,3	19	95,0	0	—
Резекция яичников	1	8,3	0	0	1	5,0	2	2,2
Коагуляция и иссечение очагов эндометриоза	12	100,0	39	65,0	14	70,0	0	—
Разъединение спаек	4	33,3	40	66,6	20	100,0	90	100
Миомэктомия	0	0	4	6,6	5	25,0	4	4,4
Аднексэктомия	0	0	0	0	1	5,0	1	1,1
Тубэктомия	0	0	1	1,6	0	0	9	10,0
Фимбриопластика	0	0	2	3,3	0	0	1	1,1
Удаление параовариальной кисты	1	8,3	4	6,6	0	0	4	4,4
Удаление фибромы яичника	0	0	4	6,6	0	0	1	1,1
Каутеризация яичников	3	25,0	4	6,6	0	0	0	—
Биопсия яичника	6	50,0	1	1,6	0	0	51	56,7
Хромосальпингоскопия	11	91,6	29	48,3	15	75,0	88	97,8
Резекция большого сальника	1	8,3	0	0	0	0	0	—
Резекция кишки	0	0	0	0	1	5,0	0	—
Дренирование брюшной полости	1	8,3	6	10,0	4	10,0	0	—

Таблица 2 – Операционные находки (лапароскопия)

Операционные находки	1-я группа n = 12		2-я группа n = 60		3-я группа n = 20		Контроль n = 90	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Эндометриоз переднематочного пространства	2	16,6	14	23,3	8	40,0	2	2,2
Эндометриоз позадиматочного пространства	10	83,3	42	70,0	16	80,0	2	2,2
Эндометриоз крестцово-маточных связок	10	83,3	39	65,0	15	75,0	1	1,1

Операционные находки	1-я группа n = 12		2-я группа n = 60		3-я группа n = 20		Контроль n = 90	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Эндометриоз широких маточных связок	1	8,3	1	1,6	2	10,0	0	—
Миома матки	0	0	8	13,3	7	35,0	9	10,0
Двурогая матка	1	8,3	0	0	0	0	1	1,1
Эндометриома правого яичника	4	33,3	43	71,6	17	85,0	0	—
Эндометриома левого яичника	5	41,6	37	61,6	17	85,0	0	—
Киста желтого тела	0	0	4	6,6	0	0	1	1,1
Фолликулярная киста	0	0	4	6,6	0	0	1	1,1
Кистома яичника	1	8,3	1	1,6	0	0	6	6,7
Поликистоз яичников	1	8,3	0	0	0	0	11	12,2
Кистовидная дегенерация яичников	0	0	3	5,0	0	0	0	—
Трубы интактны	12	100,0	55	91,6	20	100,0	0	—
Гидросальпинкс	0		4	6,6	0	0	4	4,4
Спаечный процесс	3	25,0	33	55,0	19	95,0	86	95,6
Фиброма яичника	0	0	4	6,6	0	0	1	1,1
Параовариальная киста	0	0	4	6,6	0	0	4	4,4
Увеличение матки	2	16,6	15	25,0	8	40,0	11	12,2

Таблица 3 – Гистологическое исследование (лапароскопия)

Гистологическое исследование	1-я группа n = 12		2-я группа n = 60		3-я группа n = 20	
	п	%	п	%	п	%
Эндометриома яичника	0	0	60	100,0	20	100,0
Фолликулярная киста	0	0	4	6,6	0	0
Киста желтого тела	0	0	7	11,6	1	5,0
Серозная цистаденома	1	8,3	1	1,6	0	0
Фиброма яичника	0	0	2	3,3	0	0
Параовариальная киста	0	0	2	3,3	0	0
Лейомиома матки	0	0	4	6,6	4	20,0
Эндометриоз кишки	1	8,3	0	0	0	0

2.3 Молекулярно-биологическое исследование

В операционном материале и эутопическом эндометрии 11 пациенток в возрасте 30,7 (6,3) года с эндометриоидными кистами яичников III стадии с помощью полуколичественной ОТ-ПЦР в реальном времени исследовано содержание мРНК трех представителей семейства HSPGs и фермента биodeградации гепарансульфатов гепараназы (HPSE). От каждого образца резецированных эндометриоидных кист и биоптатов эндометрия немедленно отсекали фрагменты объемом примерно 0,3 см³ и помещали раствор RNALater (ThermoFisher Scientific) при комнатной температуре, которая позволяет длительное время обеспечивать сохранность белков и нуклеиновых кислот.

Затем образцы охлаждали до +4 °C и хранили при –20 °C для последующего молекулярно-биологического исследования. Оставшиеся фрагменты нативной ткани сразу фиксировали в забуференном формалине, проводили через гистологический автомат и заливали в гистомикс для гистологического и ИГХ исследования.

Выделение РНК из образцов проводили с помощью QIAzol Lysis Reagent (Qiagen, США) с доочисткой на колонках RNeasy Plus Mini (Qiagen, США) согласно инструкции производителя. Качество полученной РНК оценивали с помощью электрофореза в агарозном геле; после этого для синтеза кДНК использовали 0,2 мкг РНК и RevertAid First Strand cDNA Synthesis kit (ThermoFisher Scientific, США).

Экспрессию исследуемых генов (SDC1, GPC1, HSPG2 и HPSE) анализировали с помощью ОТ-ПЦР в реальном времени в трех повторах с использованием БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue (Биолабмикс, РФ) и амплификатора CFX-96 Touch (Bio-Rad, США). Использовали следующие условия ПЦР: первичный прогрев при 95 °C в течение 3 мин, затем 40 циклов 95 °C в течение 10 сек, 59 °C в течение 20 сек и 72°C в течение 30 сек; суммарный объем реакции составлял 25 мкл. Экспрессию оценивали по методу $2^{-\Delta C_t}$, в качестве гена сравнения использовали глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу

(GAPDH). Рабочие праймеры приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Праймеры (ThermoFisher Scientific) для ПЦР-исследования биоптатов эндометрия и операционного материала эндометриом яичников

GeneBank	Символ	Описание	Последовательности нуклеотидов
NM_002997	SDC1	Синдекан-1	F 5'-CTCTGGCTCTGGCTGTGC-3' R 5'-AGCCATCTTGATCTTCAGGG-3'
NM_002081	GPC1	Глипикан-1	F 5'-AGATCTACGGAGCCAAGGG-3' R 5'-TGTAGCCCTGGGGACAGAT-3'
NM_001291860	HSPG2	Перлекан	F 5'-TCGGCCATGAGTCCTTCTAC-3' R 5'-CCTGCTGTGTAGGAGAGGGT-3'
NM_006665.5	HPSE	Гепараназа	F 5'-TTCCTGTCCGTCACCATTG-3' R 5'-TACGCAGGAGACAAGCCTCT-3'
NM_002046	GAPDH	Глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназа	F 5'-AAGGTGAAGGTCGGAGTCAA-3' R 5'-AATGAAGGGGTCATTGATGG-3'

2.4 Иммуногистохимическое исследование экспрессии гепарансульфатов

Парафиновые срезы толщиной 4-5 мкм депарафинировали в сменах ксилола и этилового спирта. Антигены демаскировали в растворе цитратного буфера (pH 6,0; 10 mM цитрат натрия, 0,05 % Tween-20) при нагревании до 95–98 °C в течение 20 мин в микроволновой печи.

Для визуализации суммарных HSPGs в качестве первичных антител использовали мышинные моноклональные антитела к углеводным цепям гепарансульфата (HS) млекопитающих («Millipore», IgG1, клон T320.11, cat. N MAB2040, разведение 1 : 100).

ИГХ исследование экспрессии трех представителей семейства гепарансульфатов проводили с использованием первичных мышинных антител к коровому белку SDC1 («ThermoScientific», IgG1/κ, клон M115; cat. N MS-1793-RQ, готовые к использованию); мышинных моноклональных антител к

HSPG2/перлекану человека («Abcam», IgG1, клон A74, cat. N ab23418, 1:100); кроличьих поликлональных антител к GPC-1 человека («Abcam», IgG, cat. N ab226855, 1 : 100) и кроличьих поликлональных антител к HPSE («Abcam», IgG, cat. N ab85543, 1 : 100). Специфичность ИГХ окрашиваний подтверждали использованием положительных контролей, указанных в инструкциях к антителам. Отсутствие неспецифического связывания антител было проверено с использованием негативных контролей (с использованием 5 %-й бычьей сыворотки) в условиях эксперимента.

Продукты ИГХ-реакции на SDC1 визуализировали с помощью набора UltraVision Quanto Detection System HRP (ThermoScientific), для двух остальных HSPGs и HPSE – с помощью набора «Mouse and Rabbit Specific HRP/DAB (ABC) Detection IHC kit («Abcam», cat. N ab64264)», содержащего вторичные антитела и диаминобензидин (DAB); ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера. После этого срезы последовательно обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, включая абсолютный спирт, проводили через ксилол и заключали под покровное стекло. Продукты ИГХ-реакции изучали с помощью микроскопа Axio Scope.A1 с фотокамерой AxioCam MRc5 (C.Zeiss).

При сравнении экспрессии SDC1 и HPSE в эпителии эндометриом площадь интра- и экстрацеллюлярных продуктов ИГХ реакции оценивали полуколичественно (1–3 баллов); для каждого параметра анализировали по 20–25 изображений с обязательным наличием эпителия, с увеличением 63×12 .

При сравнении экспрессии суммарных HSPGs, коровьих белков трех представителей данного семейства гликозилированных молекул и фермента их биodeградации в биоптатах эндометрия и операционном материале пациенток использовали автоматический анализ изображения и программу Zen blue 2012 (C.Zeiss). Среднюю интенсивность интра- и экстрацеллюлярных продуктов ИГХ реакции оценивали по рекомендуемой формуле Bouzin C. et al. [61], с учетом площади зоны DAB-положительного окрашивания в мкм и относительных градациях серого; для каждого параметра оценивали по 40–45 изображений с увеличением 400 (с обязательным наличием эпителия) на группу.

2.5 Методы статистического анализа результатов

Полученные первичные данные (92 клинических наблюдений, разбитые на три подгруппы по критерию стадирования эндометриоидной болезни и 90 наблюдений, составляющие контрольную группу) в виде карт, содержащих анамнестическую информацию, данные обследования и результаты оперативного лечения (объем оперативного вмешательства и послеоперационный диагноз) вносили в таблицу (MS Excel).

После ввода первичной информации была осуществлена выгрузка данных в формате csv, затем проведена работа по анализу статистических параметров, которая проводилась в среде статистического анализа «R» с использованием интегрированного окружения разработки «R-Studio» 1.3.1073. Часть расчетов качественных признаков, а также сравнение частот бинарных признаков и вычисления доверительных интервалов проводили с использованием программного обеспечения MedCalc® 18.9.1 (MedCalc Software, www.medcalc.be). Статистические расчеты при анализе изображений иммуногистохимических исследований проводили в программном комплексе Origin Pro, Version Number 8.5, OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA, ввиду адаптированности пакета к использованному оборудованию.

Анализ количественных переменных. Для количественных переменных (результаты анализов, анамнестические данные) были рассчитаны базовые статистические показатели (среднее, медиана, мода, стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего, квартили). С целью определения методов выбора дальнейшего направления анализа проанализировано распределение для всех полученных данных и для каждой группы. Для проверки нормальности распределения использовали критерий Шапиро – Уилка. Проверка равенства генеральных дисперсий проводилась вычислением критериев Фишера и Кохрейна. Далее проведено межгрупповое сравнение. Ввиду небольшого объема выборки и распределения, отличного от нормального в большинстве переменных, межгрупповое сравнение проводили методами непараметрической статистики.

Использовали критерии Вальда-Вольфовитца, Колмогорова – Смирнова и Манна – Уитни. Для оценки корреляций между количественными признаками в условиях отсутствия их нормального распределения применяли ранговую корреляцию по Спирмену.

Анализ ранговых переменных. Для ранговых переменных (оценка болевого синдрома, стадии эндометриоза) были созданы частотные таблицы и таблицы сопряженности (для межгруппового анализа). Для межгрупповых сравнений использовали критерий хи-квадрат. Метод применяли с использованием поправки Йетса с учетом наличия некоторого количества параметров с небольшим количеством наблюдений. Для множественных сравнений с включением количественных переменных использовали непараметрический ранговый дисперсионный анализ (Краскелл – Уоллис, Фридман).

Анализ дихотомических переменных. Для бинарных переменных (наличие или отсутствие наблюдаемого признака в анамнестических данных и данных обследования, наличие или отсутствие этапа операции, описание патологии в послеоперационном диагнозе и результате гистологического заключения) также создавали частотные таблицы и таблицы сопряженности. Для анализа наличия связи между качественными признаками использовали множественную логистическую регрессию.

Результаты в таблицах представлены в виде $Me (Q1; Q3)$, средней величины и стандартного отклонения ($M (\pm SD)$). При необходимости некоторые данные представлены также в виде 95 % доверительного интервала.

Таким образом, при анализе болевого синдрома, с учетом объема выборки, использовали методы непараметрической статистики. Для проверки нормальности распределений признаков использовали критерий Шапиро – Уилка. Для оценки различий между группами по исходным данным использовали U-критерий Манна – Уитни. Для анализа связи между значениями оценки болевого синдрома (баллы ВАШ) и топографической локализацией гетеротопий использовали простой логистический регрессионный анализ. Для анализа связи между наличием (отсутствием) связи между проявлениями болевой симптоматики

и анатомической локализацией очагов эндометриоза использовали множественную логистическую регрессию. Статистическая обработка данных проведена с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019 и MedCalc Statistical Software version 18.9.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018).

Для обработки данных по особенностям экспрессии HPSE и SDC1 в эндометриоидных кистах использовали пакет прикладных программ STATISTICA v.6.0. Коэффициент корреляции Спирмена использовали для оценки зависимости экспрессии SDC1 и HPSE по DAB-позитивным продуктам ИГХ реакции и выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). В зависимости от наличия или отсутствия субэпителиальной воспалительной инфильтрации 18 пациенток из включенных в исследование были разделены на две равные подгруппы для изучения различий в экспрессии SDC1 и HPSE. Далее 18 пациенток из включенных в исследование были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия / отсутствия фиброза цитогенной стромы (по 9 в каждой подгруппе) для изучения различий в экспрессии HPSE и SDC1. При сравнении пар подгрупп, выделенных по наличию субэпителиальной воспалительной инфильтрации или по фиброзу цитогенной стромы, применяли критерий Манна – Уитни.

При анализе относительной экспрессии гепарансульфатов (по данным ОТ - ПЦР) статистическую значимость отличий между группами оценивали с помощью критерия Манна – Уитни, используя программное обеспечение OriginPro 8.5. Для оценки корреляции между экспрессией HPSE в гетеротопиях и онкомаркера CA125 в сыворотке крови использовали коэффициент корреляции Спирмена.

При анализе площади экспрессии HSPGs и HPSE статистическую обработку проводили с использованием пакета «RStudio» (<http://www.rstudio.com/>); применяли критерий Колмогорова-Смирнова для двух независимых выборок с нормальным распределением. Во всех случаях различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 ИЗУЧЕНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА И ЭКСПРЕССИИ ГЕПАРАНСУЛЬФАТ ПРОТЕОГЛИКАНОВ ПРИ НАРУЖНОМ ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

3.1 Клиническая характеристика пациенток с наружным генитальным эндометриозом I–III стадий

Среди жалоб 92 пациенток с НГЭ доминировали бесплодие, болевой синдром и нарушения овариально-менструального цикла. Основной жалобой пациенток в 1-й группе было бесплодие (75 %), во 2-й и 3-й группах – болевой синдром (48 % и 65 % случаев соответственно). Преобладающей жалобой пациенток контрольной группы являлось бесплодие (75,5 %), что обусловлено структурой заболеваемости, основным показанием к диагностической лапароскопии и основным интраоперационным диагнозом – спаечным периаднекситом (таблица 5).

Таблица 5 – Жалобы пациенток

Жалобы пациенток	1-я группа n = 12		2-я группа n = 60		3-я группа n = 20		Контроль n = 90	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Жалоб нет	0	0	14	23,3	5	25,0	9	10,0
Бесплодие	9	75,0	17	28,3	10	50,0	68	75,5
Болевой синдром (в т. ч. диспареуния)	3 (1)	25,0 (8,3)	29 (1)	48,3 (1,6)	13 (4)	65,0 (20,0)	13	14,4
Длительные обильные менструации	0	0	2	3,3	1	5,0	0	0
Перименструальные кровянистые выделения	0	0	2	3,3	0	0	0	0

Несмотря на выраженность болевого синдрома как основной жалобы на второй и последующих стадиях НГЭ, основной причиной первичного обращения

пациенток, у которых впоследствии подтверждается диагноз НГЭ, является первичное бесплодие. От 42 до 66 % пациенток всех трех групп с НГЭ обратились к гинекологу в процессе планирования беременности. Длительность бесплодия широко варьировалась от 1 до 11 лет, чаще от 3,5 до 4,5 лет до оперативного вмешательства (таблица 6). Мужской фактор, несмотря на существенные абсолютные значения (6–16 %), малозначим и не выходит за рамки популяционного риска.

Таблица 6 – Общая характеристика бесплодия

Характеристики бесплодия	1-я группа n = 12		2-я группа n = 60		3-я группа n = 20		Контроль n = 90	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Первичное бесплодие	8	66,6	17	28,3	7	35,0	54	60,0
Вторичное бесплодие	0	—	5	8,3	3	15,0	16	17,7
Мужское бесплодие	2	16,6	4	6,7	2	10,0	12	13,3
Длительность бесплодия (годы)	3,75	—	4,39	—	2,58	—	4,11	—

Более высокий процент обращений по поводу отсутствия беременности в 1-й группе (66,6 %) связан, очевидно, с тем, что начальные формы эндометриозной болезни реже сопровождаются эмоционально значимой манифестацией болевого синдрома, но уже становятся причиной эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

Акушерский анамнез: до 66 % пациенток групп сравнения обратились к гинекологу в процессе планирования беременности. Первичное бесплодие было поводом для дальнейшего обследования в 90 % случаев в 1-й группе, 39,4 % – во 2-й группе и в 76 % случаев в 3-й группе. Достоверного различия между группами сравнения по акушерскому анамнезу не отмечено. Между контрольной группой и группами сравнения не было достоверных различий по признаку отсутствия беременностей в анамнезе и методам родоразрешения (таблица 7). Сравнения по беременностям с абортным исходом не проводились, учитывая

специфику группы контроля.

Таблица 7 – Акушерский анамнез

Характеристика бесплодия	1-я группа n = 12		2-я группа n = 60		3-я группа n = 20		Контроль n = 90	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Беременностей не было	10 (9*)	83,3 (90*)	38 (15*)	63,3 (39,4*)	13 (10*)	65,0 (76*)	46 (41*)	51,0 (89*)
Роды в анамнезе	2	16,6	15	25,0	5	25,0	12	13,3
Кесарево сечение	0	0	3	5,0	0	0	9	10,0
Аборты	1	8,3	9	15,0	3	15,0	29	32,2
Выкидыши	0	0	4	6,6	1	5,0	14	15,5
Трубная беременность	0	0	1	1,6	0	0	11	12,2
Примечание: * – бесплодие.								

Нарушения овариально-маточного цикла не являлись значимыми в исследованных группах ($p > 0,05$). Специфичность этих нарушений низка – большинство диагнозов НГЭ впервые выставляется при ультразвуковом исследовании. Низкая специфичность – следствие наличия, в большинстве случаев, только одного симптома. Лишь у 5 из 16 пациенток самой многочисленной 2-й группы выявлено более одного типа нарушений овариально-маточного цикла (таблица 8).

Таблица 8 – Нарушения овариально-маточного цикла

Нарушения овариально-менструального цикла	1-я группа n = 12		2-я группа n = 60		3-я группа n = 20		Контроль n = 90	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Нет	6	50,0	41	68,3	14	70,0	65	72,2
Альгоменорея	3	25,0	12	20,0	4	20,0	6	6,6
Опсоменорея	1	8,3	3	5,0	0	0	1	1,1
Олигоменорея	1	8,3	0	0	0	0	1	1,1
Рецидивирующие АМК	1	8,3	5	8,3	2	10,0	1	1,1
Дисменорея	0	0	1	1,6	0	0	4	4,4

Гинекологические заболевания наряду с НГЭ имелись у 55 (59 %) пациенток, из них 41 % – воспалительные заболевания органов малого таза (таблица 9). Достоверных различий между группами с разной степенью НГЭ выявлено не было, кроме отмеченного достоверного увеличения частоты наблюдений миомы тела матки и патологии шейки матки в зависимости от стадии развития патологического процесса ($p = 0,018$ и $p = 0,009$, соответственно).

Таблица 9 – Невоспалительные гинекологические заболевания

Невоспалительные гинекологические заболевания	1-я группа n = 12		2-я группа n = 60		3-я группа n = 20		Контроль n = 90	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Миома тела матки	1	8,3	10	16,6	7	35,0	9	10,0
Гиперплазия эндометрия	0	0	1	1,6	0	0	1	1,1
Полип эндометрия	1	8,3	3	5,0	3	15,0	1	1,1
Патология шейки матки	2	16,6	16	26,6	12	60,0	29	32,0
Киста яичника	—	—	1	1,6	—	—	6	6,6
Киста яичника	0	0	2	3,3	2	10,0	5	5,5
Эндометриома яичника	0	0	3	5,0	1	5,0	—	—
Внутренний эндометриоз	1	8,3	8	13,3	2	10,0	—	—
СПКЯ	2	16,6	0	0	0	0	9	10,0

Невоспалительные гинекологические заболевания	1-я группа n = 12		2-я группа n = 60		3-я группа n = 20		Контроль n = 90	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Мультифолликулярные яичники	1	8,3	3	5,0	0	0	2	2,2
Апоплексия яичника	1	8,3	2	3,3	0	0	2	2,2
Двуорогая матка	1	8,3	0	0	0	0	1	1,1

Воспалительные заболевания и ИППП – достоверных различий между группами сравнения по признаку наличия воспалительных заболеваний не отмечено (таблица 10).

Таблица 10 – ВЗОМТ и специфические инфекции (ИППП)

Встречаемость ВЗОМТ и ИППП	1-я группа n = 12		2-я группа n = 60		3-я группа n = 20		Контроль n = 90	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ВЗОМТ	2	16,6	11	18,3	6	30,0	44	48,8
Хламидиоз	0	0	1	1,6	1	5,0	11	12,2
Уреаплазмоз	1	8,3	4	6,6	1	5,0	6	6,6
Гарднереллез	1	8,3	0	0	0	0	9	10,0
ВПЧ	0	0	1	1,6	0	0	21	23,3

С помощью точного критерия Фишера проведено попарное сравнение всех клинических характеристик пациенток в пределах групп 2 и 3 (в которых было возможно провести статистический анализ встречаемости изучаемых параметров). Далее приведены наиболее статистически значимые результаты, которые представлены в виде графических «таблиц сопряжения» (рисунки 2–10).

По осям абсцисс и ординат «0» означает отсутствие признака, «1» – наличие признака; их частота в группе отражает длину или высоту прямоугольников сверху и слева. При этом нижний правый прямоугольник соответствует показателю взаимосвязи между двумя изучаемыми признаками в каждой группе.

Математический смысл изображения интерпретируется следующим образом: признак по оси ординат увеличивает вероятность признака по оси абсцисс (отношение шансов ОШ) с 95 %-ным доверительным интервалом.

В связи с наибольшей выборкой 2-й группы, именно в ней и получено наибольшее количество взаимосвязей. Во-первых, дисменорея у пациенток 2-й группы коррелирует с первичным бесплодием (рисунок 2), с наличием гетеротопий в позади-маточном пространстве (рисунок 3) и на крестцово-маточных связках (рисунок 4). Кроме того, показательно сопряжение диспареунии и наличия гетеротопий в переднее-маточном пространстве (рисунок 5).

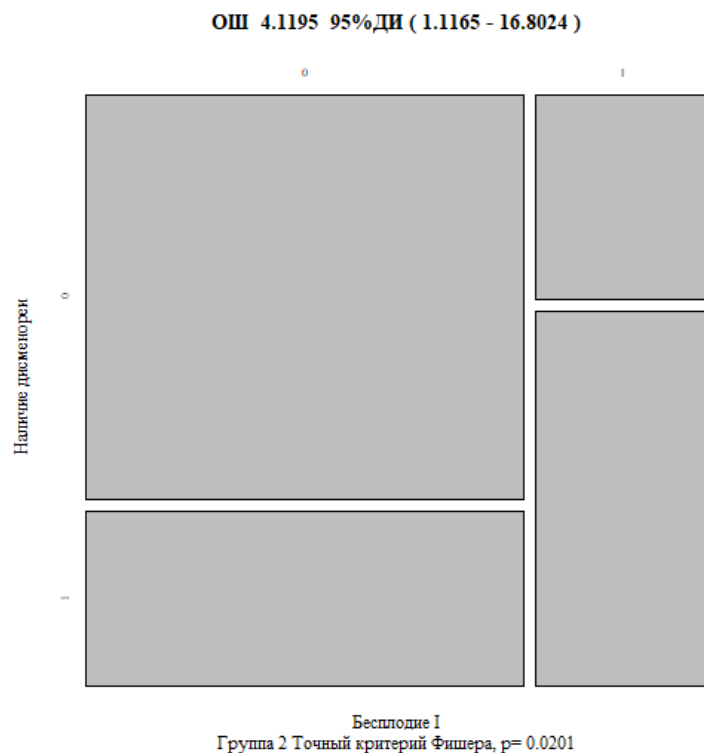


Рисунок 2 – Сопряжение дисменореи и первичного бесплодия у пациенток 2-й группы с НГЭ

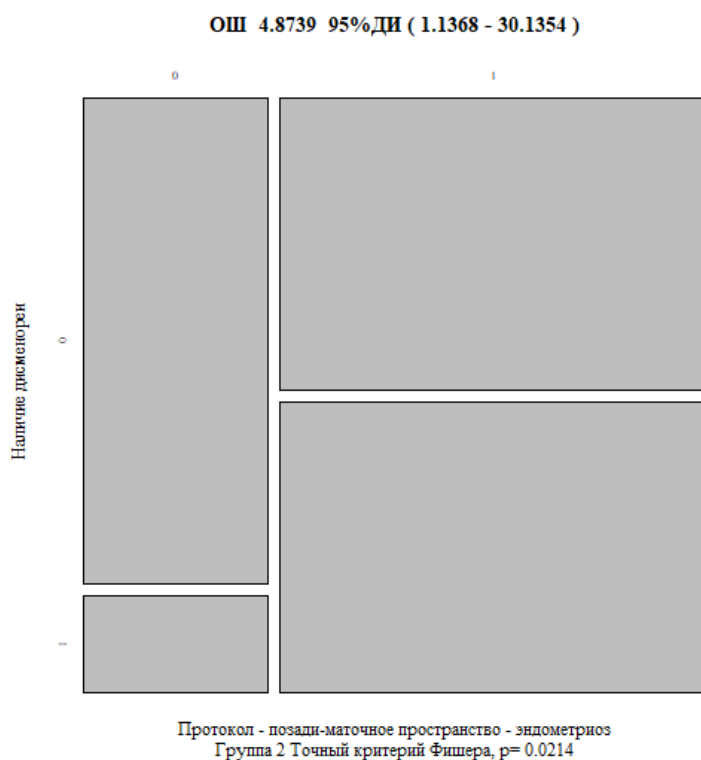


Рисунок 3 – Сопряжение дисменореи и наличия очагов эндометриоидных гетеротопий в позади-маточном пространстве у пациенток 2-й группы с НГЭ

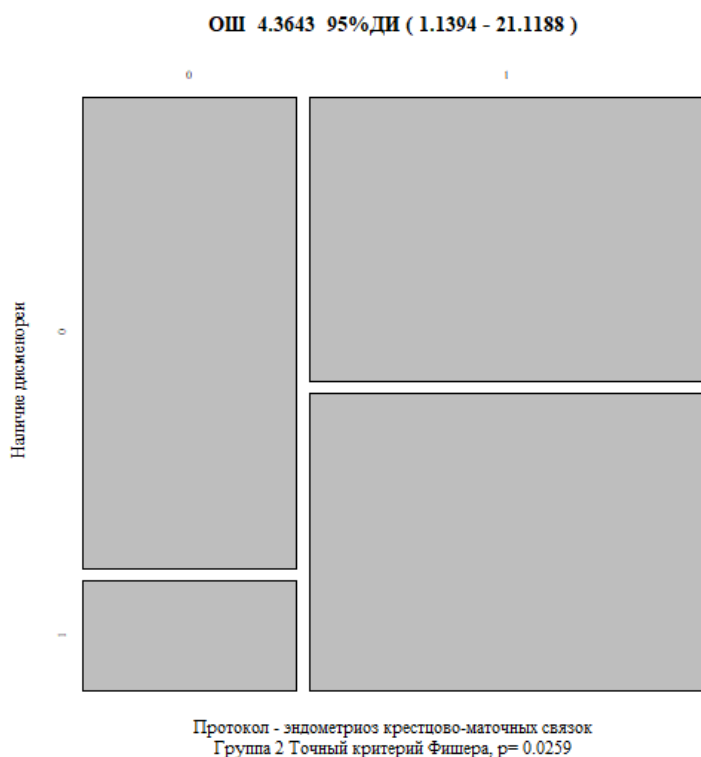


Рисунок 4 – Сопряжение дисменореи и наличия очагов эндометриоидных гетеротопий на крестцово-маточных связках у пациенток 2-й группы с НГЭ

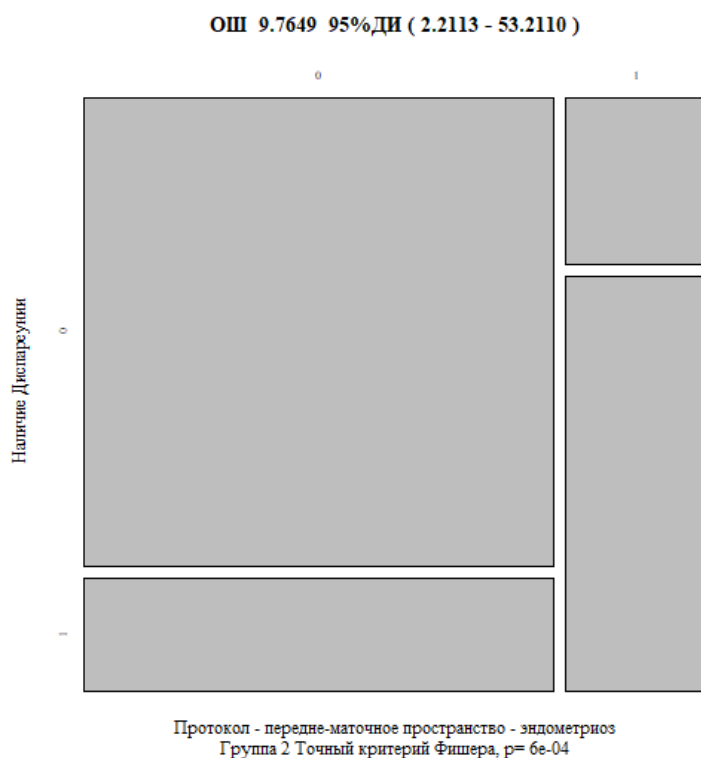


Рисунок 5 – Сопряжение диспареунии и наличия очагов эндометриоидных гетеротопий в передне-маточном пространстве у пациенток 2-й группы с НГЭ

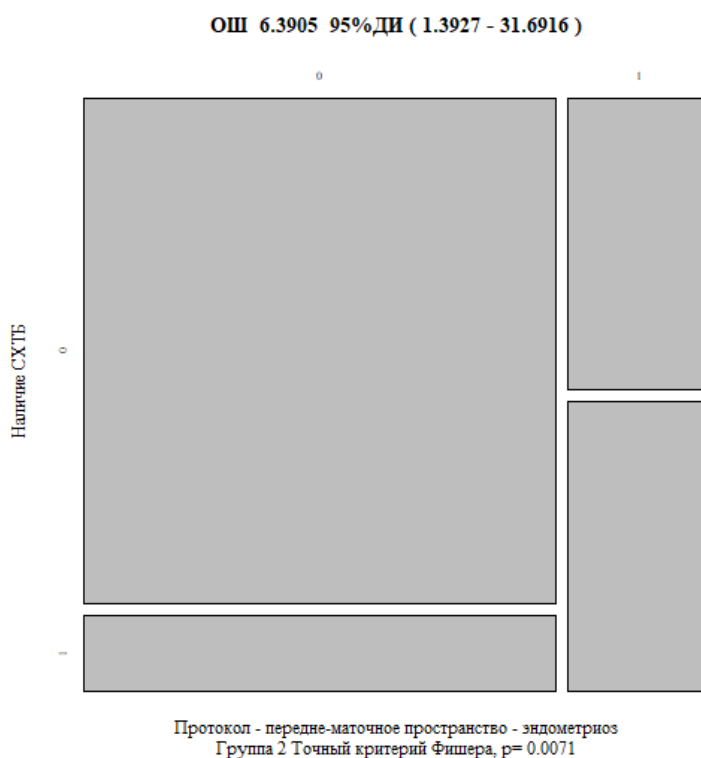


Рисунок 6 – Сопряжение симптома хронической тазовой боли и наличия гетеротопий в передне-маточном пространстве у пациенток 2-й группы с НГЭ

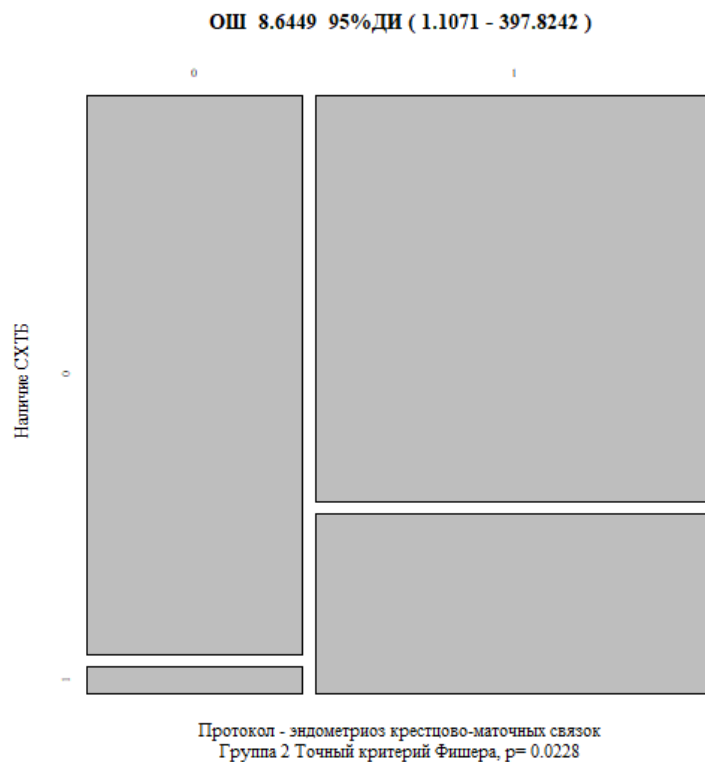


Рисунок 7 – Сопряжение симптома хронической тазовой боли и наличия гетеротопий на крестцово-маточных связках у пациенток 2-й группы с НГЭ

Как и следовало ожидать, во 2-й группе пациенток с НГЭ имелись корреляции между симптомом хронической тазовой боли и наличием гетеротопий в передне-маточном пространстве (см. рисунок 6) и на крестцово-маточных связках (см. рисунок 7).

Во 2-й группе пациенток с НГЭ в 8 из 60 случаев с помощью УЗИ и гистероскопии выявлены очаги аденомиоза, которые очень часто сочетались с симптомной множественной миомой матки (с небольшим размером миоматозных узлов), которая выявлена у 10 женщин, что обеспечило очень высокие показатели сопряжения данных патологических процессов (рисунок 8). Кроме того, дефицит массы тела у пациенток данной группы сочетался с патологией шейки матки (рисунок 9). В 3-й группе выявлено лишь одно статистически значимое сопряжение клинических признаков – диспареунии и гетеротопий на крестцово-маточных связках (рисунок 10).

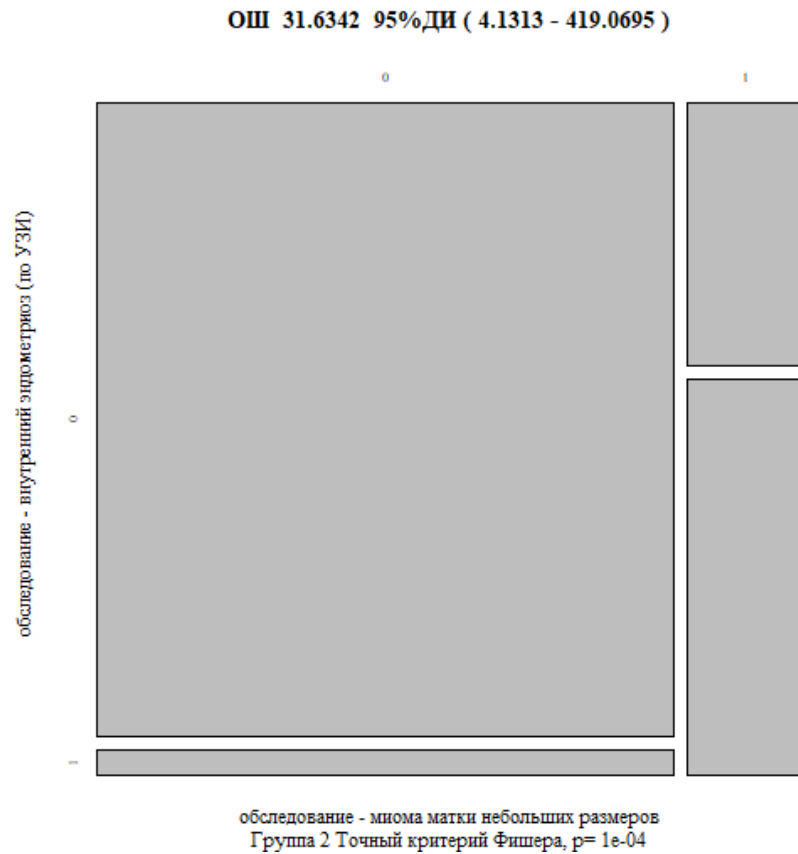


Рисунок 8 – Сопряжение аденомиоза и наличия множественной симптомной миомы матки у пациенток 2-й группы с НГЭ

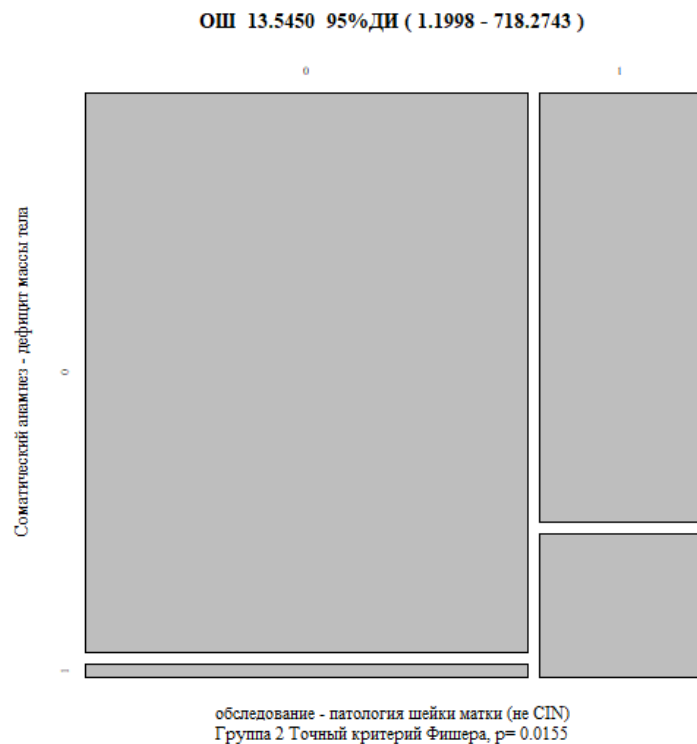


Рисунок 9 – Сопряжение дефицита массы тела пациенток и патологией шейки матки (кроме cancer in situ)



Рисунок 10 – Сопряжение диспареунии и наличия эндометриозных гетеротопий на крестцово-маточных связках у пациенток 3-й группы с НГЭ

Соматическая заболеваемость пациенток с НГЭ (таблица 11) практически не выходила за популяционные рамки, однако отмечается значимое межгрупповое различие (включая контрольную группу) по наличию обострений хронического гастрита в анамнезе, недифференцированной дисплазии соединительной ткани (в основном, малых аномалий развития сердца и миопии), дефициту массы тела и диффузного нетоксического зоба.

Проведенный анализ показал, что относительный риск заболеваемости НГЭ статистически значимо коррелирует с наличием следующих четырех патологических процессов (таблица 12): с хроническим гастритом, недифференцированной дисплазией соединительной ткани, дефицитом массы тела и диффузным нетоксическим зобом.

Лабораторные показатели гормонального профиля и онкомаркера СА125 в сыворотке крови пациенток с НГЭ представлены в таблице 13.

Таблица 11 – Соматическая заболеваемость пациенток с наружным генитальным эндометриозом

Соматическая заболеваемость пациенток	1-я группа n = 12		2-я группа n = 60		3-я группа n = 20	
	n	%	n	%	n	%
Без патологии	2	16,6	20	33,3	6	30,0
Дефицит массы тела	5	41,6	5	8,3	3	15,0
Избыточная масса тела	1	8,3	2	3,3	0	0
Ожирение 1-й степени	0	0	1	1,6	0	0
Ожирение 2-й степени	0	0	1	1,6	0	0
Ожирение 3-й степени	0	0	1	1,6	0	0
Фиброаденома молочной железы	0	0	2	3,3	0	0
Мастопатия	0	0	2	3,3	1	5,0
Вегетативная дисфункция	1	8,3	9	15	0	0
Артериальная гипертензия	1	8,3	1	1,6	1	5,0
ВПС (ДМЖП)	0	0	1	1,6	0	0
Недиф. дисплазия соединительной ткани	3	25,0	3	5,0	1	5,0
ЯБДПК	1	8,3	0	0	0	0
Хронический гастрит	2	16,6	16	26,6	3	15,0
Хронический панкреатит	0	0	3	5,0	1	5,0
Хронический холецистит	1	8,3	5	8,3	1	5,0
Мочекаменная болезнь	0	0	2	3,3	0	0
Хронический пиелонефрит	1	8,3	2	3,3	1	5,0
Гепатит С	0	0	1	1,6	0	0
Нарушение толерантности к глюкозе	0	0	1	1,6	0	0
Хронический тонзиллит	1	8,3	12	20,0	3	15,0
Хронический цистит	0	0	1	1,6	1	5,0
Бронхиальная астма	1	8,3	1	1,6	1	5,0
Хронический бронхит	1	8,3	1	1,6	0	0

Соматическая заболеваемость пациенток	1-я группа n = 12		2-я группа n = 60		3-я группа n = 20	
	n	%	n	%	n	%
Варикозная болезнь	1	8,3	2	3,3	0	0
Первичный гипотиреоз	0	0	1	1,6	0	0
Диффузный нетоксический зоб	1	8,3	14	23,3	0	0
Редкая предсердная экстрасистолия	1	8,3	0	0	0	0
Остеохондроз	0	0	1	1,6	0	0
Анемия легкой степени	0	0	3	5,0	1	5,0
Аллергия	1	8,3	8	13,3	5	25,0

Таблица 12 – Клинические особенности пациенток, сопряженные с НГЭ

Признаки, сопряженные с НГЭ	Отношение шансов (ОШ)	ДИ 95 %	P
Хронический гастрит	6,18	2,03–18,83	0,0013
Недифференцированная дисплазия соединительной ткани	8,4	1,88–37,47	0,0053
Диффузный нетоксический зоб	2,73	1,08–6,90	0,0300
Дефицит массы тела	2,93	1,01–8,52	0,0474

Таблица 13 – Лабораторные показатели гормонального профиля и онкомаркера СА125 в сыворотке крови пациенток с НГЭ

Лабораторные показатели	1-я группа n = 12		2-я группа n = 60		3-я группа n = 20	
	M ± SD	Min/ Max	M ± SD	Min/ Max	M ± SD	Min/ Max
СА125 (Ед/мл)	15,6 ± 4,4	8,3/ 23,2	41,4 ± 4,6	5,8/ 57,2	37,2 ± 14,9	10,1/ 69,0
АМГ (нг/мл)	4,4 ± 3,0	0,6/ 11,9	4,9 ± 2,2	0,4/ 9,9	4,5 ± 2,6	0,9/ 10,6
ФСГ (мМе/мл)	7,3 ± 2,2	0,9/ 13,1	7,2 ± 2,0	4,1/ 11,9	7,3 ± 2,1	2,9/ 11,2

Лабораторные показатели	1-я группа n = 12		2-я группа n = 60		3-я группа n = 20	
	M ± SD	Min/ Max	M ± SD	Min/ Max	M ± SD	Min/ Max
ЛГ (мМЕ/мл)	4,9 ± 2,2	2,3/ 9,7	4,9 ± 2,5	0,2/ 10,1	4,2 ± 1,9	0,4/ 8,7
Эстрадиол (пг/мл)	270 ± 159	84/ 660	237 ± 151	10/ 662	226 ± 134	14/ 439
Прогестерон (нмоль/л)	23,7 ± 5,4	0,9/ 69,9	48,0 ± 35,6	1,0/ 186,2	35,8 ± 20,6	0,7/ 76,1
Пролактин (мМЕ/мл)	518 ± 130	246/ 738	435 ± 161	111,1/ 865,4	437 ± 154	212/ 788
Тестостерон (нмоль/л)	1,5 ± 0,6	0,3/ 2,5	1,5 ± 0,5	0,3/ 2,5	1,6 ± 0,5	0,6/ 2,4

В целом, статистически значимыми сопутствующими патологическими процессами и фенотипическими особенностями у пациенток с НГЭ являлись хронический гастрит, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, диффузный нетоксический зоб и дефицит массы тела.

3.2 Анализ клинических проявлений болевого синдрома при наружном генитальном эндометриозе I–III стадий

Средний возраст пациенток с НГЭ по 1–3-й группам варьировал от 29,88 до 30,70 года (30,16 (2,79) года), в контрольной группе – 29,70 (2,49) года, статистически значимые различия между всеми группами по возрасту отсутствовали (таблица 14).

Таблица 14 – Характеристика болевого синдрома у пациенток с наружным генитальным эндометриозом I–III стадий и в контрольной группе

Показатели	Наружный генитальный эндометриоз						Контроль n = 90	
	1-я группа n = 12		2-я группа n = 60		3-я группа n = 20			
	п	%	п	%	п	%	п	%
Возраст в группе, лет М (SD) Min–Max	30,66 (4,07)* 25–29		29,88 (4,22)* 20–42		30,70 (6,27)* 22–44		29,70 (4,98)* 18–44	
Количество пациенток с болею	6	50,0	41	68,3	20	100,0	68	75,5
Дисменорея	1	8,3	24	40,0	13	65,0	3	3,3
Диспареуния	2	16,6	19	31,6	14	70,0	11	12,2
Хроническая тазовая боль	3	25,0	11	18,3	10	50,0	54	60,0
Примечание: * – статистически значимые различия между группами по возрасту отсутствуют (p = 0,78).								

По мере увеличения стадии наружного генитального эндометриоза болевой синдром нарастал: в 1-й группе пациенток (НГЭ I стадии) – манифестировал в 50 % случаев, во 2-й – в 68,3 %, в 3-й – в 100 % случаев. По мере прогрессирования стадии отмечен статистически значимый рост количества пациенток с диспареунией (16,6–31,6–70 %) и дисменореей (8,3–40–65 %) (см. таблицу 14). При анализе хронической тазовой между 3-й и контрольной группами статистически значимые различия не выявлены, что позволяет говорить о сходстве клинической картины за счет поражения брюшины при НГЭ и при рубцово-спаечном процессе (см. таблицу 14).

Таблица 15 – Проявления болевого синдрома в порядке частоты встречаемости и интенсивности болевых ощущений по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)

Показатели	Наружный генитальный эндометриоз			Контроль n = 90
	1-я группа n = 12	2-я группа n = 60	3-я группа n = 20	
Хроническая тазовая боль				
N	3	11	10	54
M(SD)	2,33 (2,31)	3,45 (0,93)	4,9 (1,37)	4,8 (2,01)
Min–Max	1–5	2–5	3–7	3–7
Me (Q1;Q3)	1 (1;4)	4 (3;4)	5 (4;6)	5 (4;6)
Диспареуния				
N	2	19	14	11
M(SD)	2,50 (0,71)	4,11 (1,14)	4,43 (1,56)	1,44 (1,01)
Min–Max	2–3	3–7	3–8	1–3
Me(Q1;Q3)	2,5 (2; 3)	4 (3; 5)	4 (3; 6)	1 (2; 3)
Дисменорея				
N	1	24	13	3
M(SD)	2	3,04 (0,86)	4,23 (1,01)	3,04 (1,58)
Min–Max	2–2	2–4	3–6	2–4
Me(Q1;Q3)	2 (2; 2)	3 (2; 4)	4 (3; 5)	3 (2; 4)

В порядке частоты встречаемости наиболее частыми жалобами при НГЭ были хронические боли внизу живота и пояснице, усиливающиеся в период менструации, при этом в зависимости от стадии продемонстрирован статистически значимый рост оценки интенсивности болевых ощущений (2,33(1,44)→3,45(0,93)→4,9(1,37)). В контрольной группе преобладала не связанная с менструальным циклом и половой близостью хроническая тазовая боль, и также отсутствовала разница между 3-й и контрольной группами. По данным [33], не связанные с овариально-менструальным циклом боли не характерны для НГЭ, но могут встречаться при выраженном спаечном процессе в брюшной полости и малом тазу.

Диспареуния как компонент болевого синдрома занимала 2-е место по частоте встречаемости. По классификации диспареунии при эндометриозе и отсутствии сопутствующей патологии [28], это в основном диспареуния первого типа – первичная глубокая диспареуния. При сравнении 1-й и 2-й групп пациенток отмечено статистически значимое возрастание во 2-й группе как частоты встречаемости, так и более чем двукратный рост показателей интенсивности болевых ощущений по ВАШ, интенсивность боли во 2-й и 3-й группах была сопоставимой.

В отличие от глубокой, поверхностная диспареуния (вестибулодиния) встречается при эндометриозе крайне редко (в спорадических случаях эндометриоза вульвы). Однако при наличии глубокой диспареунии поверхностная наблюдается в большем количестве случаев как сопутствующая за счет центральной гиперчувствительности. По данным [28], нет однозначного ответа на вопрос, существует ли прямая зависимость стадии эндометриоза от оценки интенсивности диспареунии по ВАШ: среди наших пациенток с I стадией НГЭ встречалась оценка диспареунии по ВАШ в 7 баллов, а пациентки с III стадией НГЭ могли оценивать боль по ВАШ лишь до 5 баллов.

По мере нарастания стадии патологического процесса выявлено статистически значимое нарастание дисменореи ($2 \rightarrow 3,04(0,85) \rightarrow 4,23(1,55)$). В контрольной группе не было достаточно случаев для сравнения (см. таблицу 15). Как известно, интенсивность болевых ощущений может значительно варьировать в разные менструальные циклы от дискомфорта, не требующего приема обезболивающих средств, до картины острого живота, приводящей к госпитализации и экстренной операции.

В 1-й группе преобладали пациентки с моносимптомными жалобами (41,6 %), во 2-й и 3-й группах – статистически значимый рост пациенток с 2 проявлениями болевой симптоматики (8,3 %–36,6 %–55 %). Во 2-й и 3-й группах у 15 % пациенток отмечались все три проявления болевого синдрома. По комбинации проявлений болевого синдрома 1-я группа не отличалась от контрольной. Проанализирована зависимость наличия и выраженности болевого

синдрома при различных локализациях эндометриоидных гетеротопий (таблица 16).

Таблица 16 – Локализация эндометриоидных очагов в зависимости от стадии НГЭ

Локализация эндометриоидных очагов	1-я группа n = 12		2-я группа n = 60		3-я группа n = 20	
	n	%	n	%	n	%
Эндометриома яичника	1	8,3	58	96,6	19	95,0
В том числе рецидивирующая	0	0	3	5,0	1	5,0
В том числе двусторонняя	0	0	4	6,6	16	80,0
Очаговый эндометриоз яичников	6	50,0	14	23,3	1	5,0
Эндометриоз крестцово- маточных связок	10	83,3	30	50,0	16	80,0
Эндометриоз брюшины малого таза	9	75,0	39	65,0	17	85,0
Эндометриоз брюшины мочевого пузыря	1	8,3	8	13,3	2	10,0
Ретроцервикальный эндометриоз	0	0	2	3,3	4	20,0
Эндометриоз широких маточных связок	1	8,3	1	1,2	2	10,0

С целью выделения значимости каждого компонента в болевом синдроме для анатомической локализации очагов эндометриоза была создана множественная логистическая регрессионная модель с тремя переменными (таблица 17).

Таблица 17 – Результаты оценки значимости болевых синдромов для анатомической локализации очагов эндометриоза (множественная логистическая регрессионная модель)

Локализация	Дисменорея		Диспареуния		Хроническая тазовая боль	
	Оценка (β) SE Вальд χ^2 p	ОШ 95 %ДИ	Оценка (β) SE Вальд χ^2 p	ОШ 95 %ДИ	Оценка (β) SE Вальд χ^2 p	ОШ 95 %ДИ
Эндометриома яичника	-1,82 1,34 1,84 0,17	0,16 -4,48 0,84	0,40 1,33 0,09 0,76	1,49 -2,25 3,05	1,75 1,40 1,56 0,21	0,17 -1,03 4,54
В том числе рецидивирующая	3,28 0,77 18,36 0,00005	25,58 1,76 44,81	-0,37 1,76 0,04 0,83	0,69 -3,90 3,16	1,75 2,05 1,56 0,39	5,78 -2,36 5,86
В том числе двусторонняя	3,78 1,12 11,42 0,001	43,82 1,54 56,17	1,28 0,63 4,12 0,05	3,60 0,03 4,54	1,72 0,75 5,21 0,02	5,58 0,22 7,14
Очаговый эндометриоз яичников	2,21 0,56 15,64 0,0002	9,12 1,09 13,01	1,45 0,64 5,09 0,03	4,26 0,17 6,11	1,80 0,68 7,03 0,009	6,05 0,45 9,95
Эндометриоз крестцово- маточных связок	1,67 0,39 18,77 0,00004	5,31 0,91 7,81	3,91 1,14 11,81 0,001	49,90 2,63 56,02	2,47 0,91 7,33 0,009	11,82 2,33 19,12
Эндометриоз брюшины малого таза	3,35 0,87 14,82 0,0003	28,50 4,10 35,16	4,67 1,29 13,99 0,0005	106,70 17,17 232,01	4,63 1,24 13,9 0,0003	102,51 7,19 222,09

Локализация	Дисменорея		Диспареуния		Хроническая тазовая боль	
	Оценка (β)		Оценка (β)		Оценка (β)	
	SE	ОШ	SE	ОШ	SE	ОШ
	Вальд χ^2	95 %ДИ	Вальд χ^2	95 %ДИ	Вальд χ^2	95 %ДИ
	p		p		p	
Ретроцервикаль- ный эндометриоз	0,96	3,08	−0,88	0,41	1,13	1,14
	0,77	−0,78	0,61	0,16	1,08	−1,04
	1,08	26,96	2,11	1,63	0,19	3,29
	0,24		0,18		0,30	
Эндометриоз широких маточных связок	1,17	3,22	1,77	5,87	0,56	1,75
	0,85	0,47	0,95	−2,54	1,06	−1,56
	1,91	21,83	3,48	7,16	0,27	2,68
	0,19		0,07		0,60	
Примечание: Жирным шрифтом выделены результаты со статистически значимыми регрессионными коэффициентами.						

Нас интересовало, возможно ли определить увеличение вероятности анатомической локализации очага эндометриоза в зависимости от наличия или отсутствия определенной болевой симптоматики. Переменной отклика являлось наличие или отсутствие очага эндометриоза конкретной локализации. В качестве факторов риска (предикторных переменных) использованы данные о наличии или отсутствии болевой симптоматики (хроническая тазовая боль, диспареуния, дисменорея).

По данным, приведенным в таблице 17, наличие дисменореи увеличивало вероятность рецидивирующей эндометриомы яичника в 25,58 раза (95 % ДИ 1,76–44,81), двусторонней эндометриомы – в 43,82 раза (95 %ДИ 1,54–56,17, очагового эндометриоза яичников – в 9,12 раза (95 % ДИ 1,09–13,01), эндометриоза широких маточных связок – в 5,31 раза (95 % ДИ 0,91–7,81), эндометриоза брюшины малого таза – в 28,5 раза (95 % ДИ 4,10–35,16).

Наличие диспареунии увеличивает вероятность двусторонней эндометриомы яичников в 3,60 раза (95 % ДИ 0,03–4,54), очагового эндометриоза

яичников – в 4,26 раза (95 % ДИ 0,17–6,11), эндометриоза широких маточных связок – в 49,90 раза (95 % ДИ 2,63–56,02), эндометриоза брюшины малого таза – в 106,7 раза (95 % ДИ 17,17–232,01).

Наличие синдрома хронических тазовых болей увеличивало вероятность двусторонней эндометриомы яичников в 5,58 раза (95 % ДИ 0,22–7,14), очагового эндометриоза яичников – в 6,05 раз (95 % ДИ 0,45–9,95), эндометриоза широких маточных связок – в 11,82 раза (95 % ДИ 2,33–19,12), эндометриоза брюшины малого таза – в 102,51 раза (95 % ДИ 7,19–22,09).

Таким образом, наличие болевой симптоматики является значимым признаком для прогнозирования некоторых локализаций эндометриоидных очагов.

Далее изучали зависимости между субъективной оценкой болевых ощущений по ВАШ и локализацией эндометриоидных гетеротопий, используя простой логистический регрессионный анализ (таблица 18). Изучение зависимости между оценкой по ВАШ и локализацией рекомендуют использовать в диагностике для определения тяжести и стадийности заболевания [148].

Таблица 18 – Зависимости проявлений болевого синдрома по ВАШ и локализации очагов эндометриоза (простой логистический регрессионный анализ)

Зависимости проявлений болевого синдрома по ВАШ и локализации очагов эндометриоза	Вес (β)	Вальд χ^2	p	ОШ	95 % ДИ
2-я группа (II стадия НГЭ)					
Дисменорея при эндометриозе крестцово-маточных связок	1,204	4,68	0,03	4,32	1,32–7,98
Дисменорея при эндометриозе брюшины малого таза	1,385	7,09	0,0400	8,94	4,12–11,22
Диспареуния при очаговом эндометриозе яичников	0,387	18,08	< 0,0001	17,93	2,54–34,00
Диспареуния при эндометриозе брюшины малого таза	2,511	10,59	0,001	16,84	7,51–20,30

Зависимости проявлений болевого синдрома по ВАШ и локализации очагов эндометриоза	Вес (β)	Вальд χ^2	p	ОШ	95 % ДИ
ХТБ при двусторонней эндометриоме яичников	1,219	4,51	0,03	4,30	0,9–7,66
ХТБ при очаговом эндометриозе яичников	1,553	16,69	< 0,001	24,17	1,3–45,80
ХТБ при эндометриозе крестцово-маточных связок	1,388	5,74	0,01	7,36	2,54–11,11
ХТБ при эндометриозе брюшины малого таза	1,348	6,24	0,01	7,29	2,33–12,38
ХТБ при эндометриозе брюшины мочевого пузыря	2,548	12,66	< 0,001	15,24	4,51–21,90
Диспареуния при эндометриозе крестцово-маточных связок	1,764	5,60	0,01	13,15	3,01–17,26
3-я группа (III стадия НГЭ)					
Диспареуния при эндометриозе крестцово-маточных связок	1,642	3,95	0,04	7,04	3,4–11,20
ХТБ при эндометриозе брюшины малого таза	2,333	4,90	0,02	15,83	7,6–16,40
ХТБ при ретроцервикальном эндометриозе	2,514	8,97	0,008	11,88	2,42–15,83

Было исследовано, существует ли взаимосвязь между абсолютным значением болевых ощущений по ВАШ для определенной локализации эндометриоидных гетеротопий. Таким образом, предикторной переменной выступал отдельный болевой синдром, бинарной категориальной переменной – наличие очага эндометриоза конкретной анатомической локализации.

При I стадии НГЭ не было получено данных о взаимосвязи между оценкой выраженности болевого синдрома по ВАШ и локализацией очагов эндометриоза. Это связано как с субъективностью метода, так и с тем, что преобладающей жалобой обратившихся пациенток с I стадией НГЭ было бесплодие, а не болевые ощущения. При II и III стадиях выявлены некоторые статистически значимые

зависимости между выраженностью болевой симптоматики и топографией очагов эндометриоза.

Во 2-й группе выявлены взаимосвязи: при увеличении оценки диспареунии на 1 балл по ВАШ вероятность эндометриоза брюшины малого таза увеличивалась в 16,84 раза (95 % ДИ 7,51–20,83, $p = 0,01$), вероятность эндометриоза крестцово-маточных связок нарастала в 13,15 раза (95 % ДИ 3,01–17,26, $p = 0,01$); при увеличении субъективной оценки хронической тазовой боли на 1 балл по ВАШ вероятность очагового эндометриоза яичников увеличивалась в 24,17 раза (95 % ДИ 1,3–45,8, $p = 0,001$), вероятность эндометриоза брюшины мочевого пузыря нарастала в 15,24 раза (95 % ДИ 4,51–21,9, $p = 0,005$).

В 3-й группе выявлены взаимосвязи: при увеличении оценки диспареунии на 1 балл по ВАШ вероятность эндометриоза крестцово-маточных связок увеличивалась в 7,04 раза (95 % ДИ 3,4–11,2, $p = 0,04$), при увеличении субъективной оценки хронической тазовой боли на 1 балл по ВАШ вероятность эндометриоза брюшины малого таза увеличивалась в 15,83 раза (95 % ДИ 7,6–16,4, $p = 0,02$) и вероятность ретроцервикального эндометриоза нарастала в 11,78 раз (95 % ДИ 2,42–15,83, $p = 0,008$).

При оценке результатов патоморфологического исследования выявлено преобладание во всех группах эндометриоза крестцово-маточных связок (83,3→50→80 %) и эндометриоза брюшины малого таза (75→65→85 %). Во 2-й и 3-й группах преобладала эндометриома яичника (96,6 % и 95 %, в том числе рецидивирующая эндометриома – 80 %), являющаяся классифицирующим признаком.

Построенные регрессионные модели со средним качеством 42–61 % в полной мере не позволяют использовать анализ наличия болевых ощущений для прогнозирования локализации очагов.

В целом, нами подтверждено, что болевой синдром при НГЭ прогрессирует по мере увеличения стадии заболевания с присоединением новой болевой симптоматики к уже существующей, а также нарастанием оцениваемой по ВАШ степени интенсивности болевых ощущений. Специфичных для конкретной стадии

НГЭ проявлений болевого синдрома и их комбинаций не выявлено.

Хроническая тазовая боль является одним из ведущих проявлений болевого синдрома при наружном генитальном эндометриозе II и III стадий. Зависимость между субъективной оценкой болевых ощущений по визуальной аналоговой шкале, локализацией и распространенностью очагов эндометриоза носит эпизодический характер и статистически доказана для диспареунии при эндометриозе брюшины малого таза и крестцово-маточных связок, для хронических тазовых болей при очаговых поражениях брюшины мочевого пузыря, яичников и при ретроцервикальном эндометриозе.

3.3 Особенности экспрессии синдекана-1 и гепараназы в эпителии эндометриоидных кист яичников с оценкой степени выраженности воспалительной инфильтрации и корреляции с болевым синдромом

В структуре жалоб всех 20 пациенток с НГЭ III стадии преобладали болевой синдром (3–5 баллов по ВАШ – у 13 (65 %) и бесплодие – тоже у 13 (65 %) женщин. При этом у 5 пациенток течение заболевания было почти бессимптомным (с оценкой боли в 1–2 балла по ВАШ) несмотря на верифицированную III стадию эндометриоидных кист яичников [180]. Не реализовали свою репродуктивную функцию 15 пациенток (75 %), из них у 2 в анамнезе были ранние репродуктивные потери, остальные беременностей не имели.

Из сопутствующих гинекологических заболеваний преобладали патология шейки матки (12 случаев, 60 %), миома тела матки (7 женщин, 35 %) и ВЗОМТ (6 наблюдений, 30 %) с непроходимостью труб, установленной с помощью хромосальпингоскопии. Диагностическая гистероскопия до операции выполнена в 4 случаях, из них у 2 пациенток выявлен полип эндометрия и еще у 2 аденомиоз. Хронический эндометрит по данным гистологического изучения пайпель-биоптатов эуэндометрия верифицирован перед операцией лишь в 1-м клиническом наблюдении.

Содержание маркера СА125 в образцах крови колебалось от 23 до 69 Ед/мл и в среднем немного превышало нормативные значения, составив $40,33 \pm 16,9$ Ед/мл. Основные показатели овариального резерва, ФСГ и АМГ, находились в пределах референсных значений – 7,33 (1,2) мМЕ/мл и 3,79 (1,61) нг/мл соответственно.

По данным ИГХ исследования выстилки эндометриом яичников, SDC1 локализовался преимущественно на базальных и, в меньшей степени, на базолатеральных плазмолеммах эпителиоцитов и слабо экспрессировался в ядрах эпителиальных клеток (рисунок 11, а). Однако повышение СА125 коррелировало даже с минимальной экспрессией SDC1 в эпителии ($r_s = 0,646$; $p = 0,0037$). В цитогенной строме экспрессия SDC1 приурочена к межклеточному матриксу, обратно коррелируя с экспрессией в цитоплазме эпителиоцитов ($r_s = -0,671$; $p = 0,0023$), а также выявлена в цитолемме одиночных плазматических клеток.

Экспрессия HPSE в тех же образцах отличалась от экспрессии SDC1. Во всех случаях большинство или все ядра эпителиоцитов были высоко- или умеренно DAB-позитивны (рисунок 11, б), однако реакция цитоплазмы клеток характеризовалась значительными колебаниями – от отсутствия реакции до весьма выраженной. Интенсивность экспрессии SDC1 в ядре и цитоплазме эпителиальных клеток эндометриом в целом слабая, но с более высоким коэффициентом корреляции ($r_s = 0,707$; $p = 0,001$) по сравнению с экспрессией HPSE, выраженность которой в ядрах и цитоплазме клеток эпителия характеризовалась умеренной положительной зависимостью ($r_s = 0,527$; $p = 0,0246$). По сравнению с наблюдениями с выраженной субэпителиальной клеточной инфильтрацией, при слабо выраженной инфильтрации и отсутствии нейтрофилов экспрессия SDC1 в эпителии эндометриом была аналогичной (рисунок 11, в), однако экспрессия HPSE была явно снижена (рисунок 11, г).

Высокая экспрессия HPSE в ядрах клеток эпителия эндометриом прямо коррелировала с наличием субэпителиальной воспалительной инфильтрации ($r = 0,949$; $p < 0,0001$) и с более интенсивной болью по ВАШ ($r_s = 0,902$; $p < 0,0001$), однако отрицательно коррелировала с экспрессией HPSE в

цитогенной строме ($r = -0,949$; $p < 0,0001$) и с ее фиброзом ($rs = -1,0$; $p < 0,0001$). Наличие субэпителиальной воспалительной инфильтрации положительно коррелировало с болевым синдромом в 3–5 баллов по ВАШ ($rs = 0,887$; $p < 0,0001$) и отрицательно коррелировало с фиброзом ($rs = -0,949$; $p < 0,0001$), а также с экспрессией HPSE в цитогенной строме ($rs = -1,0$; $p < 0,0001$).

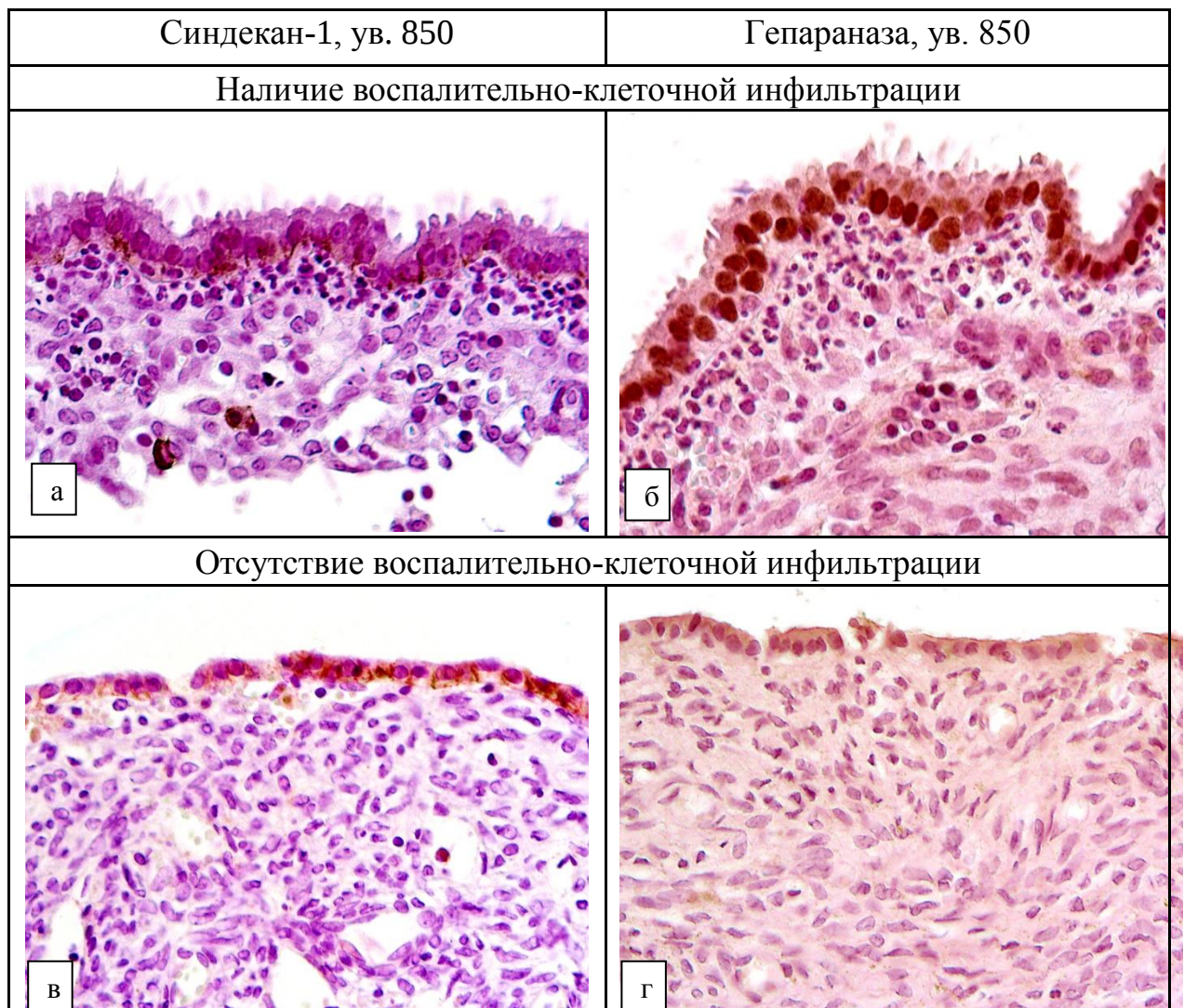


Рисунок 11 – Экспрессия синдекана-1 (а, в) и гепараназы (б, г) в капсуле эндометриом яичников у пациенток репродуктивного возраста в пролиферативную фазу менструального цикла при наличии (а, б) и отсутствии (в, г) подэпителиальной воспалительно-клеточной инфильтрации.

Иммуногистохимическое исследование, ув. 850

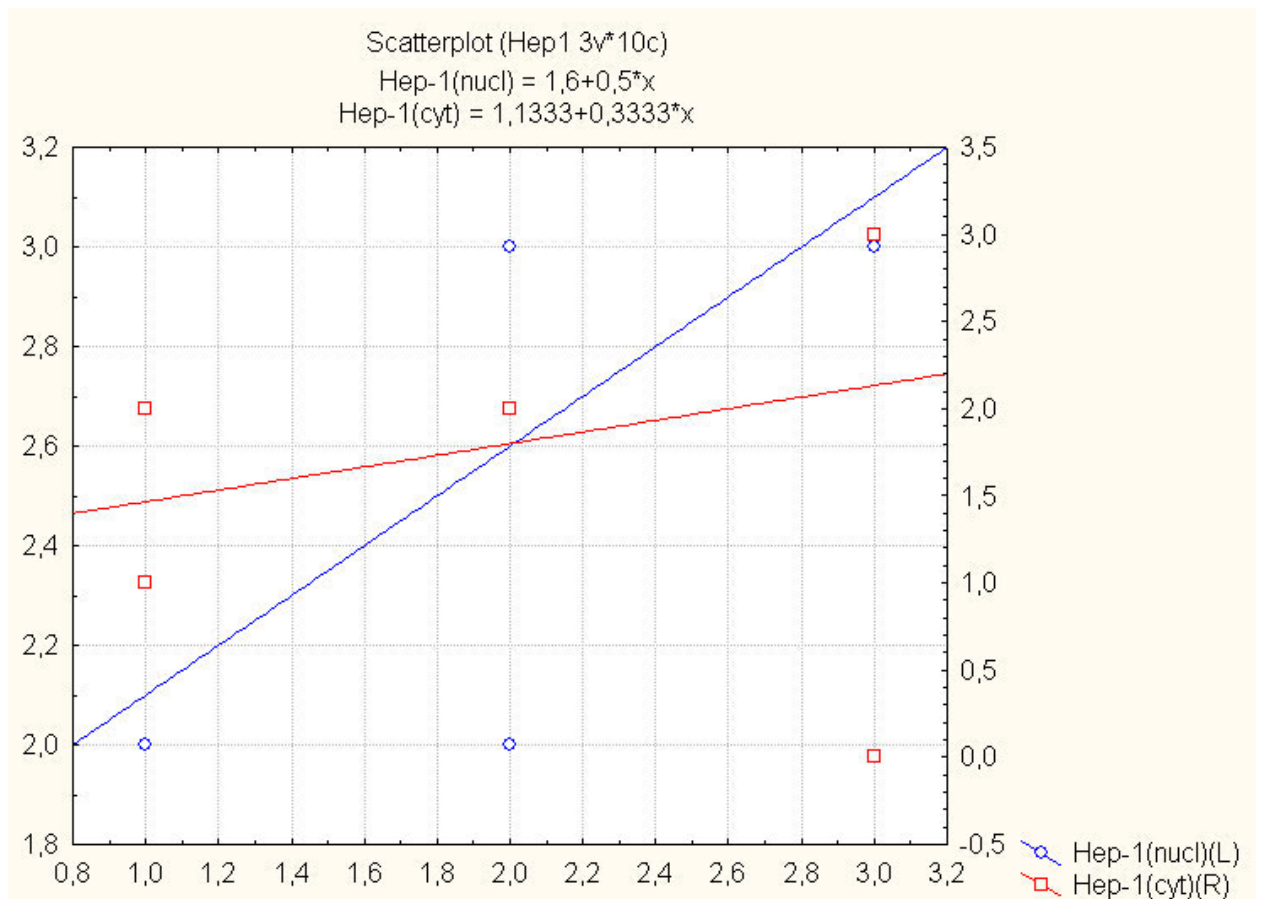


Рисунок 12 – Положительная корреляция между подэпителиальной клеточной инфильтрацией (по оси абсцисс, баллы) и экспрессией гепараназы (HPSE) в ядрах (голубая линия) и цитоплазме (красная линия) эпителиальных клеток эндометриом

В целом, тазовая боль в 3–5 баллов по ВАШ при эндометриомах яичников III стадии статистически значимо ($p < 0,0001$) положительно коррелировала с экспрессией HPSE в ядрах эпителия ($r_s = 0,902$) и воспалительной инфильтрацией ($r_s = 0,887$) и отрицательно коррелировала с проявлениями фиброза цитогенной стромы ($r_s = -0,902$).

Далее с помощью теста Манна – Уитни сравнили показатели экспрессии гепарансульфата SDC1 и фермента его биodeградации HPSE в образцах эндометриом в зависимости от наличия/отсутствия подэпителиальной воспалительной инфильтрации (по 9 клинических наблюдений). Для SDC1 достоверные различия между группами не выявлены (таблица 19). При этом

выявлены достоверные различия между группами, связанные с экспрессией HPSE в ядрах ($p = 0,0001$) и цитоплазме ($p = 0,0354$) эпителия и цитогенной строме ($p = 0,0002$) эндометриом яичников, а также болевым синдромом интенсивностью 3–5 баллов по ВАШ ($p = 0,0003$) и отсутствием фиброза цитогенной стромы ($p = 0,0001$).

Таблица 19 – Сравнение групп по наличию или отсутствию субэпителиальной воспалительной инфильтрации (критерий Манна – Уитни)

Показатели	n	М, воспалительная инфильтрация		p
		наличие	отсутствие	
CA125 в крови	9	102	136	0,6911
Фиброз цитогенной стромы	9	1	0	0,0001
Экспрессия HPSE в цитоплазме эпителиоцитов	9	3	5	0,0354
Экспрессия HPSE в ядрах эпителиоцитов	9	2	3	0,0001
Экспрессия HPSE в цитогенной строме	9	2	1	0,0002
Интенсивность болевого синдрома по ВАШ	9	0	4	0,0003
Экспрессия SDC1 в цитоплазме эпителиоцитов	9	1	2	0,0923
Экспрессия SDC1 в ядрах эпителиоцитов	9	0	0	0,1013
Экспрессия SDC1 в цитогенной строме	9	1	1	1,0000

Также проанализированы различия при сравнении подгрупп, выделенных по наличию/отсутствию фиброза цитогенной стромы (рисунок 13, таблица 20). Выявлены достоверные различия по наличию воспалительной инфильтрации ($p = 0,0002$), болевому синдрому ($p = 0,0003$) и более высокой экспрессии HPSE в ядрах ($p = 0,0001$) и цитоплазме ($p = 0,0354$) эпителия эндометриом. При этом наличие фиброза сопровождалось более высокой экспрессией HPSE стромальными подэпителиальными клетками кист ($p = 0,0002$), что свидетельствует о высокой вероятности нарушения межклеточных контактов, высвобождения факторов роста и активации миграции клеток соединительной ткани, т. е. сохранении потенциала роста.

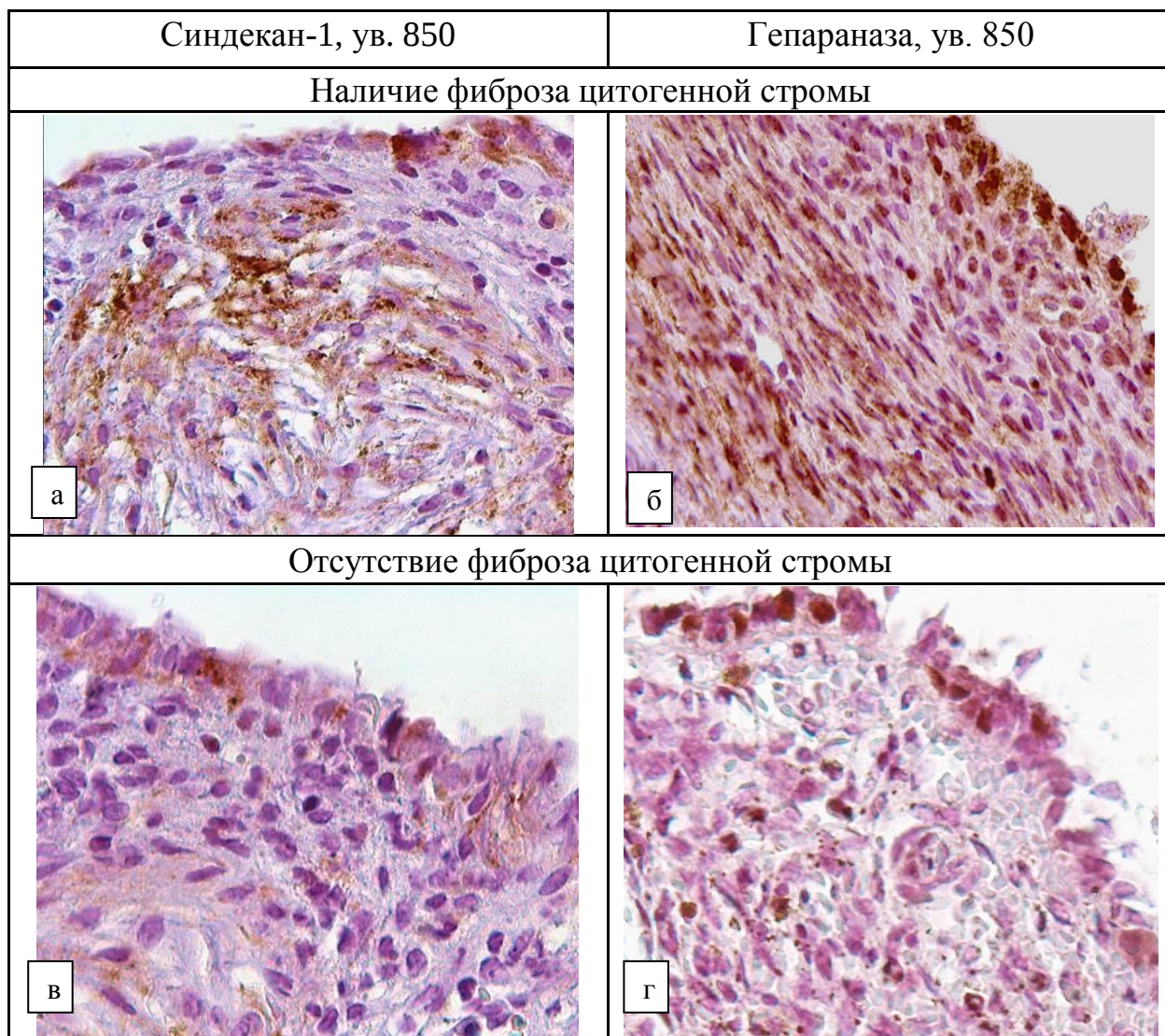


Рисунок 13 – Экспрессия синдекана-1 (а, в) и гепараназы (б, г) в капсуле эндометриом яичников у пациенток репродуктивного возраста в пролиферативную фазу менструального цикла при наличии (а, б) и отсутствии (в, г) фиброза цитогенной стромы. Иммуногистохимическое исследование, ув. 850

Как правило, в опухолях содержание гепарансульфат протеогликана SDC1 и фермента его метаболизма HPSE обратно пропорционально, однако существует синхронная функциональная активность двух молекул в клетках – так называемая ось «синдекан-гепараназа» [200].

Таблица 20 – Сравнение групп по наличию или отсутствию фиброза цитогенной стромы (критерий Манна – Уитни)

Показатели	n	М		p
		наличие фиброза	отсутствие фиброза	
CA125 в крови	9	136	102	0,6911
Экспрессия HPSE в цитоплазме эпителиоцитов	9	5	3	0,0354
Экспрессия HPSE в ядрах эпителиоцитов	9	3	2	0,0001
Экспрессия HPSE в цитогенной строме	9	1	2	0,0002
Интенсивность болевого синдрома по ВАШ	9	4	0	0,0003
Субэпителиальная воспалительная инфильтрация	9	2	1	0,0002
Экспрессия SDC1 в цитоплазме эпителиоцитов	9	2	1	0,0923
Экспрессия SDC1 в ядрах эпителиоцитов	9	0	0	0,010
Экспрессия SDC1 в цитогенной строме	9	1	1	1,0000

HPSE является драйвером опухолевой прогрессии, обеспечивая повышение экспрессии и биоактивности нескольких ключевых факторов роста, в т. ч. фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), которыми изобилует опухолевое микроокружение [203]. При этом активируется сигнальный путь ERK (Extracellular signal-Regulated Kinase), способствующий выживанию, пролиферации и увеличению подвижности клеток, а также повышению экспрессии в клетках факторов роста и матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) [173].

Кроме того, благодаря активности HPSE на клеточной поверхности от SDC1 отщепляются углеводные цепи, что способствует усилению ферментной деградации core-белка молекулы гепарансульфата с участием MMP-9. Отщепленный SDC1 присоединяется к секретируемым опухолью VEGF и другим факторам роста, концентрируя их в опухолевом микроокружении и потенцируя их сигнальные свойства. В целом, синхронная активность HPSE и SDC1, а также воспаление, представляют собой мощный механизм прогрессирования роста опухоли, ангиогенеза, инвазии и метастазирования [53; 200].

Важно отметить, что отсутствие достоверной отрицательной корреляции между экспрессией SDC1 и HPSE в эпителии эндометриом яичников III стадии может являться дополнительным свидетельством в пользу принципиального отличия эндометриоидных гетеротопий от опухолевых пролифератов.

В целом, по данным иммуногистохимического исследования выстилки овариальных эндометриом у пациенток раннего репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами III стадии, выраженная экспрессия HPSE в эпителии ассоциирована с субэпителиальной воспалительно-клеточной инфильтрацией и наличием болевого синдрома в 3–5 баллов по визуальной аналоговой шкале. Экспрессия гепарансульфат протеогликана SDC1 в эпителии эндометриом снижена и не имеет корреляции с высокой экспрессией HPSE.

3.4 Исследование относительной экспрессии гепарансульфатов и гепараназы в эуэндометрии и гетеротопиях по данным полимеразной цепной реакции и иммуногистохимического исследования при наружном генитальном эндометриозе III стадии

По данным ПЦР, у пациенток с ЭЯ III стадии в пролиферативную фазу цикла в операционном материале гетеротопий, по сравнению с их же эутопическим эндометрием, относительная экспрессия коровых белков трех ключевых представителей HSPGs – трансмембранных (SDC1 и GPC1) и локализующегося в эпителиальных базальных мембранах HSPG2/перлекана – характеризовалась статистически значимо более высокими показателями только для HSPG2/перлекана ($p = 0,047$). Для двух других представителей семейства HSPGs значимые изменения не выявлены (рисунок 14). При этом наличие мРНК указанных представителей семейства HSPGs показано также в эутопическом эндометрии у женщин репродуктивного возраста без патологии [62].

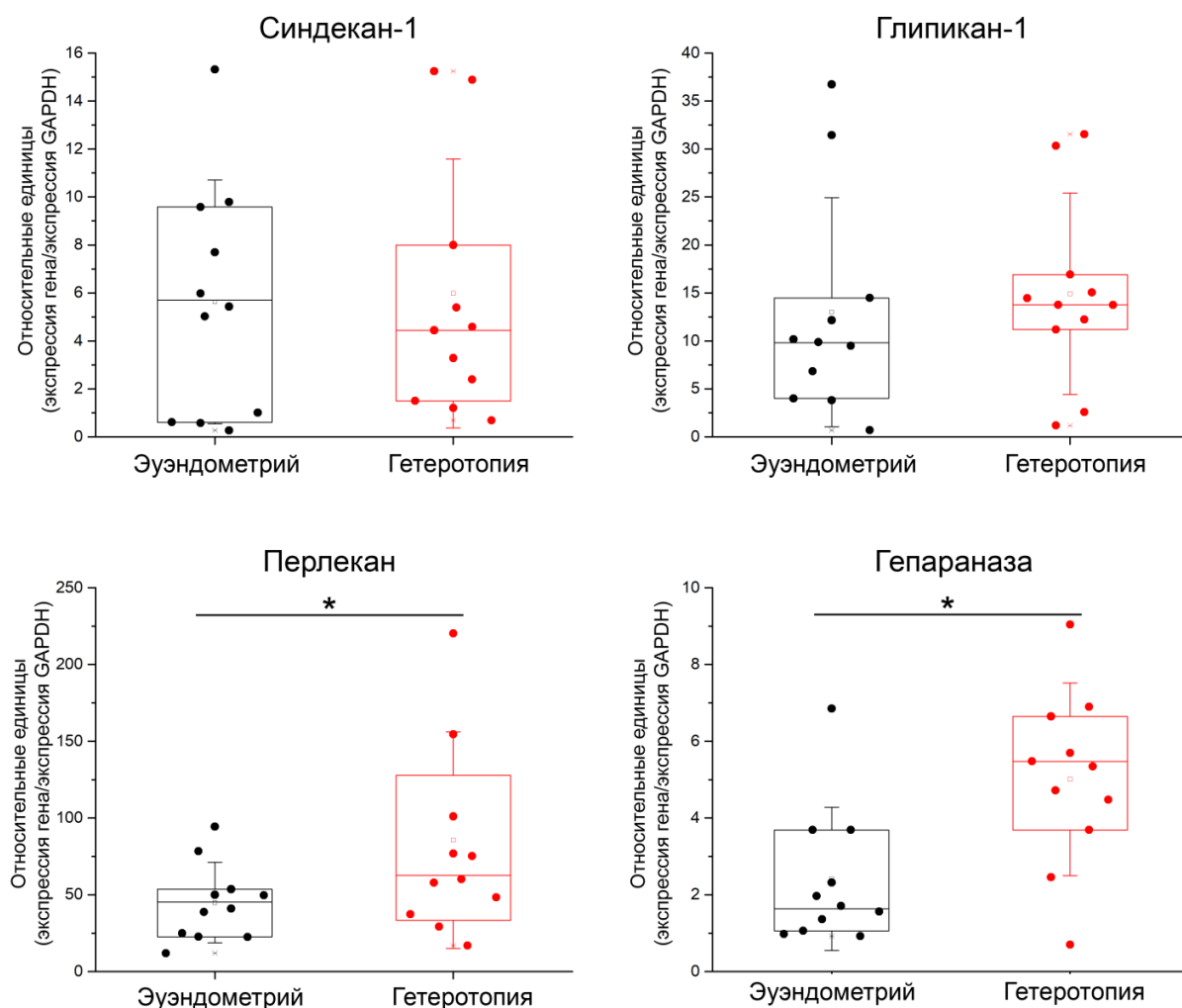


Рисунок 14 – Относительная экспрессия коровых белков гепарансульфат протеогликанов и гепараназы в биоптатах эндометрия и гетеротопиях при эндометриозе яичников III стадии в пролиферативную фазу цикла. ОТ-ПЦР в реальном времени, в 3 повторах, относительно GAPDH. Результаты представлены в виде Me(Q1;Q3), средней величины (мелкие полые квадраты внутри больших) и стандартного отклонения. * – $p < 0,05$

Наряду с HSPG2/перлеканом, в образцах гетеротопий, по сравнению с эутопическим эндометрием, значительно (в 2 раза, $p = 0,001$) повышена экспрессия HPSE-фермента биodeградации углеводных цепей всех HSPGs. Ранее показано, что ее экспрессия и на уровне мРНК, и на уровне белка значительно повышена в опухолях с агрессивным течением и в тканях с активной пролиферацией [143]. Другие ферменты биodeградации внеклеточного матрикса,

например, металлопротеиназы, рассматриваются как важный и перспективный в отношении неинвазивной диагностики компонент патогенеза эндометриоза [40]. Авторы данного обзора делают вывод об актуальности дальнейшего поиска панелей биомаркеров эндометриоза, т. к. надежды исключительно на протеомику или геномику не оправдались, и пока не идентифицированы изолированные биомолекулы или группа биомаркеров с достаточной специфичностью и чувствительностью.

Возможная взаимосвязь между экспрессией коровых белков HSPGs с уровнем CA125 не была ранее изучена. Нами проанализированы результаты ПЦР-анализа эндометриоидных гетеротопий $M (SD) = 5,56 (2,59)$ (от 0,70 до 9,04) и уровня скринингового маркера CA125 в сыворотке крови у пациенток с ЭЯ III стадии (41,64 (23,05), который варьировал в пределах от 10 до 79 ед. Установлена положительная корреляция между относительной экспрессией HPSE в патологических очагах и содержанием указанного скринингового маркера (коэффициент корреляции Спирмена $r_s = 0,78$, $p = 0,004$) (рисунок 15), что требует дальнейших исследований.

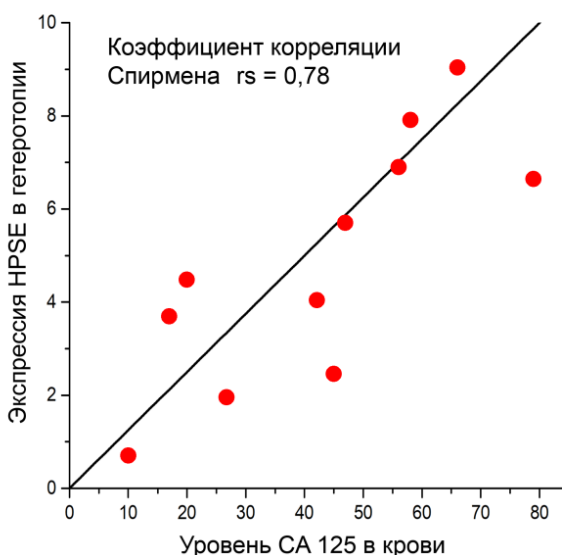


Рисунок 15 – Корреляционный анализ содержания CA125 в крови и экспрессии гепараназы (HPSE) на уровне мРНК в операционном материале эндометриоидных кист у пациенток с эндометриозом яичников III стадии в пролиферативную фазу цикла. $p = 0,004$

Оставшиеся фрагменты биоптатов эндометрия и операционного материала пациенток изучены с помощью непрямого двухшагового ИГХ-исследования парафиновых срезов.

В биоптатах эндометрия в пролиферативную фазу цикла выявлен гетерогенный характер экспрессии суммарных HSPGs в эпителии желез – от выраженного до незначительного (рисунок 16, а), при этом строма эндометрия содержала большое количество продуктов ИГХ-реакции. Анализ экспрессии коровых белков трех представителей семейства HSPGs обнаружил лишь следы SDC1 во внеклеточном матриксе эндометрия (рисунок 16, б) и явную реакцию в плазмочитах; неравномерную эпителиальную локализацию HSPG2/перлекана (рисунок 16, в); а также умеренно выраженную экспрессию GPC1 в эпителии и строме эндометрия (рисунок 16, г).

Несмотря на то, что суммарные HSPGs в пролиферативной фазе цикла у пациенток с ЭЯ III стадии были визуализированы с помощью антител к углеводным цепям, они также содержат и коровые белки GPC1 и HSPG2/Perl в составе очень крупной и сложной молекулы. Эти данные в целом согласуются с результатами молекулярно-биологического ПЦР-исследования тех же клинических образцов (см. рисунок 14).

HPSE – фермент биodeградации углеводных цепей гепарансульфата – в эутопическом эндометрии выявлен в одиночных поверхностных эпителиоцитах и мелких очагах перигландулярной стромы (рисунок 16, д), что подтверждает результаты ранее проведенного ИГХ-исследования [116] о том, что у пациенток с эндометриозом экспрессия HPSE в эутопическом эндометрии в первую фазу цикла находится на минимальном уровне и нарастает к концу секреторной фазы овариально-маточного цикла, способствуя десквамации функционального слоя эндометрия.

При ИГХ-исследовании резецированных эндометриоидных кист яичников основное внимание уделяли эпителию и цитогенной строме, где и обнаруживались DAB-позитивные суммарные HSPGs (рисунок 16, е).

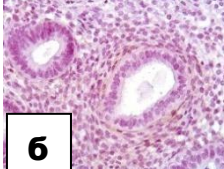
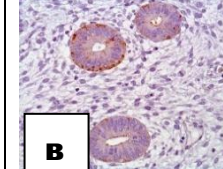
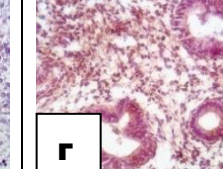
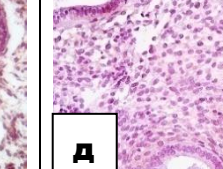
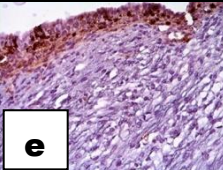
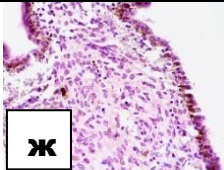
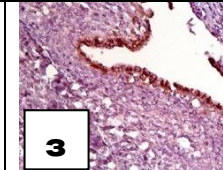
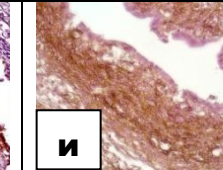
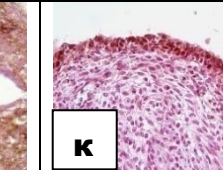
Суммарные гепаран- сульфаты (HSPGs)	Синдекан-1 (SDC1)	Перлекан (HSPG2/Perl)	Глипикан-1 (GPC1)	Гепараназа (HPSE)
Эутопический эндометрий				
				
Эндометриоидные гетеротопии				
				
Примечание: а, е – суммарные HSPGs; б, ж – SDC1; в, з – HSPG2/перлекан; г, и – GPC1; д, к – HPSE. DAB-позитивные продукты ИГХ реакции окрашены в коричневый цвет. Ув. 400.				

Рисунок 16 – Иммуногистохимическое исследование содержания гепарансульфат протеогликанов и гепараназы в эутопическом и гетеротопическом эндометрии при эндометриозе яичников III стадии в пролиферативную фазу цикла

Экспрессия SDC1 была незначительной, выявлялась преимущественно в базальных и базолатеральных цитолеммах эпителиоцитов (рисунок 16, ж).

Наибольшей в эпителии гетеротопий была реакция на HSPG2/Perl (рисунок 16, з) при очень слабой реакции в цитогенной строме и фиброзной части капсулы. Напротив, реакция на GPC1 была выраженной в этих зонах при отсутствии реакции в эпителии (рисунок 16, и).

В целом, при сравнительном светооптическом исследовании биоптатов эндометрия и операционного материала пациенток в пролиферативную фазу цикла выявлен гетерогенный характер экспрессии суммарных ГСПГ в эпителиальном компартменте и строме – от выраженного до незначительного. В

биоптатах ГСПГ локализовались внутриклеточно, на плазмолеммах и в межклеточном матриксе; в эпителии желез реакция была очень гетерогенной, строма эндометрия характеризовалась менее интенсивной иммунопозитивной реакцией, в основном в межклеточном матриксе и за счет одиночных плазмоцитов.

В гетеротопиях эндометрия суммарные ГСПГ локализовались также неравномерно, в основном в эпителии и межклеточном матриксе цитогенной стромы. Светооптически экспрессия суммарных ГСПГ в операционном материале менее интенсивна по сравнению с эуэндометрием, однако строма кист превосходила эуэндометрий, и площадь продуктов ИГХ-реакции статистически значимо ($p = 0,0208$) повышена в патологических очагах (рисунок 17).

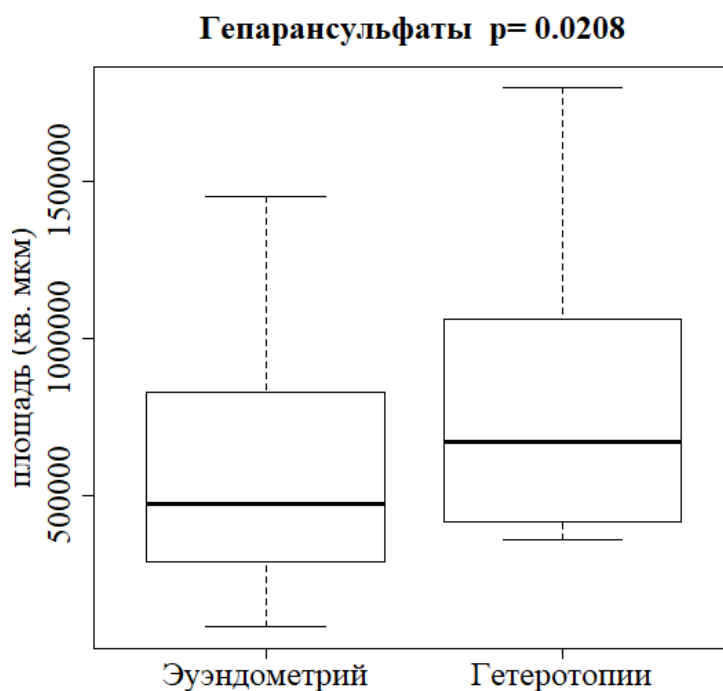


Рисунок 17 – Экспрессия суммарных гепарансульфатов в эутопическом эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях у пациенток с эндометриозом яичников III стадии в пролиферативную фазу цикла. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3)

В целом, статистически значимое превышение площади продуктов реакции выявлено в операционном материале по сравнению с эуэндометрием тех же пациенток для всех коровых белков ГСПГ, однако наибольшая площадь продуктов реакции была установлена для GPC-1 по сравнению с перлеканом и синдеканом (рисунки 18, 19 и 20). Для площади экспрессии гепараназы получены статистически значимые различия (рисунок 21).

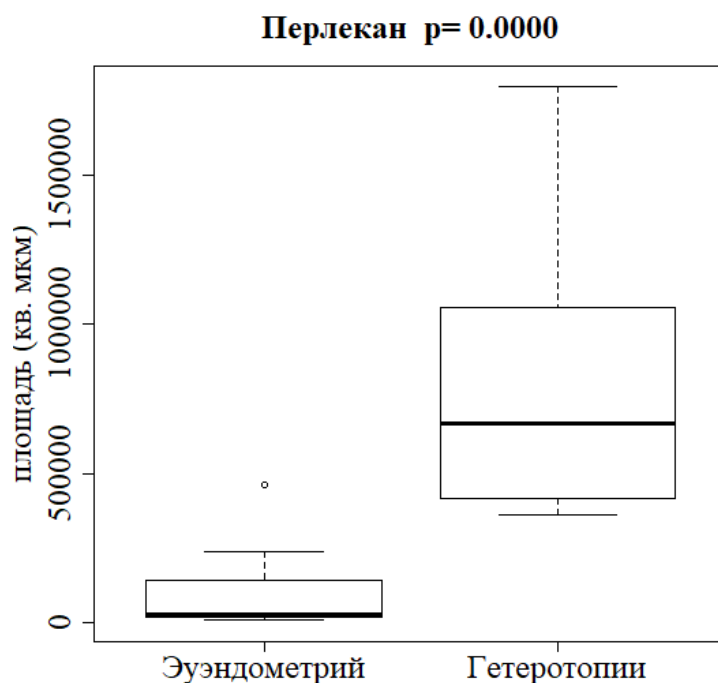


Рисунок 18 – Экспрессия корового белка перлекана в эутопическом эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях у пациенток с эндометриозом яичников III стадии в пролиферативную фазу цикла. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3)

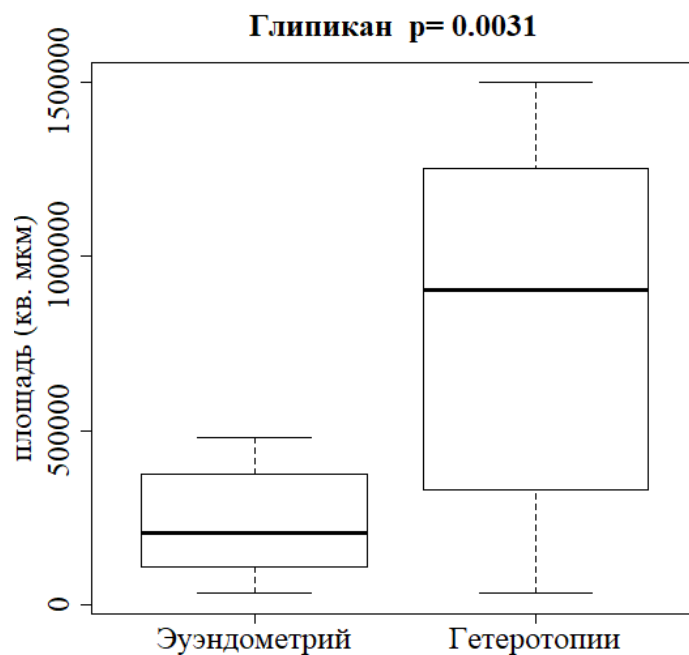


Рисунок 19 – Экспрессия корового белка глипикана в эутопическом эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях у пациенток с эндометриозом яичников III стадии в пролиферативную фазу цикла. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3)

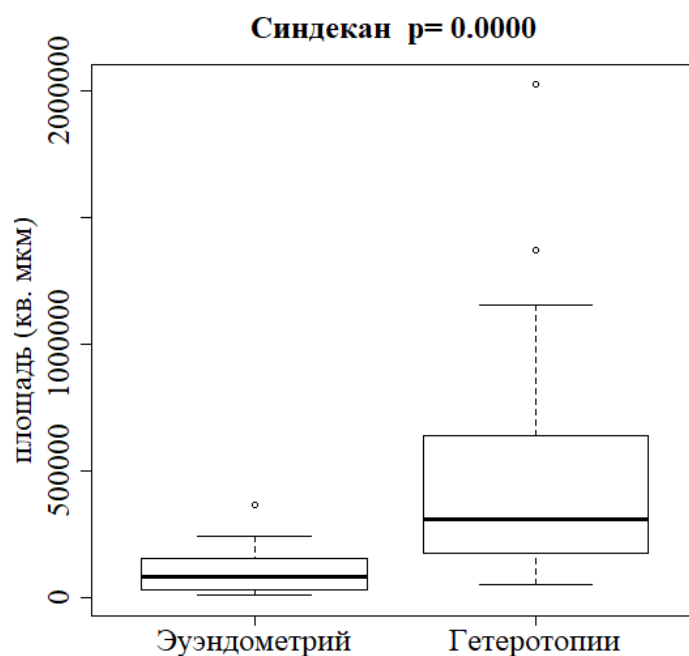


Рисунок 20 – Экспрессия корового белка синдекана-1 в эутопическом эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях у пациенток с эндометриозом яичников III стадии в пролиферативную фазу цикла. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3)

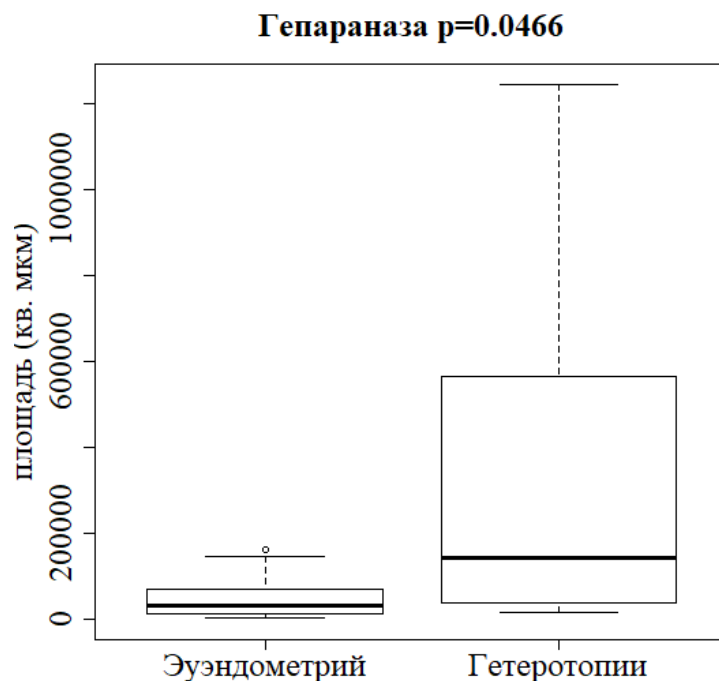


Рисунок 21 – Экспрессия гепараназы – фермента биodeградации гепарансульфатов – в эутопическом эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях у пациенток с эндометриозом яичников III стадии в пролиферативную фазу цикла. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3)

Таким образом, нами изучен вклад индивидуальных представителей семейства ГСПГ с помощью антител к коровым белкам синдекана-1, глипикана-1 и перлекана в их суммарную экспрессию, которую изучали с помощью антител к углеводным цепям гепараносульфата. В гетеротопиях экспрессия SDC-1 была минимальной, она отмечена лишь в базальных и базолатеральных цитолеммах эпителиоцитов. Реакция на HSPG2 была наибольшей в эпителии при очень слабой реакции в цитогенной строме и фиброзной части капсулы эндометриом. Однако реакция на GPC-1 была выраженной в строме и отсутствовала в эпителии. Следует отметить, что HSPG2 может действовать как проангиогенный фактор, способствуя усилению проницаемости сосудов и пролиферации эндотелиоцитов [125].

3.4 Резюме

При НГЭ III стадии относительная (по мРНК) экспрессия коровых белков HSPG2/перлекана и HPSE в эндометриоидных гетеротопиях в пролиферативную фазу овариально-маточного цикла достоверно превышает их относительную экспрессию в биоптатах эутопического эндометрия тех же пациенток. Установлена положительная корреляция между относительной экспрессией (по мРНК) фермента HPSE в эндометриоидных гетеротопиях и содержанием онкомаркера СА125 в сыворотке крови.

Результаты исследования свидетельствуют о вовлеченности в патоморфогенез НГЭ внеклеточных гликозилированных молекул семейства HSPGs. Эндогликозидаза HPSE, расщепляя углеводные цепи HSPGs, модифицирует внеклеточный матрикс ткани эндометрия, что может способствовать распространению эндометриоидных гетеротопий.

ГЛАВА 4 ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ПРОТЕОГЛИКАНОВ В ПАТОМОРФОГЕНЕЗЕ ЭНДОМЕТРИОЗА (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ)

В настоящем научном исследовании поставлена цель изучить проявления болевого синдрома при прогрессировании наружного генитального эндометриоза и определить характер экспрессии гепарансульфатов в эу- и гетеротопическом эндометрии при наружном генитальном эндометриозе, в т. ч. выявить возможную взаимосвязь между болевым синдромом и экспрессией протеогликанов. Одна из теорий патогенеза эндометриоза связана с повторяющимися овуляторными менструальными эпизодами и миграцией фрагментов эндометрия за пределы слизистой оболочки матки, преимущественно в нижнюю часть брюшной полости [70]. Более того, и рецидивы эндометриоза на послеоперационном рубце могут быть следствием ретроградной менструации [169]. Однако примерно 90 % женщин, у которых возможны эпизоды такого заброса ткани эуэндометрия, не страдают эндометриозом [178].

Основные гипотезы происхождения эндометриоидных гетеротопий включают в себя представления о ретроградной менструации, о метаплазии целомического эпителия, распространение по лимфатическим и кровеносным сосудам, а также маточное кровотечение новорожденных. Однако необходимы и другие факторы, способствующие выживанию клеток, их пролиферации, образованию и поддержанию патологических очагов: измененный или ослабленный иммунитет, факторы ангиогенеза, локализованные комплексные гормональные влияния и генетические факторы [82; 74].

В соответствии с данными [202], развитие эндометриоза может быть связано с сохранением внематочных «примитивных» клеток эндометрия с периода органогенеза; по мере полового созревания эти клетки дифференцируются в эстроген-зависимые функционально-активные эндометриальные имплантаты, или гетеротопии. Имеется также мнение [160], что основным источником очагов экстрагенитального эндометриоза являются

стволовые клетки костномозгового происхождения, которые способны мигрировать в системном кровотоке и вызывать эндометриоз различных внетазовых органов [115].

Таким образом, в результате ретроградной менструации, которая является основной теорией этиологии эндометриоза, гетеротопии часто обнаруживаются в малом тазу на органах репродуктивного тракта, а также в непосредственной близости – на органах желудочно-кишечного тракта и мочевыводящей системы [49]. Боль от этих более удаленных поражений часто имитирует боль при поражениях таза, и степень заболевания может не коррелировать с тяжестью симптомов, независимо от локализации очага. Картирование осознанной боли у женщин с эндометриозом подтвердило, что половина респондентов локализовали боль в местах поражения, но многие женщины описали генерализованную боль в тазу и кишечнике, что указывает на широко распространенную висцеральную гиперчувствительность и боль независимо от локализации гетеротопий. Поэтому изучение этиологии и патогенеза наружного генитального эндометриоза по-прежнему актуально; предстоит ответить на множество вопросов, чтобы улучшить качество жизни пациенток, в том числе купировать болевой синдром, имеющийся почти в половине случаев НГЭ [115].

Характер болевого синдрома зависит от локализации эндометриоидных гетеротопий, распространенности, длительности заболевания и индивидуальных особенностей пациенток. Эндометриоз ассоциирован с дисменореей, глубокой диспареунией и циклической или нециклической тазовой болью. Наряду с этим, достаточно часто женщины сообщают о жалобах на проблемы с состоянием кишечника и мочевого пузыря [70]. К настоящему времени не удалось выделить эндометриоз-специфической боли; заболевание может протекать как бессимптомно, так и с единственным болевым симптомом различной интенсивности, а также с их сочетаниями [177].

Поскольку интервал между появлением боли и диагностикой и лечением эндометриоза обычно составляет от 8 до 12 лет, гетеротопии способны вызвать хронические изменения, необходимые для индукции центральной

сенсibilизации. Центральная сенсibilизация также часто инициируется и поддерживается периферической сенсibilизацией, в результате чего боль сохраняется долгое время. Многие женщины испытывают постоянную боль, несмотря на лечение или удаление гетеротопий. Соответственно, центральная сенсibilизация болевых путей может помочь объяснить, почему хроническая боль сохраняется у некоторых пациенток после удаления очагов, или почему степень диагностированного поражения не коррелирует с интенсивностью боли. Имея это в виду, расположение поражений и их близость к основным периферическим нервам могут внести важный, но упускаемый из виду вклад в развитие хронической боли у пациенток с эндометриозом.

В болевой синдром, связанный с НГЭ, может быть вовлечена комбинация периферических сенсibilизаторов боли, включая различные хемокины и цитокины крови и перитонеальной жидкости. Кроме того, вероятно, задействованы центральные механизмы сенсibilизации, такие как структурные изменения головного мозга, вегетативной нервной системы и изменения в поведенческом и центральном ответе на патологическую стимуляцию [148].

В определении стадии НГЭ и возможности коррекции первичной симптоматики, необходимых и для лечения НГЭ, и психологической реабилитации пациенток, рекомендовано акцентировать внимание на наличии жалоб на диспареунию и дифференцировать поверхностную и глубокую диспареунию [28].

В большинстве исследований болевой синдром при НГЭ анализируют с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), что является стандартом в исследовании субъективных болевых ощущений [124]. С целью определения стадии НГЭ перед оперативным лечением важен дифференцированный подход к диагностике боли [24].

Поскольку ХТБ может быть проявлением воспалительных заболеваний органов малого таза и ряда соматических патологий, необходима дифференцированная оценка боли при эндометриозе. По мнению экспертов Консенсуса [158], оценка болевого синдрома при НГЭ должна производиться

комплексно, несмотря на четкую симптоматическую и временную (циклическую) дифференцировку болевых ощущений.

Нами проведено сравнительное статистическое исследование болевого синдрома у пациенток с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) I–III стадий с акцентом на дисменорею, диспареунии и хронической тазовой боли как компонентах болевого синдрома. Как и в других исследованиях, специфичных для конкретной стадии НГЭ проявлений болевого синдрома и их комбинаций не выявлено. При этом нами подтверждено, что болевой синдром при НГЭ прогрессирует по мере увеличения стадии заболевания с присоединением новой болевой симптоматики к уже существующей, а также нарастанием оцениваемой по ВАШ степени интенсивности болевых ощущений.

В рамках созданной нами регрессионной модели зависимость между субъективной оценкой болевых ощущений по ВАШ и локализацией очагов эндометриоза носит эпизодический характер, однако она доказана для диспареунии при эндометриозе брюшины малого таза и крестцово-маточных связок ($p = 0,001$), а также для ХТБ при очаговых поражениях брюшины мочевого пузыря ($p < 0,001$), яичников ($p < 0,001$) и ретроцервикальном эндометриозе ($p = 0,008$).

Хроническая тазовая боль является одним из ведущих проявлений болевого синдрома при НГЭ II и III стадии из-за очаговых поражений брюшины малого таза и развивающегося рубцово-спаечного процесса. Кроме того, диспареуния (наличие и интенсивность) является сильно выраженным признаком при наличии (распространенности) эндометриоза брюшины малого таза и крестцово-маточных связок, что имеет прогностическое значение при выработке тактики обследования и планировании оперативного вмешательства (рисунки 22 и 23).

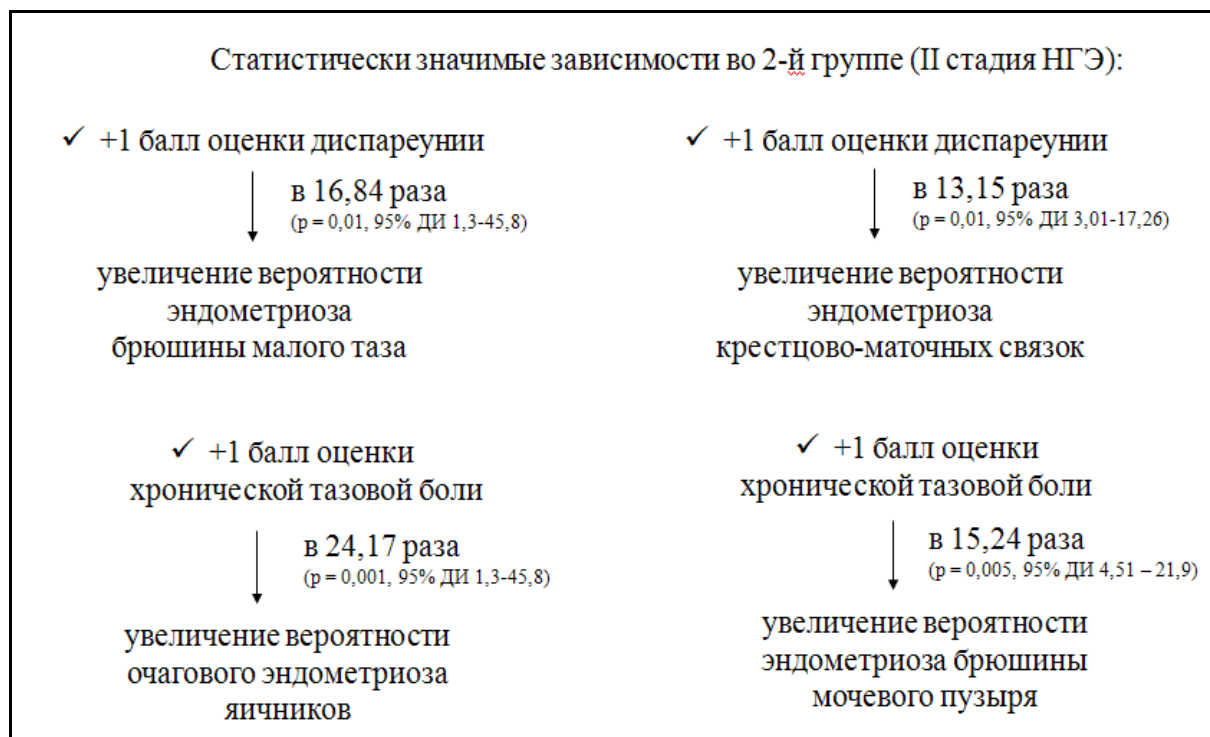


Рисунок 22 – Оценка зависимости проявлений болевого синдрома по ВАШ и локализации очагов эндометриоза у пациенток с НГЭ II стадии

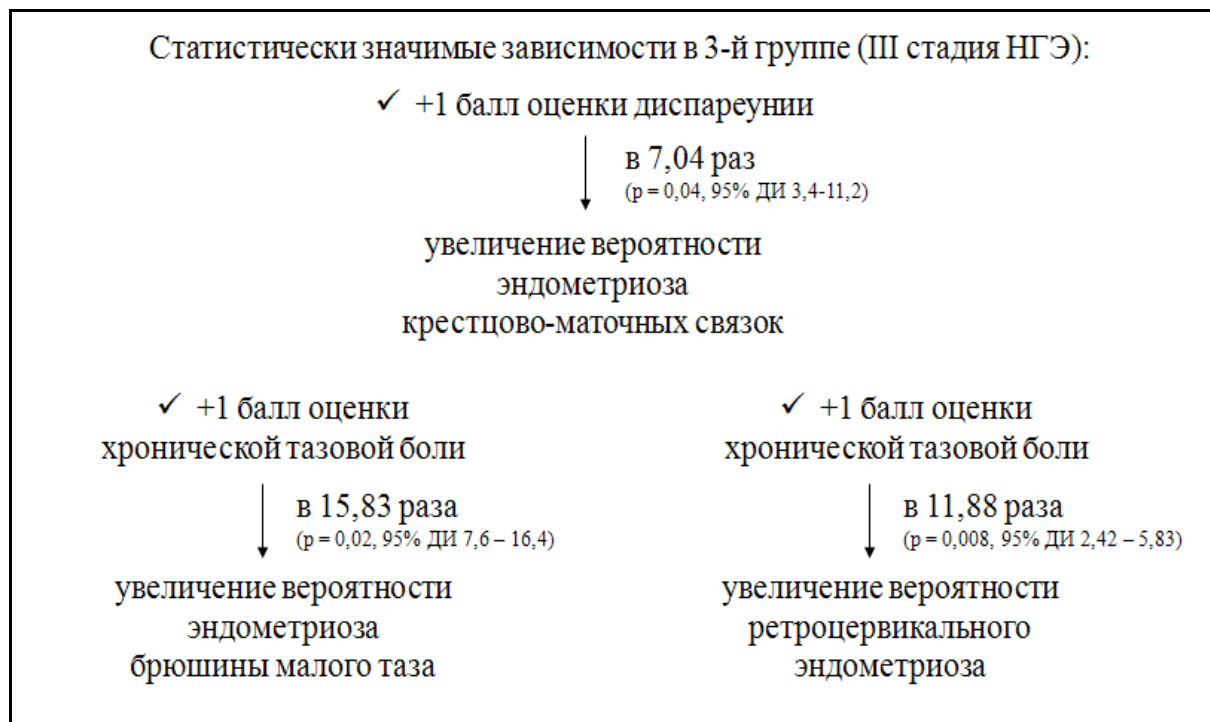


Рисунок 23 – Оценка зависимости проявлений болевого синдрома по ВАШ и локализации очагов эндометриоза у пациенток с НГЭ III стадии

Как уже отмечалось, наиболее общепринятым патогенетическим вариантом развития наружного генитального эндометриоза является теория ретроградной диссеминации эуэндометрия, включающего в себя эпителиальные клетки и клетки стромы функционального слоя, через фаллопиевы трубы с имплантацией в брюшину. У 90 % женщин во время менструаций происходит ретроградный заброс крови в брюшную полость, однако, в целом в популяции, распространенность эндометриоза составляет 6–10 %. Несоответствие между этими двумя фактами дает основания полагать, что женщины, страдающие эндометриозом, имеют также другие генетические, биохимические и патофизиологические факторы, способствующие развитию этого заболевания [158].

При полногеномном поиске ассоциаций (GWAS) локусы обычно находятся в межгенных (между генами) или интронных (в интронах внутри гена) регионах, регулирующих экспрессию гена, но не оказывающих прямое влияние на экспрессию белка [145]. Понимание точной природы влияния этих ассоциаций на биологические сигнальные пути требует функциональных исследований в соответствующих тканях, например, посредством корреляции генетических вариантов с измененной экспрессией генов в эндометрии (исследование eQTL) [208].

В нескольких исследованиях изучались эпигенетические изменения в эндометриоидных гетеротопиях по сравнению с эутопической тканью эндометрия, и в эутопической эндометриальной ткани по сравнению со «здоровым» контролем; некоторые результаты были последовательно воспроизведены [168]. Однако необходимо учитывать, что любые вариации, идентифицированные в эндометриоидных гетеротопиях по сравнению с эутопической тканью эндометрия, могли возникать как реакция на эктопическую среду, а не играть роль в патогенезе эндометриоза [104]. Например, множество исследований показали наличие типичных драйверных опухолевых мутаций в тканях человека, которые не приводят к раку [197].

В многочисленных исследованиях ведется поиск биомаркеров

эндометриоза, но не идентифицирована одна биомолекула или панель биомаркеров с достаточной специфичностью и чувствительностью [55]. Таким образом, неинвазивные биомаркеры, протеомика, геномика и поиск miRNA могут помочь в диагностике, но необходимы дальнейшие исследования больших данных, а также лучшее понимание патогенеза заболевания [40].

Различные типы протеогликанов ассоциированы преимущественно с определенной локализацией – ПГ внеклеточного матрикса в основном содержат углеводные цепи хондроитин/дерматансульфатов, тогда как ПГ на поверхности клеток в основном представлены гепарансульфатами [125]. ГСПГ локализованы в основном в базальной мембране или на поверхности клеток и играют важную роль в поддержании межклеточных взаимодействий и передаче сигнальной информации [136]. ГСПГ клеточной поверхности встроены в мембрану посредством трансмембранного домена как, например, синдеканы, либо, как глипиканы, могут быть заякорены через гликозилфосфатидилинозитол [97]. Гепарансульфат протеогликанов являются самыми высокозаряженными и гетерогенными макромолекулами в природе – содержание сульфатных групп достигает в ГС 2,5-3 сульфатных групп на дисахарид, а их гетерогенное распределение по длине цепи приводит к тому, что цепь ГС всего из 10 дисахаридов может давать 10^{36} вариантов молекул [58].

Биологическая роль SDC1 состоит, прежде всего, в связывании его внеклеточными углеводными цепями некоторых факторов роста, в частности, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [192]. В различных клетках, экспонирующих SDC1, отщепление его углеводных цепей потенцирует каскад молекулярных сигналов, что приводит к усилению ангиогенеза и изменениям свойств микроокружения, характерных для поддержки активного роста опухолей и метастазирования [164; 200]. Функцию отщепления углеводных цепей от гепарансульфатов выполняет гепараназа (HPSE) – единственная у млекопитающих эндогликозидаза, экспрессия которой значительно повышена в опухолях с агрессивным течением и в тканях с активной пролиферацией [129]. Ранее продемонстрирована высокая экспрессия HPSE в очагах аденомиоза у

пациенток с множественной миомой тела матки с объемом более 12 недель беременности, сопровождаемая отрицательной зависимостью с экспрессией суммарных гепарансульфатов [14].

Эутопический эндометрий считается источником большинства эндометриозных поражений [174], и множество целевых исследований оценили различия в экспрессии генов и эпигенетических модификациях между эутопическим и эктопическим эндометрием с участием специфических генов или их регуляции с помощью микроРНК. Гены, часто абберрантно экспрессирующиеся в эктопическом эндометрии: участвующие в адгезии (такие как *ITGB2* и *ITGB7*, кодирующие интегрины $\beta 2$ и $\beta 7$ соответственно), пролиферации (такие как *PDGFRA* (рецептор фактора роста тромбоцитов- α) и *PRKCB* (кодирующий протеинкиназу C- $\beta 1$)), инвазии (например, кодирующие матриксные металлопротеиназы и релаксин), иммунном ответе (например, *DEFB4* (кодирующий дефенсин- $\beta 4A$), воспалительном каскаде (например, *TNF* и *IL1B*), биосинтезе стероидов и ангиогенезе (например, *VEGF* (кодирующий фактор роста эндотелия сосудов) и *ANGPT-1* и *-2* (кодирующие ангиопоэтин 1 и 2) [199]. К сожалению, многие из этих различий, вероятно, представляют собой изменения эктопического эндометрия как следствие их эктопического расположения. Хотя это важно для понимания биологических особенностей и «маркеров» эндометриоза, остается неясным, в какой степени абберрантная экспрессия этих генов способствует развитию эндометриоза [168].

Сообщалось, что гепараназа (HPSE) сверхэкспрессируется при раке яичников, и связана с инвазией и метастазированием опухоли. Однако о систематических исследованиях вклада HPSE в метастазирование опухоли сообщается редко. В этом исследовании, основанном на измерении концентрации HPSE в сыворотке, экспрессии HPSE как на уровне мРНК, так и на уровне белка в опухолях и его влиянии на биологическое поведение раковых клеток. Выяснили роль HPSE в инвазии опухоли и метастазировании овариального рака и пришли к выводу, что либо экспрессия HPSE в опухоли, либо концентрация HPSE в сыворотке крови может быть полезным биомаркером для оценки результатов

хирургического вмешательства и прогнозирования прогноза [154].

Опубликованные данные до сих пор не могут дать четкой картины патогенеза эндометриоза. Однако, поскольку эндометриоидные эпителиальные клетки имеют более высокую скорость обновления, чем стромальные, и поскольку эндометриоидный стромальный компонент может быть сформирован за счет притока мезенхимальных клеток через эпителиально-мезенхимальный переход, эндотелиально-мезенхимальный переход, мезотелиально-мезенхимальный переход и другие процессы, а также рекрутирование стволовых клеток костного мозга и метаплазии гладких миоцитов, эндометриоидные эпителиальные клетки имеют гораздо более высокие частоты мутаций, чем стромальные. Эпителиальная и стромальная компонента гетеротопий развиваются созависимым и коэволюционирующим образом. Гены, участвующие в опухоль-ассоциированных мутациях, вероятно, активно участвуют в фиброзе, а гиперэстрогения и окислительный стресс, вероятно, являются движущими силами как фиброгенеза, так и онкогенеза. Наконец, эндометриоидные гетеротопии с экспрессируемыми опухоль-ассоциированными мутациями, вероятно, более устойчивы к медикаментозному лечению, в немалой степени из-за их высокой фиброзной компоненты, сниженной васкуляризации и клеточности [103].

Подавляющее большинство исследований содержат вывод о том, что рецептивность эуэндометрия при эндометриозе нарушена несмотря на отсутствие гистологических изменений [135]. Представляется продуктивным сравнительный анализ экспрессии различных генов в эу- и гетеротопическом эндометрии [60]. Так, изучена экспрессия факторов пролиферации и апоптоза (Ki-67, Bcl-2), воспалительных факторов (NF- κ B p65, COX-2), факторов адгезии (b-катенин), эстрогеновых (ER- α) и прогестероновых (PR- α) рецепторов в эутопическом эндометрии и капсуле эндометриоидных кист яичников (ЭКЯ) у пациенток репродуктивного возраста с помощью иммуногистохимии [7]. В зависимости от течения заболевания за период наблюдения 1,5 года после оперативного лечения пациентки разделены на две группы: 1-я группа – 41 пациентка без рецидива ЭКЯ; 2-я группа – 19 пациенток с рецидивом ЭКЯ. У пациенток с

рецидивирующим течением ЭКЯ статистически значимо в эпителиальном компоненте капсулы ЭКЯ повышена экспрессия PR- α и понижена экспрессия ki-67; в стромальном компоненте капсулы ЭКЯ понижена экспрессия NF-kb p65 и COX-2, и повышена экспрессия β -катенина. У этих же пациенток в секреторную фазу цикла в эпителиальном компоненте эндометрия повышена экспрессия PR- α и экспрессия NF-kb p65 в пролиферативную фазу в стромальном компоненте эндометрия. Сделано заключение, что иммуногистохимическое исследование экспрессии PR- α , ki-67, NF-kb p65, COX-2 и β -катенина в капсуле ЭКЯ и экспрессии PR- α и NF-kb p65 в эутопическом эндометрии может помочь сразу после оперативного лечения выявлять пациенток с высоким риском рецидивирования ЭКЯ [7].

Было высказано предположение, что накопление токсичных клеточных факторов в эндометриоидных кистах, включая активные формы кислорода, воспалительные цитокины и факторы, вызывающие гипоксию, может вызывать мутационный стресс, неконтролируемый рост клеток, неоангиогенез, локальную инвазию и метастазирование [29; 72; 190].

Гепарансульфаты (HS) представляют собой сложные неразветвленные углеводные цепи, которые сильно модифицированы сульфатом и существуют либо в конъюгированном с коровыми белками, либо в виде свободных, неконъюгированных цепей. Коровые белки с ковалентно связанными цепями гепарансульфата называются гепарансульфат протеогликанами (HSPG). И HS, и HSPG связываются с различными факторами роста и действуют как корецепторы для различных рецепторов клеточной поверхности. Они также модулируют динамику и кинетику различных взаимодействий «лиганд-рецептор», которые, в свою очередь, могут влиять на продолжительность и эффективность передачи сигналов. Также было показано, что HS и HSPG играют структурную роль в качестве компонента внеклеточного матрикса, тем самым изменяя такие процессы, как клеточная адгезия, инфильтрация иммунных клеток и ангиогенез.

Содержание HS нарушено при различных солидных опухолях и гемобластозах, поскольку HS регулируют ключевые аспекты инициации и

прогрессирования рака. Нарушение регуляции HS при раке может происходить в результате изменений уровня HSPG или из-за изменений уровней биосинтеза HS и ферментов ремоделирования. В центре внимания основные клеточные (пролиферация, апоптоз/старение и дифференцировка) и внеклеточные (ангиогенез, иммунное уклонение и ремоделирование матрикса) роли HS и HSPG при опухолевых и предопухолевых процессах. Кроме того, в качестве стратегии лечения рака обсуждаются терапевтические возможности для воздействия на нарушенный биосинтез HS и HSPG [150].

Экспрессия синдекана в зависимости от стадии овариально-маточного цикла была исследована Germeyer A. et al. [201] и установлено повышение экспрессии в конце секреторной фазы цикла. По данным Xu X. et al. [80], при эндометриозе экспрессия HPSE в эндометрии в первую фазу цикла находится на минимальном уровне и нарастает к концу секреторной фазы цикла, способствуя десквамации функционального слоя. В нашем исследовании HPSE в эндометрии локализовалась в одиночных эпителиоцитах и мелких очагах перигландулярной стромы, при этом в операционном материале экспрессия HPSE локализована в эпителиальной компоненте гетеротопий и была повышенной ($p = 0,0466$). Ранее нами показано [11], что выраженная экспрессия HPSE в эпителии овариальных эндометриоидных кист у пациенток раннего репродуктивного возраста с эндометриозом яичников III стадии ассоциирована с воспалительно-клеточной инфильтрацией и наличием болевого синдрома.

Проведенный недавно кластерный генный анализ [190] продемонстрировал, что ткань эндометриоидных гетеротопий вариабельна в отношении паттерна экспрессии генов: из 15 образцов выделено всего 2 образца с высоким уровнем экспрессии генов SDC-1, SDC-4 и молекул, вовлеченных в TGF- β -сигналинг (TGF- β 1, ESR1, CTNNB1, SNAI1, BMI1); остальные 13 из 15 образцов демонстрировали низкий профиль экспрессии указанных генов.

Таким образом, у пациенток с эндометриозом яичников III стадии сравнительный ИГХ-анализ содержания гепарансульфата, экспрессии коровых белков отдельных представителей ГСПГ и фермента биodeградации углеводов

цепей ГС выявил статистически значимые различия между эутопическим и гетеротопическим эндометрием. Одновременное повышение уровня экспрессии коровых белков всех исследованных ГСПГ и содержания ГС в патологических тканях свидетельствует о важной роли гликозилированных молекул в патогенезе эндометриоза яичников.

Следует отметить, что HSPG2/Perl может действовать как мощный проангиогенный фактор, либо непосредственно представляя фактор роста эндотелия сосудов (VEGFA) их рецепторам VEGFR2, либо косвенно – после частичного расщепления HPSE углеводных цепей HSPGs (аналогичным способом – и другие факторы роста, связанные с HSPGs). Оба механизма могут инициировать передачу сигналов VEGFR2 со стимуляцией пролиферации, миграции и усиления проницаемости сосудов [125].

При этом экспрессия HPSE в эпителиальной компоненте гетеротопий была повышенной (см. рисунок 16, к). По данным Xu X. et al. [80], HPSE высоко экспрессирована в гетеротопиях независимо от стадии цикла. Нами показано [11], что выраженная экспрессия HPSE в эпителии овариальных эндометриоидных кист у пациенток раннего репродуктивного возраста с ЭЯ III стадии ассоциирована с воспалительно-клеточной инфильтрацией и наличием болевого синдрома. Однако экспрессия SDC1 в эпителии была снижена, хотя статистически значимые закономерности не были выявлены. По данным ИГХ-исследования [119], в эутопическом эндометрии уровень экспрессии SDC1 в эпителии выше в секреторную фазу цикла, чем в пролиферативную, при этом стромальные фибробласты не отличались между фазами цикла.

Достоверным диагностическим показателем является биопсия из эктопического очага, однако наличие структурно-функционального единообразия эндометрия из эутопических и гетеротопических очагов позволяет прогнозировать активность роста патологических очагов по материалу эуэндометрия, относительно доступного при рутинном исследовании. Диагностика эндометриоза на ранних стадиях заболевания, когда лечебные мероприятия наиболее эффективны, а также прогнозирование течения болезни у

оперированных пациенток, приведет к улучшению качества жизни женщин и реализации репродуктивного потенциала.

Владение знаниями о патоморфогенезе эндометриоза позволит надеяться на разработку в будущем новых препаратов, способных препятствовать прогрессированию данного патологического процесса. Среди таких препаратов могут оказаться гликозаминогликаны и протеогликаны, возможность использования которых в клинической практике рассматривается как прогресс в области фармацевтических исследований лечения воспалительных, опухолевых и других процессов [161]. Эпитопы гепарансульфата изменяются в зависимости от стадии дифференцировки стволовых клеток и эмбрионального развития; тонкая структура этих молекул усложняет взаимодействие между хемокинами и их рецепторами [96]. Сложность и большие размеры белково-углеводной молекулы протеогликана одновременно являются и преимуществами, поскольку протеогликаны имеют чрезвычайно большой репертуар структурных мотивов для распознавания белками на поверхности клетки и между клетками. Разработка синтетических миметиков гепарансульфатов, как ожидается, может в будущем идентифицировать мотивы белковых лигандов в длинных цепях молекул, что приведет к возможности рационального дизайна совершенно нового класса фармацевтических препаратов [147].

ВЫВОДЫ

1. Болевой синдром при наружном генитальном эндометриозе I–III стадии прогрессирует по мере увеличения стадии заболевания с присоединением новой болевой симптоматики, а также нарастанием оцениваемой по визуальной аналоговой шкале степени интенсивности болевых ощущений. Хроническая тазовая боль является одним из ведущих проявлений болевого синдрома при наружном генитальном эндометриозе II и III стадии. Прогностически наличие и интенсивность диспареунии являются статистически значимыми маркерами наличия (распространенности) эндометриоза брюшины малого таза и крестцово-маточных связок. Для конкретной стадии наружного генитального эндометриоза специфичных проявлений болевого синдрома и их комбинаций не выявлено.

2. Зависимость между субъективной оценкой болевых ощущений по визуальной аналоговой шкале и локализацией очагов эндометриоза доказана для диспареунии при эндометриозе брюшины малого таза и крестцово-маточных связок ($p = 0,001$), а также для хронической тазовой боли при очаговых поражениях брюшины мочевого пузыря ($p < 0,001$), яичников ($p < 0,001$) и ретроцервикальном эндометриозе ($p = 0,008$).

3. По данным иммуногистохимического исследования овариальных эндометриоидных кист III стадии в пролиферативную фазу цикла выраженная экспрессия гепараназы в эпителии ассоциирована с субэпителиальной воспалительно-клеточной инфильтрацией и наличием болевого синдрома в 3–5 баллов по визуальной аналоговой шкале. Экспрессия гепараназы в ядрах эпителия эндометриом положительно коррелирует с тазовой болью в 3–5 баллов по визуальной аналоговой шкале ($r_s = 0,902$) и с подэпителиальной воспалительной инфильтрацией ($r_s = 0,887$) ($p < 0,0001$); также выявлена сильная отрицательная корреляция с проявлениями фиброза цитогенной стромы ($r_s = -0,902$). Экспрессия гепарансульфат протеогликана синдекана-1 в эпителии эндометриом снижена и не имеет корреляции с высокой экспрессией гепараназы.

4. При эндометриозе яичников III стадии относительная экспрессия (по мРНК) корового белка HSPG2/перлекана и фермента гепараназы в эндометриоидных гетеротопиях в пролиферативную фазу цикла достоверно (в 2 раза, $p < 0,05$) превышает их относительную экспрессию в эуэндометрии тех же пациенток. По данным количественного иммуногистохимического анализа, содержание суммарных гепарансульфатов, коровых белков трех представителей данного семейства протеогликанов и фермента гепараназы статистически значимо ($p < 0,05$) выше в гетеротопическом эндометрии по сравнению с эутопическим.

5. Установлена положительная корреляция между относительной экспрессией (по мРНК) гепараназы в эндометриоидных гетеротопиях при эндометриозе яичников III стадии и содержанием онкомаркера СА-125 в сыворотке крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании пациенток с подозрением на эндометриоз необходимо оценивать болевой синдром с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).
2. При диспареунии и хронической тазовой боли у женщин репродуктивного возраста следует расширять показания к лапароскопии с целью подтверждения или исключения наружного генитального эндометриоза.
3. Болевой синдром и повышение уровня маркера СА125 крови являются клиническими маркерами активности эндометриоидной болезни, что целесообразно учитывать при выборе хирургической тактики и периперационного сопровождения пациенток.
4. Рекомендовано иммуногистохимическое исследование гепараназы в эндометриоидных гетеротопиях: при повышенной экспрессии целесообразно решение вопроса о назначении адъювантной супрессивной терапии

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АМГ	– антимюллеров гормон
ВАШ	– визуальная аналоговая шкала
ВЗОМТ	– воспалительные заболевания органов малого таза
ВПЧ	– вирус папилломы человека
ВРТ	– вспомогательные репродуктивные технологии
ГСПГ / HSPGs	– гепарансульфат протеогликаны
ДИ	– доверительный интервал
ИГХ	– иммуногистохимия
ИМТ	– индекс массы тела
ИППП	– инфекции, передаваемые половым путем
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
МРТ	– магнитно-резонансная томография
мРНК	– матричная РНК
НГЭ	– наружный генитальный эндометриоз
ОТ-ПЦР	– полимеразная цепная реакция (обратная транскрипция)
ОШ	– отношение шансов
ПГ	– протеогликаны
СПКЯ	– синдром поликистозных яичников
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ХТБ	– хроническая тазовая боль
ЦНС	– центральная нервная система
AFS/ASRM	– американское общество фертильности/американское общество по проблемам фертильности
CA125	– онкомаркер – Cancer Antigen 125
CD138	– кластер дифференцировки 138 (синоним – SDC1 – синдекан-1)
DAB	– диаминобензидин
ER	– эстрогеновые рецепторы

GAPDH	– глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (ген «домашнего хозяйства»)
GPC1	– глипикан-1
HPSE	– гепараназа
HSPG2/Perl	– перлекан
SDC1	– синдекан-1
VEGF	– фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л. В. Эндометриозы: Руководство для врачей / Л. В. Адамян, В. И. Куликов, Е. Н. Андреева. – Москва : Медицина, 2006. – 416 с.
2. Акушерство : национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1088 с. – (Серия "Национальные руководства").
3. Взгляд общего хирурга на оперативное лечение глубокого инфильтративного эндометриоза / В. Д. Чупрынин, Е. Г., Хилькевич, Н. А. , Буралкина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 4. – С. 45–52.
4. Гликом эндометрия в менструальном цикле и рецептивность эндометрия / М. М. Зиганшина, Н. Ф. Абдурахманова, С. В. Павлович [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 12. – С. 17–24.
5. Давыдов, А. И. К вопросу о маркерах ранней детекции эндометриоз-ассоциированных опухолей яичника / А. И. Давыдов, Л. М. Михалева, О. И. Пацап // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18, № 4. – С.133–137.
6. Дубровина, С. О. Медикаментозное лечение боли, связанной с эндометриозом / С. О., Дубровина, Ю. Д. Берлим // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 2. – С. 34–40.
7. Иммуногистохимические особенности эутопического и эктопического эндометрия у пациенток с рецидивирующим течением эндометриоидных кист яичников / Е. Ю. Пшеничнюк, А. В. Асатурова, Л. В. Адамян, Н. В. Зайцев // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 3. – С. 84–95.
8. Исследование экспрессии генов в эутопическом эндометрии женщин с эндометриоидными кистами яичников / М. В. Кузнецова, Е. Ю. Пшеничнюк, О. В. Бурменская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – Т. 8. – С. 93–102.
9. Клеточные и молекулярные факторы врожденного иммунитета в патогенезе наружного генитального эндометриоза у женщин (обзор литературы) / Т. Д. Короткова, Л. В. Адамян, А. А. Степанян [и др.] // Проблемы репродукции.

– 2018. – Т. 24, № 6. – С. 22–31.

10. Маринкин, И. О. Успешное хирургическое лечение эндометриоза мочевого пузыря / И. О. Маринкин, И. В. Феофилов // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 4. – С. 150–154.

11. Маркеры воспаления в нормальном и тонком эндометрии при хроническом эндометрите / И. О. Маринкин, Н. В. Трунченко, А. В. Волчек [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 2. – С. 65–73.

12. Молекулярно-биологические особенности эктопического и эутопического эндометрия при генитальном эндометриозе / О. В. Зайратьянц, Л. В. Адамян, Е. Н. Андреева [и др.] // Архив патологии. – 2010. – Т. 72, № 5. – С. 6–12.

13. Морфологические и молекулярно-биологические признаки нарушения рецептивности эндометрия при бесплодии женщин, страдающих наружным генитальным эндометриозом / Н. Б. Парамонова, Е. А. Коган, А. В. Колотовкина, О. В. Бурменская // Архив патологии. – 2018. – Т. 80, № 3. – С. 11–18.

14. Особенности экспрессии эндогликозидазы в очагах аденомиоза у пациенток репродуктивного возраста с миомой тела матки / И. О. Маринкин, Л. А. Пивень, Д. А. Соляников [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – Т. 11. – С. 79–85.

15. Радзинский, В. Е. Хроническая тазовая боль в гинекологической практике / В. Е. Радзинский, М. Р. Оразов, И. Н. Костин. – DOI 10.1111/febs.13940. – Текст : электронный // Доктор. Ру. – 2019. – № 7(162). – С. 30–35. – URL : <https://journaldoctor.ru/catalog/ginekologiya/khronicheskaya-tazovaya-bol/> (дата обращения : 18.03.2021).

16. Резолюция совещания экспертов на тему «Возможности персонализации гормональной терапии эндометриоза с использованием препарата дидрогестерон. Утверждение протокола многоцентрового открытого наблюдательного исследования по применению дидрогестерона для лечения эндометриоза в России (исследование «ОРХИДЕЯ»)» / Г. Т. Сухих, Л. В. Адамян, В. Н. Серов [и др.] // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № 5. – С. 41–44.

17. Стрижаков, А. Н. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты : практическое пособие / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов. – Москва : Медицина, 1995. – 330 с.
18. Суховских, А. В. Тканеспецифичность экспрессии протеогликанов в различных типах опухолей человека / А. В. Суховских, Э. В. Григорьева // Успехи молекулярной онкологии. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 53–60.
19. Тихончук, Е. Ю. Молекулярно-биологические изменения эндометрия у женщин с наружным генитальным эндометриозом / Е. Ю. Тихончук, А. В. Асатурова, Л. В. Адамян // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 11. – С. 42–48.
20. Факторы риска развития эндометриоза / У. Н. Туманова, А. И. Щеголев, С. В. Павлович, В. Н. Серов // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 2. – С. 68–75.
21. Эндометриоз и развитие опухолей / А. И. Щеголев, А. Г. Быков, У. Н. Туманова, С. В. Павлович // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 11. – С. 49–56.
22. Эндометриоз. Клинические рекомендации. МКБ 10: N80 / Министерство здравоохранения Российской Федерации ; Российское общество акушеров-гинекологов. – М., 2020. – ID:KP259/1. – URL : [file:///C:/Documents%20and%20Settings/boss_library/%D0%9C%D0%BE%D0%B8%20%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D1%8B/Downloads/%D0%AD%D0%BD%D0%B4%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%BE%D0%B7%20%D0%BE%D1%82%202020%20\(6\).pdf](file:///C:/Documents%20and%20Settings/boss_library/%D0%9C%D0%BE%D0%B8%20%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D1%8B/Downloads/%D0%AD%D0%BD%D0%B4%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%BE%D0%B7%20%D0%BE%D1%82%202020%20(6).pdf). (дата обращения : 18.03.2021).
23. Эндометриоз-ассоциированный рак яичников / С. А. Леваков, Т. А. Громова, А. Г. Кедрова, Н. А. Шешукова // Гинекология. – 2016. – Т. 12, №. 4. – С. 47–51.
24. Ярмолинская, М. И. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы / М. И. Ярмолинская, Э. К. Айламазян. – Москва : ЭКО-Вектор, 2017. – 616 с.

25. A proposed classification of pelvic endometriosis / A. A. Acosta, V. C. Jr. Buttram, P. K. Besch [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1973. – Vol.42, N 10. – P.19–25.
26. A relationship between endometriosis and obstetric complications / H. Kobayashi, N. Kawahara, K. Ogawa, C. Yoshimoto – DOI 10.1007/s43032-019-00118-0. – Text : electronic // *Reprod. Sci.* – 2020. – Vol. 27, N3. – P. 771–778. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32046459/> (date of access : 14.03.2021).
27. Abdominal wall endometriosis (a narrative review) / M. Carsote, D. C. Terzea, A. Valea, A. A. Gheorghisan-Galateanu. – DOI 10.7150/ijms.38679. – Text : electronic // *Int. J. Med. Sci.* – 2020. – Vol. 17, N 4. – P. 536–542. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32174784/> (date of access : 18.03.2021).
28. Anatomic sites and associated clinical factors for deep dyspareunia / P. J Yong, C. Williams, A. Yosef [et al.]. – DOI 10.1016/j.esxm.2017.07.001. – Text : electronic // *Sex. Med.* – 2017. – Vol. 5, Issue 3.– URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28778678/> (date of access : 06.05.2021).
29. Anti-inflammatory cytokines in endometriosis / W. J. Zhou, H. L. Yang, J. Shao [et al.]. – DOI 10.1007/s00018-019-03056-x. – Text : electronic // *Cell Mol. Life Sci.* – 2019. – Vol. 76, N 11. – P. 2111–2132. – URL : <https://ouci.dntb.gov.ua/en/works/7pjDgaBl/> (date of access : 06.05.2021).
30. Appraising the role of previously reported risk factors in epithelial ovarian cancer risk: A Mendelian randomization analysis / J. Yarmolinsky, C. L. Relton, A. Lophatananon [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pmed.1002893. – Text : electronic // *PLoS Med.* – 2019. – Vol. 16, N 8.–URL : <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002893> (date of access : 06.05.2021).
31. Aquino, R. S. Host syndecan-1 promotes listeriosis by inhibiting intravascular neutrophil extracellular traps / R.S. Aquino, A. Hayashida, P. W. Park. – DOI 10.1371/journal.ppat.1008497. – Text : electronic // *PLoS Pathog.* – 2020. – Vol. 16, N 5. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32453780/> (date of access : 20.05.2021).

32. Association between ovarian endometrioma and ovarian reserve / M. Kitajima, K. N. Khan, A. Harada [et al.]. – DOI 10.2741/e810. – Text : electronic // Front. Biosci. – 2018. – Vol. 10, Issue 1. – P. 92–103. – URL : <https://fbscience.com/Elite/articles/10.2741/E810> (date of access : 14.03.2021).

33. Association of pelvic inflammatory disease with risk of endometriosis: a nationwide cohort study involving 141,460 individuals / F. W. Tai, C. Y. Chang, J. H. Chiang [et al.]. – DOI 10.3390/jcm7110379. – Text : electronic // J. Clin. Med. – 2018. – Vol. 7, Issue 11. – URL : <https://www.mdpi.com/2077-0383/7/11/379> (date of access : 05.03.2021).

34. Association rate between deep peritoneal endometriosis and other forms of the disease: pathogenetic implications / E. Somigliana, M. Infantino, M. Candiani [et al.]. – DOI 10.1093/humrep/deg513. – Text : electronic // Hum. Reprod. – 2004. – Vol. 19, Issue 1. – P. 168–171. – URL : <https://academic.oup.com/humrep/article/19/1/168/690031> (date of access : 05.03.2021).

35. Asymmetry in distribution of diaphragmatic endometriotic lesions: evidence in favour of the menstrual reflux theory / P. Vercellini, A. Abbiati, P. Viganò [et al.]. – DOI 10.1093/humrep/dem224. – Text : electronic // Hum. Reprod. – 2007. – Vol. 22, Issue 9. – P. 2359–2367. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17636274/> (date of access : 05.03.2021).

36. Autonomic nervous system and inflammation interaction in endometriosis-associated pain / Y. Wei, Y. Liang, H. Lin [et al.]. – DOI 10.1186/s12974-020-01752-1. – Text : electronic // J. Neuroinflammation. – 2020. – N 80. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145751/> (date of access : 05.03.2021).

37. Berbic, M. Immunology of normal and abnormal menstruation / M. Berbic, I. S. Fraser. – DOI 10.2217/whe.13.32. – Text : electronic // Womens Health (Lond). – 2013. – Vol. 19, N 4. – P. 387–395. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23826779/> (date of access : 20.03.2021).

38. Bernabeu, C. The emerging role of TGF-beta superfamily coreceptors in cancer / C. Bernabeu, J. M. Lopez-Novoa, M. Quintanilla. –

DOI 10.1016/j.bbadis.2009.07.003 – Text : electronic // Biochim. Biophys. Acta. – 2009 – Vol. 1792, Issue 10. – P. 954–973. – URL :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19607914/> (date of access : 20.03.2021).

39. Binding of two growth factor families to separate domains of the proteoglycan betaglycan / J. L. Andres, D. DeFalcis, M. Noda, J. J. Massague. – Text : electronic // Biol. Chem. – 1992. – Vol. 267, N 9. – P. 5927–5930. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1556106/> (date of access : 20.05.2021).

40. Biomarkers for the noninvasive diagnosis of endometriosis: State of the art and future perspectives / C. V. Anastasiu, M. A. Moga, A. E. Neculau [et al.]. – DOI 10.3390/ijms21051750. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21, Issue 5. – URL : <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/5/1750> (date of access : 20.05.2021).

41. Biomarkers of endometriosis / A. Fassbender, A. Vodolazkaia, P. Saunders, [et al.]. – DOI 10.1016/j.fertnstert.2013.01.097. – Text : electronic // Fertil. Steril. – 2013. – Vol. 99, N 4. – P. 1135–1145. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23414923/> (date of access : 18.03.2021).

42. Border patrol: Insights into the unique role of perlecan/heparan sulfate proteoglycan 2 at cell and tissue borders / M. C. Farach-Carson, C. R. Warren, D. A. Harrington, D. D. Carson – DOI 10.1016/j.matbio.2013.08.004. – Text : electronic // Matrix Biol. – 2014. – Vol. 34. – P. 64–79 – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24001398/> (date of access : 18.03.2021).

43. Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer / M. S. Anglesio, N. Papadopoulos, A. Ayhan [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1614814. – Text : electronic // N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 376, N 19. – P. 1835–1848. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28489996/> (date of access : 20.05.2021).

44. Casper, R. F. Introduction: A focus on the medical management of endometriosis / Casper R. F. – DOI 10.1016/j.fertnstert.2017.01.008. – Text : electronic // Fertil Steril. – 2017. – Vol. 107, N 3. – P. 521–522. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28259256/> (date of access : 18.03.2021).

45. Central sensitization-related changes in brain function activity in a rat

endometriosis-associated pain model / P. Zheng, S. Jia, D. Guo [et al.]. – DOI 10.2147/JPR.S232313. – Text : electronic // J. Pain Res. – 2020. – Vol. 13. – P. 95–107. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32021399/> (date of access : 06.05.2021).

46. Cervix stimulation evokes predominantly subthreshold synaptic responses in mouse thoracolumbar and lumbosacral superficial dorsal horn neurons / P. Jobling, B. A. Graham, A. M. Brichta, R. J. Callister. – DOI 10.1111/j.1743-6109.2010.01768.x. – Text : electronic // J. Sex. Med. – 2010. – Vol. 7, Issue 6. – P. 2068–2076. – URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1743-6109.2010.01768.x> (date of access : 14.03.2021).

47. Christianson, H. C. Heparan sulfate proteoglycan as a cell-surface endocytosis receptor / H. C. Christianson., M. Belting. – DOI 10.1016/j.matbio.2013.10.004. – Text : electronic // Matrix Biol. – 2014. – Vol. 35. – P. 51–55. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24145152/> (date of access : 18.03.2021).

48. Circulating miRNAs as biomarkers for endometriosis and endometriosis-related ovarian cancer – an overview / M. A. Moga, A. Balan, O. G. Dimienescu [et al.]. – DOI 10.3390/jcm8050735. – Text : electronic // J. Clin. Med. – 2019. – Vol. 8, Issue 5. – P. 735. – URL : <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/5/735> (date of access : 05.03.2021).

49. Co-existence of endometriosis with 13 non-gynecological co-morbidities: Mutation analysis by whole exome sequencing / C. Matalliotaki., M. Matalliotakis, M. I. Zervou [et al.]. – DOI 10.3892/mmr.2018.9521. – Text : electronic // Mol. Med. Rep. – 2018. – Vol. 18, Issue 6. – P. 5053–5057. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30272298/> (date of access : 05.03.2021).

50. Comparative analysis of molecular signatures suggests the use of gabapentin for the management of endometriosis-associated pain / B. Bellessort, A. Bachelot, V. Grouthier [et al.]. – DOI 10.2147/JPR.S163611. – Text : electronic // J. Pain Res. – 2018. – N 11. – P. 715–725. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29692624/> (date of access : 20.04.2021).

51. Correlation between symptoms of pain and peritoneal fluid inflammatory cytokine concentrations in endometriosis / B. Scholl, N. A. Bersinger, A. Kuhn, M. D. Mueller. – DOI 10.3109/09513590903159680. – Text : electronic // *Gynecol. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 25, Issue 11. – P. 701–706. – URL : <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09513590903159680> (date of access : 05.03.2021).

52. Cosma, S. Classification algorithm of patients with endometriosis: proposal for tailored management / S. Cosma, C. Benedetto. – DOI 10.17219/acem/118849. – Text : electronic // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2020. – Vol. 29, N 5. – P. 615–622. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437595/> (date of access : 18.03.2021).

53. Coussens, L. M. Inflammation and cancer / L. M. Coussens., Z. Werb. – DOI 10.1038/nature01322. – Text : electronic // *Nature.* – 2002. – Vol. 420, Issue 6917 – P. 860–867. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12490959/> (date of access : 18.03.2021).

54. Coxon, L. Pathophysiology of endometriosis-associated pain: a review of pelvic and central nervous system mechanisms / L. Coxon, A. W. Horne, K. Vincent. – DOI 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.014. – Text : electronic // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 51. – P. 53–67. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29525437/> (date of access : 18.03.2021).

55. Cytokines, angiogenesis, and extracellular matrix degradation are augmented by oxidative stress in endometriosis / A. Nanda, K. Thangapandi, P. Banerjee [et al.]. – DOI <https://doi.org/10.3343/alm.2020.40.5.390>. – Text : electronic // *Ann. Lab. Med.* – 2020. Vol. 40, Issue 5. – P. 390–397. – URL : <https://www.annlabmed.org/journal/view.html?doi=10.3343/alm.2020.40.5.390> (date of access : 05.03.2021).

56. Diagnosis and management of endometriosis: a systematic review of international and national guidelines / M. Hirsch, M. R. Begum, É. Paniz [et al.]. – DOI 10.1111/1471-0528.14838. – Text : electronic // *BJOG.* – 2018. – Vol. 125, N 5. – P. 556–564. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28755422/> (date of access : 18.03.2021).

57. Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: a systematic review and meta-analysis / M. Hirsch, J. Duffy, C. J. Davis Paniz [et al.]. – DOI 10.1111/1471-0528.14055. – Text : electronic // BJOG. – 2016. – Vol. 125, N11. – P. 1761–1768. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27173590/> (date of access : 28.03.2021).

58. Dietrich, C. P. Structural differences of heparan sulfates according to the tissue and species of origin / C. P. Dietrich, H. B. Nader, A. H. Straus. – DOI 10.1016/0006-291x(83)91379-7. – Text : electronic // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1983. – Vol. 111, N 3. – P. 865–871. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6220714/> (date of access : 18.03.2021).

59. Differential roles for membrane-bound and soluble syndecan-1 (CD138) in breast cancer progression / V. Nikolova, C. Y. Koo, S. A. Ibrahim [et al.]. – DOI 10.1093/carcin/bgp001. – Text : electronic // Carcinogenesis. – 2009. – Vol. 30, Issue 3. – P. 397–407. – URL : <https://academic.oup.com/carcin/article/30/3/397/2476714> (date of access : 05.03.2021).

60. Differentially expressed genes in eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis / J. Meola, J. C. Rosa e Silva, D. B. Dentillo [et al.]. – DOI 10.1016/j.fertnstert.2008.12.058. – Text : electronic // Fertil. Steril. – 2010. – Vol. 93, Issue 6. – P. 1750–1773. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19200988/> (date of access : 05.03.2021).

61. Digital pathology: elementary, rapid and reliable automated image analysis / C. Bouzin, M. L. Saini, K. K. Khaing [et al.]. – DOI 10.1177/1933719117715126. – Text : electronic // Histopathology. – 2016. – Vol. 68, N 6. – P. 888–896. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26386281/> (date of access : 20.03.2021).

62. Diverse functions of uterine proteoglycans in human reproduction (review) / K. Kitaya, Y. Tada, T. Hayashi [et al.]. – DOI 10.3892/mmr.2012.826. – Text : electronic // Mol. Med. Rep. – 2012. – Vol. 5, N6. – P. 1375–1381. – URL : <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2012.826> (date of access : 14.03.2021).

63. Donnez, J. Introduction: From pathogenesis to therapy, deep endometriosis remains a source of controversy / J. Donnez. – DOI 10.1016/j.fertnstert.2017.10.015. – Text : electronic // Fertil Steril. – 2017. – Vol. 108, N 6. – P. 869–871. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29202962/> (date of access : 18.03.2021).

64. Du, H. Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis / H. Du, H. S. Taylor – DOI 10.1182/blood-2005-08-3301. – Text : electronic // Stem Cells. – 2007. – Vol. 25, N 8. – P. 2082–2086. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17464086/> (date of access : 18.03.2021).

65. Effects of hormonal treatment on nerve fibers in endometrium and myometrium in women with endometriosis / N. Tokushige, R. Markham, P. Russell, I. S. Fraser. – DOI 10.1016/j.fertnstert.2007.08.074. – Text : electronic // Fertil. Steril. – 2008. – Vol. 90, Issue 5. – P. 1589–1598. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18061173/> (date of access : 05.03.2021).

66. Effects of matrix stiffness on epithelial to mesenchymal transition-like processes of endometrial epithelial cells: Implications for the pathogenesis of endometriosis / S. Matsuzaki, C. Darcha, J. L. Pouly, M. Canis. – DOI 10.1038/srep44616. – Text : electronic // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7, N 44616. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28303918/> (date of access : 05.03.2021).

67. Effects of psychological care in patients with endometriosis: A systematic review protocol / J. Gao, H. Q. Liu, Y. Wang [et al.]. – DOI 10.1097/MD.00000000000014772. – Text : electronic // Medicine (Baltimore). – 2019. – Vol. 98, N 10. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30855483/> (date of access : 18.03.2021).

68. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis / D. Gupta, M. L. Hull, I. Fraser [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD012165. – Text : electronic // Cochrane Database Syst Rev. – 2016. – N 4. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27094925/> (date of access : 28.03.2021).

69. Endometriosis-insights into a multifaceted entity / C. Amalinei, I. Păvăleanu, L. Lozneanu [et al.]. – DOI 10.5603/FHC.a2018.0013. – Text : electronic // Folia Histochem. Cytobiol. – 2018. – Vol. 56, N 2. – P. 61–82. – URL :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29949181/> (date of access : 20.05.2021).

70. Endometriosis / K. T. Zondervan, C. M. Becker, K. Koga [et al.]. – DOI 10.1038/s41572-018-0008-5. – Text : electronic // Nat. Rev. Dis. Primers. – 2018. – Vol. 4, N 9. – URL : <https://www.nature.com/articles/s41572-018-0008-5> (date of access : 20.05.2021).

71. Endometriosis / S. E. Bulun, B. D. Yilmaz, C. Sison [et al.]. – DOI 10.1210/er.2018-00242. – Text : electronic // Endocr Rev. – 2019. – Vol. 40, N 4. – P. 1048–1079. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30994890/> (date of access : 20.03.2021).

72. Endometriosis and endometriosis-associated cancers: new insights into the molecular mechanisms of ovarian cancer development / A. Dawson, M. L. Fernandez, M. Anglesio [et al.]. – DOI 10.3332/ecancer.2018.803. – Text : electronic // Ecancermedicalscience. – 2018. – Vol. 12. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29456620/> (date of access : 18.03.2021).

73. Endometriosis and infertility / C. Bulletti, M. E. Coccia, S. Battistoni, A. Borini. – DOI 10.1007/s10815-010-9436-1. – Text : electronic // J. Assist. Reprod. Genet. – 2010. – Vol. 27, N 8. – P. 441–447. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20574791/> (date of access : 20.05.2021).

74. Endometriosis and the fallopian tubes: Theories of origin and clinical implications / C. J. Hill, M. Fakhreldin, A. Maclean Bunting [et al.]. – DOI 10.3390/jcm9061905. – Text : electronic // J. Clin. Med. – 2020. – Vol. 9, N 6. – P. 1905. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32570847/> (date of access : 18.03.2021).

75. Endometriosis in a patient with mayer-rokitansky-küster-hauser syndrome / J. K. Troncon, A. C. Zani, A. D. Vieira [et al.]. – DOI 10.1155/2014/376231. – Text : electronic // Case Rep. Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 2014. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25610677/> (date of access : 05.03.2021).

76. Endometriosis: clinical features, MR imaging findings and pathologic correlation / P. V. Foti, R. Farina, S. Palmucci [et al.]. – DOI 10.1007/s13244-017-0591-0. – Text : electronic // Insights Imaging. – 2018. – Vol. 9, N 2. – P. 149–172. – URL :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29450853/> (date of access : 18.03.2021).

77. Endometriosis: current and future medical therapies / P. Vercellini, E. Somigliana, P. Viganò [et al.]. – DOI 10.1016/j.bpobgyn.2007.10.001. – Text : electronic // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2008. – Vol. 22, Issue 2. – P. 275–306. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18036995/> (date of access : 05.03.2021).

78. Epican, a heparan/chondroitin sulfate proteoglycan form of CD44, mediates cell-cell adhesion / L. M. Milstone, L. Hough Monroe, L. C. Kugelman [et al.]. – // J. Cell Sci. – 1994. – Vol. 107, Pt 1. – P. 3183–3190.

79. Epithelial-mesenchymal transition in endometriosis – when does it happen? / L. Konrad, R. Dietze, M. A. Riaz [et al.]. – DOI 10.3390/jcm9061915. – Text : electronic // J. Clin. Med. – 2020. – Vol. 9, Issue 6. – P. 1915. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32570986/> (date of access : 05.03.2021).

80. Estradiol induces heparanase-1 expression and heparan sulphate proteoglycan degradation in human endometrium / X. Xu, J. Ding, G. Rao [et al.]. – DOI 10.1093/humrep/del483. – Text : electronic // Hum Reprod. – 2007. – Vol. 22, Issue 4. – P. 927–937. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17261577/> (date of access : 10.03.2021).

81. Estrogen receptor-alpha immunoreactivity predicts symptom severity and pain recurrence in deep endometriosis / N. Pluchino, R. Mamillapalli, J. M. Wenger [et al.]. – DOI 10.1016/j.fertnstert.2020.01.036. – Text : electronic // Fertil. Steril. – 2020. – Vol. 113, Issue 6. – P. 1224–1231. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32416979/> (date of access : 05.03.2021).

82. Estrogen receptors and endometriosis / E. Chantalat, M. C. Valera, C. Vaysse [et al.]. – DOI 10.3390/ijms21082815. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21, N 8. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32316608/> (date of access : 18.03.2021).

83. Exosome-delivered syndecan-1 rescues acute lung injury via a FAK/p190RhoGAP/RhoA/ROCK/NF-kB signaling axis and glycocalyx enhancement / C. Zhang, F. Guo, M. Chang [et al.]. – DOI 10.1016/j.yexcr.2019.111596. – Text :

electronic // Exp. Cell Res. – 2019. – Vol. 384, N 1. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31487506/> (date of access : 06.05.2021).

84. Expression of nerve injury-induced protein1 (Ninj1) in endometriosis / M. Miyashita, K. Koga, A. Takeuchi [et al.]. – DOI 10.1177/1933719118806395. – Text : electronic // Reprod. Sci. – 2019. – Vol. 26, Issue 8. – P. 1105–1110. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30326781/> (date of access : 05.03.2021).

85. Expression of syndecans, cell-cell interaction regulating heparan sulfate proteoglycans, within the human endometrium and their regulation throughout the menstrual cycle / A. Germeyer, M. S. Klinkert, A. G. Huppertz [et al.]. – DOI 10.1016/j.fertnstert.2006.07.1526. – Text : electronic // Fertil Steril. – 2007. – Vol. 87, N 3. – P. 657–663. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17123519/> (date of access : 18.03.2021).

86. Extrapelvic endometriosis: a rare entity or an under diagnosed condition? / N. Machairiotis, A. Stylianaki, G. Dryllis [et al.]. – DOI 10.1186/1746-1596-8-194. – Text : electronic // Diagn. Pathol. – 2013. – Vol. 14, N 194. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24294950/> (date of access : 05.03.2021).

87. Ferguson, B. R. Histochemistry of mucosubstances and histology of mixed mullerian pelvic lymph node glandular inclusions. Evidence for histogenesis by mullerian metaplasia of coelomic epithelium. / B. R. Ferguson, J. L. Bennington, S. L. Haber [et al.]. – Obstet. Gynecol. – 1969. – Vol. 33, N 5. – P. 617–625.

88. Ferro, V. Heparan sulfate inhibitors and their therapeutic implications in inflammatory illnesses / V. Ferro. – DOI 10.1517/14728222.2013.811491. – Text : electronic // Expert Opin Ther Targets. – 2013. – Vol. 17, N 8. – P. 965–975. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23789629/> (date of access : 18.03.2021).

89. Fico, A. Fine-tuning of cell signalling by glypicans / A. Fico, F. Maina, R. Dono. – DOI 10.1007/s00018-007-7471-6. – Text : electronic // Cell Mol. Life Sci. – 2007. – Vol. 68, N 6. – P. 23–29. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18087675/> (date of access : 18.03.2021).

90. Filmus, J. Glypicans / J. Filmus, M. Capurro, J. Rast. – DOI 10.1186/gb-2008-9-5-224. – Text : electronic // Genome Biol. – 2008. – Vol. 9, N 5. – P. 224. –

URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18505598/> (date of access : 18.03.2021).

91. Gargett, C. E. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years / C. E. Gargett, K. E. Schwab, J. A. – DOI 10.1093/humupd/dmv051. – Text : electronic // Deane Hum. Reprod. Update. – 2016. – Vol. 22, N 2. – P. 137–163. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26552890/> (date of access : 13.03.2021).

92. Genetic overlap between endometriosis and endometrial cancer: evidence from cross-disease genetic correlation and GWAS meta-analyses / J. N. Painter, T. A. O'Mara, A. P. Morris [et al.]. – DOI 10.1002/cam4.1445. – Text : electronic // Cancer Med. – 2018. – Vol. 7, Issue 5. – P. 1978–1987. – URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.1445> (date of access : 05.03.2021).

93. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis / C. S. Gallagher, N. Mäkinen, H. R. Harris [et al.]. – DOI 10.1038/s41467-019-12536-4. – Text : electronic // Nat. Commun. – 2019. – Vol. 10, N 1. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31649266/> (date of access : 18.03.2021).

94. Genome-wide enrichment analysis between endometriosis and obesity-related traits reveals novel susceptibility loci / N. Rahmioglu, S. Macgregor, A. W. Drong [et al.]. – DOI 10.1093/hmg/ddu516. – Text : electronic // Hum. Mol. Genet. – 2015. – Vol. 24, Issue 4. – P. 1185–1199. – URL : <https://academic.oup.com/hmg/article/24/4/1185/617584> (date of access : 05.03.2021).

95. Genome-wide genetic analyses highlight mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling in the pathogenesis of endometriosis / O. Uimari, N. Rahmioglu, D. R. Nyholt [et al.]. – DOI 10.1093/humrep/dex024. – Text : electronic // Hum. Reprod. – 2017. – Vol. 32, Issue 4. – P. 780–793. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28333195/> (date of access : 05.03.2021).

96. Glycosaminoglycan interactions with chemokines add complexity to a complex system / A. E. I. Proudfoot, Z. Johnson, P. Bonvin, T. M. Handel. – DOI 10.3390/ph10030070. – Text : electronic // Pharmaceuticals (Basel). – 2017. – Vol. 10, Issue 3. – P. 70. – URL : <https://www.mdpi.com/1424-8247/10/3/70> (date of access : 05.03.2021).

97. Glypican-3 expression in clear cell adenocarcinoma of the ovary / D. Maeda, S. Ota, Y. Takazawa [et al.]. – DOI 10.1038/modpathol.2009.40. – Text : electronic // Mod. Pathol. – 2009. – Vol. 22, Issue 6. – P. 824–832. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19329941/> (date of access : 05.03.2021).

98. Glypican-6, a new member of the glypican family of cell surface heparan sulfate proteoglycans / M. Veugelers, B. De Cat, H. Ceulemans [et al.]. – DOI 10.1074/jbc.274.38.26968. – Text : electronic // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274, N 38. – P. 26968–26977. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10480909/> (date of access : 05.03.2021).

99. Goldberg, J. Extrapelvic endometriosis / J. Goldberg, A. Davis. – DOI 10.1055/s-0036-1597122. – Text : electronic // Semin. Reprod. Med. – 2017. – Vol. 35, N 1. – P. 98–101. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27992931/> (date of access : 18.03.2021).

100. Gopal, S. Syndecans in inflammation at a glance / S. Gopal. – DOI 10.3389/fimmu.2020.00227. – Text : electronic // Front. Immunol. – 2020. – Vol. 11. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32133006/> (date of access : 28.03.2021).

101. GRN, NOTCH3, FN1, and PINK1 expression in eutopic endometrium - potential biomarkers in the detection of endometriosis – a pilot study / I. Holzer, A. M. Weber, A. Marshall [et al.]. – DOI 10.1007/s10815-020-01905-4. – Text : electronic // J. Assist. Reprod. Genet. – 2020. – Vol. 37, N 11. – P. 2723–2732. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33029756/> (date of access : 28.03.2021).

102. Grundy, L. Visceral pain / L. Grundy, A. Erickson, S. M. Brierley. – DOI 10.1146/annurev-physiol-020518-114525. – Text : electronic // Annu. Rev. Physiol. – 2019. – Vol. 81. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30379615/> (date of access : 28.03.2021).

103. Guo, S. W. Cancer-associated mutations in endometriosis: Shedding light on the pathogenesis and pathophysiology / S. W. Guo. – DOI 10.1093/humupd/dmz047. – Text : electronic // Hum. Reprod. Update. – 2020. – Vol. 26, N 3. – P. 423–449. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32154564/> (date of access : 28.03.2021).

104. Guo, S. W. Genesis, genes and epigenetics of endometriosis-associated infertility / S. W. Guo. – DOI 10.1038/s41574-019-0191-9. – Text : electronic // Nat. Rev. Endocrinol. – 2019. – Vol. 15, N 5. – P. 259–260. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30886366/> (date of access : 28.03.2021).

105. Halban J. Hysteroadenosis metastatica / J. Halban // Zentralbl. Gyndkoi. – 1925. – N 7. – P. 387–391.

106. Heparan sulfate accumulation and perlecan/HSPG2 up-regulation in tumour tissue predict low relapse-free survival for patients with glioblastoma. Histochem / G. M. Kazanskaya, A. Y. Tsidulko, A. M. Volkov [et al.]. – DOI 10.1007/s00418-018-1631-7. – Text : electronic // Cell. Biol. 2018. – Vol. 149, Issue 3. – P. 235–244. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29322326/> (date of access : 14.03.2021).

107. Heparan sulfate proteoglycans biosynthesis and post synthesis mechanisms combine few enzymes and few core proteins to generate extensive structural and functional diversity / T. AnnaVal, R. Wild, Y. Crétino [et al.]. – DOI 10.3390/molecules25184215. – Text : electronic // Molecules. – 2020. – Vol. 25, N 18. – P. 4215. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32937952/> (date of access : 20.05.2021).

108. Heparanase enhances syndecan-1 shedding: a novel mechanism for stimulation of tumor growth and metastasis / Y. Yang, V. Macleod, H.-Q. Miao [et al.]. – DOI 10.1074/jbc.M611259200. – Text : electronic // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. 282, Issue 18. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17347152/> (date of access : 06.05.2021).

109. Heparanase improves mouse embryo implantation / A. Revel, A. Helman, M. Koler [et al.]. – DOI 10.1016/j.fertnstert.2004.11.008. – Text : electronic // Fertil. Steril. – 2005. – Vol. 83, Issue 3. – P. 580–586. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028204030080?via%3DiHu> (date of access : 05.03.2021).

110. Heparanase regulation of cancer, autophagy and inflammation: new mechanisms and targets for therapy / R. D. Sanderson, M. Elkin, A. C. Rapraeger

[et al.]. – DOI 10.1111/febs.13932. – Text : electronic // FEBS J. – 2017. – Vol. 284, Issue 1. – P. 42–55. – URL : <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/febs.13932> (date of access : 05.03.2021).

111. Heparanase: a multitasking protein involved in extracellular matrix (ECM) remodeling and intracellular events / V. Masola, G. Bellin, G. Gambaro, M. Onisto. – DOI 10.3390/cells7120236. – Text : electronic // Cells. – 2018. – Vol. 7, Issue 12. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30487472/> (date of access : 05.03.2021).

112. Heparanase: from basic research to therapeutic applications in cancer and inflammation / I. Vlodavsky, P. Singh, I. Boyango [et al.]. – DOI 10.1016/j.drug.2016.10.001. – Text : electronic // Drug Resist. Updat. – 2016. – N 29. – P. 54–75. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27912844/> (date of access : 05.03.2021).

113. Heparanase-1 gene expression and regulation by high glucose in renal epithelial cells: a potential role in the pathogenesis of proteinuria in diabetic patients / J.B. Maxhimer, M. Somenek, G. Rao [et al.]. – DOI 10.2337/diabetes.54.7.2172. – Text : electronic // Diabetes. – 2005. – Vol. 54, Issue 7. – P. 2172–2178. – URL : <https://diabetes.diabetesjournals.org/content/54/7/2172> (date of access : 05.03.2021).

114. High density of small nerve fibres in the functional layer of the endometrium in women with endometriosis / N. Tokushige, R. Markham, P. Russell, I. S. Fraser. – DOI 10.1093/humrep/dei368. – Text : electronic // Hum. Reprod. – 2006. Vol. 21, Issue 3. – P. 782–787. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16253968/> (date of access : 05.03.2021).

115. Hirata, T. Extra-pelvic endometriosis: a review / T. Hirata, K. Koga, Y. Osuga. – DOI 10.1002/rmb2.12340. – Text : electronic // Reprod. Med. Biol. – 2020. – Vol. 19, N 4. – P. 323–333. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33071634/> (date of access : 18.03.2021).

116. Immunohistochemical detection of heparanase-1 expression in eutopic and ectopic endometrium from women with endometriosis / X. Xu, J. Ding, H. Ding [et al.]. – DOI 10.1016/j.fertnstert.2006.12.081. – Text : electronic // Fertil. Steril. – 2007.

Vol. 88, Issue 5. – P. 1304–1310. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17481627/> (date of access : 10.03.2021).

117. Immunohistochemical evaluation of endometriotic lesions and disseminated endometriosis-like cells in incidental lymph nodes of patients with endometriosis / S. Mechsner, M. Weichbrodt, W.F. Riedlinger [et al.]. – DOI 10.1016/j.fertnstert.2009.03.097. – Text : electronic // Fertil Steril. – 2010. – Vol. 94, Issue 2. – P. 457–463. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19423099/> (date of access : 05.03.2021).

118. Immunohistochemical expression of heparanase isoforms and syndecan-1 proteins in colorectal adenomas / J. Waisberg, T. R. Theodoro, L. L. Matos [et al.]. – DOI 10.4081/ejh.2016.2590. – Text : electronic // Eur. J. Histochem. – 2016. – Vol. 60, N 1. – URL : <https://www.ejh.it/index.php/ejh/article/view/2590> (date of access : 05.03.2021).

119. Immunological localization of syndecan-1 in human endometrium throughout the menstrual cycle / T.-H. Lai, J. A. King, I.-M. Shih [et al.]. – DOI 10.1016/j.fertnstert.2006.06.042. – Text : electronic // Fertil. Steril. – 2007. – Vol. 87, Issue 1. – P. 121–126. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17113089/> (date of access : 05.03.2021).

120. Impaired lymphoid organ development in mice lacking the heparan sulfate modifying enzyme glucuronyl C5-epimerase / R. M. Reijmers, M. F. Vondenhoff, R. Roozendaal [et al.]. – DOI 10.4049/jimmunol.0902200. – Text : electronic // J. Immunol. – 2010. – Vol. 184, Issue 7. – P. 3656–3664. – URL : <https://www.jimmunol.org/content/184/7/3656> (date of access : 05.03.2021).

121. Increased prevalence and recurrence of retrograde menstruation in baboons with spontaneous endometriosis / T. M. D'Hooghe, C. S. Bamba, B. M. Raeymaekers, P. R. Koninckx. – DOI 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019537. – Text : electronic // Hum. Reprod. – 1996. – Vol. 11, N 9. – P. 2022–2025. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8921084/> (date of access : 18.03.2021).

122. Inhibition of hyaluronic acid synthesis decreases endometrial cell attachment, migration, and invasion / J. E. McLaughlin, M. T. Santos, P. A. Binkley

[et al.]. – DOI 10.1007/s43032-019-00100w. – Text : electronic // *Reprod Sci.* – 2020. – Vol. 27, Issue 4. – P. 1058–1063. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32016803/> (date of access : 05.03.2021).

123. Initial endometriosis showing direct morphologic evidence of metaplasia in the pathogenesis of ovarian endometriosis / W. Zheng, N. Li, J. Wang [et al.]. – DOI 10.1097/01.rct.0000157091.37057.b4. – Text : electronic // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2005. – Vol. 24, N 2. – P. 164–172. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15782073/> (date of access : 06.05.2021).

124. Interrelationships among endometriosis-related pain symptoms and their effects on health-related quality of life: a sectional observational study / M. de Freitas Fonseca, L. C. Aragao, F. V. Sessa. – [et al.]. – DOI 10.5468/ogs.2018.61.5.605. – Text : electronic // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2018. – Vol. 61, N 5. – P. 605–614. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30254997/> (date of access : 18.03.2021).

125. Iozzo, R. V. Proteoglycan form and function: a comprehensive nomenclature of proteoglycans / R. V. Iozzo, L. Schaefer. – DOI 10.1016/j.matbio.2015.02.003. – Text : electronic // *Matrix Biol.* – 2015. – Vol. 42. – P. 11–52. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25701227/> (date of access : 28.03.2021).

126. Islam, S. Versican: a dynamic regulator of the extracellular matrix / S. Islam, H. Watanabe. – DOI 10.1369/0022155420953922. – Text : electronic // *J. Histochem. Cytochem.* – 2020. – Vol. 68, Issue 11. – P. 763–775. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33131383/> (date of access : 28.03.2021).

127. Iyengar, S. The role of calcitonin generelated peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine / S. Iyengar, M. H. Ossipov, K. W. Johnson. – DOI 10.1097/j.pain.0000000000000831. – Text : electronic // *Mol. Pain.* – 2017. – Vol. 158, Issue 4. – P. 543–559. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28301400/> (date of access : 14.03.2021).

128. Izawa, M. GATA6 expression promoted by an active enhancer may become a molecular marker in endometriosis lesions / M. Izawa, F. Taniguchi, T. Harada. – DOI 10.1111/aji.13078. – Text : electronic // *Am. J. Reprod. Immunol.* –

2019. – Vol. 81, Issue 2. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30589192/> / (date of access : 14.03.2021).

129. Karamanos, N. K. Matrix pathobiology – central roles for proteoglycans and heparanase in health and disease / N. K. Karamanos. – DOI 10.1111/febs.13945. – Text : electronic // FEBS J. – 2017. – Vol. 284, Issue 1. – P. 7–9. – URL : <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/febs.13945> (date of access : 14.03.2021).

130. Kaur, S. P. Role of glypicans in regulation of the tumor microenvironment and cancer progression / S. P. Kaur, B. S. Cummings. – DOI 10.1016/j.bcp.2019.06.020. – Text : electronic // Biochem. Pharmacol. – 2019. – Vol. 168. – P. 168–118. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295219302485> (date of access : 14.03.2021).

131. Klemmt, P. A. B. Molecular and cellular pathogenesis of endometriosis / P. A. B. Klemmt, A. Starzinski-Powitz. – DOI 10.2174/157340481366617030616344823. – Text : electronic // Curr. Women's Health Rev. – 2018. – Vol. 14, N2. – P. 106-116. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29861704/> (date of access : 14.03.2021).

132. Lanzi, C. Heparan sulfate mimetics in cancer therapy: the challenge to define structural determinants and the relevance of targets for optimal activity / C. Lanzi, G. Cassinelli. – DOI 10.3390/molecules23112915. – Text : electronic // Molecules. – 2018. – Vol. 23, Issue 11. – P. E2915. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413079/> (date of access : 05.03.2021).

133. Laparoscopic outcomes after normal clinical and ultrasound findings in young women with chronic pelvic pain: a cross-sectional study / N. Tempest, E. Efsthathiou, Z. Petros, D. K. Hapangama. – DOI 10.3390/jcm9082593. – Text : electronic // J. Clin. Med. – 2020. – Vol. 9, Issue 8. – P. 2593. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32785173/> (date of access : 05.03.2021).

134. Laux-Biehlmann, A. Menstruation pulls the trigger for inflammation and pain in endometriosis / A. Laux-Biehlmann, T. d'Hooghe, T. M. Zollner. –

DOI 10.1016/j.tips.2015.03.004. – Text : electronic // Trends Pharmacol. Sci. – 2015. – Vol. 36, Issue 5. – P. 270–276. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25899467/> (date of access : 05.03.2021).

135. Lessey, B. A. Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis: it is affected, and let me show you why / B. A. Lessey, J. J. Kim. – DOI 10.1016/j.fertnstert.2017.05.031. – Text : electronic // Fertil. Steril. – 2017. – Vol. 108, Issue 1. – P. 19–27. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28602477/> (date of access : 05.03.2021).

136. Li, J.-P. Heparan sulfate: biosynthesis, structure, and function / J.-P. Li, M. Kusche-Gullberg. – DOI 10.1016/bs.ircmb.2016.02.009. – Text : electronic // Int. Rev. Cell. Mol. Biol. – 2016. – Vol. 325. – P. 215–273. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27241222/> (date of access : 05.03.2021).

137. Linaclotide treatment reduces endometriosis-associated vaginal hyperalgesia and mechanical allodynia through viscerovisceral cross-talk / P. Ge, J. Ren, A. M. Harrington [et al.]. – DOI 10.1097/j.pain.0000000000001657. – Text : electronic // Pain. – 2019. – Vol. 160, N 11. – P. 2566–2579. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31335750/> (date of access : 13.03.2021).

138. Local upregulation of transient receptor potential ankyrin 1 and transient receptor potential vanilloid 1 ion channels in rectosigmoid deep infiltrating endometriosis / N. Bohonyi, K. Pohoczky, B. Szalontai [et al.]. – DOI 10.1177/1744806917705564. – Text : electronic // Mol. Pain. – 2017. – Vol. 13, N 7. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28478727/> (date of access : 20.03.2021).

139. Localization of heparanase in normal and pathological human placenta / R. Haimov-Kochman, Y. Friedmann, D. Prus [et al.]. – DOI 10.1093/molehr/8.6.566. – Text : electronic // Mol. Hum. Reprod. – 2002. – Vol. 8, N 6. – P. 566–573. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12029075/> (date of access : 28.03.2021).

140. Macrophage-derived insulin-like growth factor-1 is a key neurotrophic and nerve-sensitizing factor in pain associated with endometriosis / R. Forster, A. Sarginson, A. Velichkova [et al.]. – DOI 10.1096/fj.201900797R. – Text : electronic // FASEB J. –

2019. – Vol. 33, Issue 10. – P. 11210–11222. – URL :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31291762/> (date of access : 18.03.2021).

141. Manon-Jensen, T. Proteoglycans in health and disease: the multiple roles of syndecan shedding / T. Manon-Jensen, Y. Itoh, J. R. Couchman. – DOI 10.1111/j.1742-4658.2010.07798.x. – Text : electronic // FEBS J. – 2010. – Vol. 277, Issue 19. – P. 3876–3389. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20840585/> (date of access : 05.03.2021).

142. Manon-Jensen, T. Mapping of matrix metalloproteinase cleavage sites on syndecan-1 and syndecan-4 ectodomains / T. Manon-Jensen, H. A. B. Multhaupt, J. R. Couchman. – DOI 10.1111/febs.12174. – Text : electronic // FEBS J. – 2013. – Vol. 280, Issue 10. – P. 2320–2331. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23384311/> (date of access : 05.03.2021).

143. Matrix modeling and remodeling: a biological interplay regulating tissue homeostasis and diseases / N. K. Karamanos, A. D. Theocharis, T. Neill, R. V. Iozzo. – DOI 10.1016/j.matbio.2018.08.007. – Text : electronic // Matrix Biol. – 2019. – Vol. 75–76. – P. 1–11. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30130584/> (date of access : 14.03.2021).

144. Members of the syndecan family of heparan sulfate proteoglycans are expressed in distinct cell-, tissue-, and development-specific patterns / C. W. Kim, O. A. Goldberger, R. L. Gallo, M. Bernfield – DOI 10.1091/mbc.5.7.797. – Text : electronic // Mol. Biol. Cell. – 1994. – Vol. 5, N7. – P. 797–805. – URL : <https://www.molbiolcell.org/doi/10.1091/mbc.5.7.797> (date of access : 14.03.2021).

145. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism / Y. Sapkota, V. Steinhorsdottir, A. P. Morris [et al.]. – DOI 10.1038/ncomms15539. – Text : electronic // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 8, N 15539. – URL : <https://www.nature.com/articles/ncomms15539> (date of access : 05.03.2021).

146. Mice deficient in heparan sulfate 6-O-sulfotransferase-1 exhibit defective heparan sulfate biosynthesis, abnormal placentation, and late embryonic lethality / H. Habuchi, N. Nagai, N. Sugaya [et al.]. – DOI 10.1074/jbc.M607434200. – Text :

electronic // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. 282, N 21. – P. 15578–15588. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17405882/> (date of access : 28.03.2021).

147. Mohamed, S. Heparin mimetics: their therapeutic potential / S. Mohamed, D. R. Coombe. – DOI 10.3390/ph10040078. – Text : electronic // Pharmaceuticals (Basel). – 2017. – Vol. 10, Issue 4. – P. 78. – URL : <https://www.mdpi.com/1424-8247/10/4/78> (date of access : 05.03.2021).

148. Morotti, M. Mechanisms of pain in endometriosis / M. Morotti, K. Vincent, C. M. Becker. – DOI 10.1016/j.ejogrb.2016.07.497. – Text : electronic // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2017. – Vol. 209. – P. 8–13. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27522645/> (date of access : 05.03.2021).

149. Multifactorial contributors to the severity of chronic pelvic pain in women / A. Yosef, C. Allaire, C. Williams [et al.]. – DOI 10.1016/j.ajog.2016.07.023. – Text : electronic // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 215, N 6. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27443813/> (date of access : 06.05.2021).

150. Nagarajan, A. Heparan sulfate and heparan sulfate proteoglycans in cancer initiation and progression / A. Nagarajan, P. Malvi, N. Wajapeyee. – DOI 10.3389/fendo.2018.00483. – Text : electronic // Front Endocrinol (Lausanne). – 2018. – Vol. 9, N 483. – URL : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2018.00483/full> (date of access : 05.03.2021).

151. N-cadherin identifies human endometrial epithelial progenitor cells by in vitro stem cell assays / H. P. T. Nguyen, L. Xiao, J. A. Deane [et al.]. – DOI 10.1093/humrep/dex289. – Text : electronic // Hum Reprod. – 2017. – Vol. 32, Issue 11. – P. 2254–2268. – URL : <https://academic.oup.com/humrep/article/32/11/2254/4259275> (date of access : 05.03.2021).

152. Nonsurgical mouse model of endometriosis-associated pain that responds to clinically active drugs / V. Fattori, N. S. Franklin, R. Gonzalez-Cano [et al.]. – DOI 10.1097/j.pain.0000000000001832. – Text : electronic // Pain. – 2020. – Vol. 161, N 6. – P. 1321–1331. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32132396/>

(date of access : 18.03.2021).

153. Opposing functions of heparanase-1 and heparanase-2 in cancer progression / I. Vlodavsky, M. Gross-Cohen, M. Weissmann [et al.]. – DOI 10.1016/j.tibs.2017.10.007. – Text : electronic // Trends Biochem. Sci. – 2018. – Vol. 43, Issue 1. – P. 18–31. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29162390/> (date of access : 05.03.2021).

154. Overexpression of heparanase in ovarian cancer and its clinical significance / W. Zhang, H. Chan, L. Wei [et al.]. – DOI 10.3892/or.2013.2701. – Text : electronic // Oncol Rep. – 2013. – Vol. 30, N 5. – P. 2279–2287. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23982701/> (date of access : 06.05.2021).

155. Pain in endometriosis / J. Maddern, L. Grundy, J. Castro, S. M. Brierley – DOI 10.3389/fncel.2020.590823. – Text : electronic // Front. Cell. Neurosci. – 2020. – Vol. 14. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33132854/> (date of access : 05.03.2021).

156. Pain mechanisms in peritoneal diseases might be partially regulated by estrogen / C. Börner, C. Scheerer, R. Buschow [et al.]. – DOI 10.1177/1933719117715126. – Text : electronic // Reprod. Sci. – 2018. – Vol. 25, N 3. – P. 424–434. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28659008/> (date of access : 20.03.2021).

157. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways / B. G. Patel, E. E. Lenk, D. I. Lebovic [et al.]. – DOI 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.006. – Text : electronic // Best Pract Res Clin Obstet. Gynaecol. – 2018. – Vol. 50. – P. 50–60. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521693418300233?via%3Dihub> (date of access : 05.03.2021).

158. Pathophysiology and immune dysfunction in endometriosis / S. H. Ahn, S. P. Monsanto, C. Miller [et al.]. – DOI 10.1155 / 2015/795976. – Text : electronic // Biomed. Res. Int. – 2015. – N 12. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26247027/> (date of access : 20.03.2021).

159. Peritoneal fluid cytokines reveal new insights of endometriosis

subphenotypes / J. Zhou, B. S. M. Chern, P. Barton-Smith [et al.]. – DOI 10.3390/ijms21103515. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21, N 10. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32429215/> (date of access : 06.05.2021).

160. Pluchino, N. Endometriosis and stem cell trafficking / N. Pluchino, H. S. Taylor. – DOI 10.1177/1933719116671219. – Text : electronic // Reprod. Sci. – 2016. – Vol. 23, Issue 12. – P. 1616–1619. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27821558/> (date of access : 05.03.2021).

161. Pomin, V. H. Glycosaminoglycans and proteoglycans / V. H. Pomin, B. Mulloy. – DOI 10.3390/ph11010027. – Text : electronic // Pharmaceuticals (Basel). – 2018. – Vol. 11, Issue 1. – P. 27. – URL : <https://www.mdpi.com/1424-8247/11/1/27> (date of access : 05.03.2021).

162. Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis / C. E. Gargett, K. E. Schwab, J. J. Brosens [et al.]. – DOI 10.1093/molehr/gau025. – Text : electronic // Mol. Hum. Reprod. – 2014. – Vol. 20, N 7. – P. 591–598. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24674992/> (date of access : 18.03.2021).

163. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review / E. B. Janssen, A. C. M. Rijkers, K. Hoppenbrouwers [et al.]. – DOI 10.1093/humupd/dmt016. – Text : electronic // Hum. Reprod. Update. – 2013. – Vol. 19. – P. 570–582. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23727940/> (date of access : 14.03.2021).

164. Proteoglycan expression in normal human prostate tissue and prostate cancer / A. V. Sukhovskih, L. A. Mostovich, I. S. Kunin [et al.]. – DOI 10.1155/2013/680136. – Text : electronic // ISRN Oncology. – 2013. – Vol. 2013. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23691363/> (date of access : 05.03.2021).

165. Racial/ethnic differences in the epidemiology of ovarian cancer: a pooled analysis of 12 case-control studies / L. C. Peres, H. Risch, K. L. Terry [et al.]. – DOI 10.1093/ije/dyx252. – Text : electronic // Int. J. Epidemiol. – 2018. –

Vol. 47, Issue 2. – P. 460–472. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29211900/> (date of access : 05.03.2021).

166. Rahmioglu, N. Genetics of endometriosis / N. Rahmioglu, G. W. Montgomery, K. T. Zondervan. – DOI 10.2217/whe.15.41. – Text : electronic // *Womens Health*. – 2015. – Vol. 11, Issue 5. – P. 577–586. – URL : <https://journals.sagepub.com/doi/10.2217/whe.15.41> (date of access : 05.03.2021).

167. Recent data concerning heparanase: focus on fibrosis, inflammation and cancer / M. F. Secchi, V. Masola, G. Zaza [et al.]. – DOI 10.1515/bmc-2015-0021. – Text : electronic // *Biomol. Concepts*. – 2015. – Vol. 6, Issue 5–6. – P. 415–421. – URL : <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/bmc-2015-0021/html> (date of access : 05.03.2021).

168. Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis / B. Borghese, K.T. Zondervan, M. S. Abrao [et al.]. – DOI 10.1111/cge.12897. – Text : electronic // *Clin. Genet*. – 2017. – Vol. 97, N 4. – P. 254–264. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27753067/> (date of access : 20.03.2021).

169. Recurrences of endometriosis after surgery may be the consequence of retrograde menstruation on the postoperative scar / M. Canis, N. Bourdel, P. Chauvet [et al.]. – DOI 10.1093/humrep/deaa053. – Text : electronic // *Hum. Reprod*. – 2020. – Vol. 35, N 5. – P. 1246–1247. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32400868/> (date of access : 16.04.2021).

170. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: A systematic review / C. M. Becker, W. T. Gattrell, K. Gude, S. S. Singh. – DOI 10.1016/j.fertnstert.2017.05.004. – Text : electronic // *Fertil. Steril*. – 2017. Vol. 108, Issue 1. – P. 125–130. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28668150/> (date of access : 20.05.2021).

171. Regulation of heparanase gene expression by estrogen in breast cancer / M. Elkin, I. Cohen, E. Zcharia [et al.]. – *Cancer Res*. – 2003. – Vol. 63, N 24. – P. 8821–8826.

172. Regulation of inflammation pathways and inflammasome by sex steroid hormones in endometriosis / E. García-Gómez, E. R. Vázquez-Martínez, C. Reyes-

Mayoral [et al.]. – DOI 10.3389/fendo.2019.00935. – Text : electronic // Front. Endocrinol. (Lausanne). – 2020. – Vol. 10. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7000463/> (date of access : 18.03.2021).

173. Regulation of matrix metalloproteinase-2 activity by COX-2-PGE2-pAKT axis promotes angiogenesis in endometriosis / S. Jana, K. Chatterjee, A. K. Ray [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0163540. – Text : electronic // PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11, N 10. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27695098/> (date of access : 14.03.2021).

174. Reis, F. M. Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis / F. M. Reis, F. Petraglia, R. N. Taylor. – DOI 10.1093/humupd/dmt010. – Text : electronic // Hum. Reprod. Update. – 2013. – Vol. 19, Issue 4. – P. 406–418. – URL : <https://academic.oup.com/humupd/article/19/4/406/610563> (date of access : 05.03.2021).

175. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women / S. A. Missmer, S. E. Hankinson, D. Spiegelman [et al.]. – DOI 10.1097/01.AOG.0000142714.54857.f8. – Text : electronic // Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 104, Issue 5, Pt 1. – P. 965–974. – URL : https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2004/11000/Reproductive_History_and_Endometriosis_Among.13.aspx (date of access : 05.03.2021).

176. Research on central sensitization of endometriosis-associated pain: a systematic review of the literature / P. Zheng, W. Zhang., J. Leng., J. Lang. – DOI 10.2147/JPR.S197667. – Text : electronic // J. Pain Res. – 2019. – Vol. 12. – P. 1447–1456. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31190954/> (date of access : 06.05.2021).

177. Research Priorities for Endometriosis / P. A. Rogers, G. D. Adamson, M. Al-Jefout [et al.]. – DOI 10.1177/1933719116654991. – Text : electronic // Reprod Sci. – 2017. – Vol. 24, Issue 2. – P. 202–226. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27368878/> (date of access : 05.03.2021).

178. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with

endometriosis / J. Halme, M. G. Hammond, J. F. Hulka [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1984. – Vol. 64, N 2. – P. 151–154.

179. Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985 / The American Fertility Society. – DOI [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)48430-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)48430-X) – Text : electronic // *Fertil Steril.* – 1985. – Vol. 43, Issue 3. – P. 351–352. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S001502821648430X?via%3DiHub> (date of access : 05.03.2021).

180. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996 / American Society for Reproductive Medicine. – DOI: 10.1016/s0015-0282(97)81391-x – Text : electronic // *Fertil. Steril.* – 1997. – Vol. 67, Issue 5. – P. 817–821. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9130884/> (date of access : 05.03.2021).

181. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis / H. S. Kim, T. H. Kim, H. H. Chung, Y. S. Song. – DOI 10.1038/bjc.2014.29. – Text : electronic // *Brit. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 110, N7. – P. 1878–1890. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24518590/> (date of access : 14.03.2021).

182. Role of endothelial heparanase in delayed-type hypersensitivity / E. Edovitsky, I. Lerner, E. Zcharia [et al.]. – DOI 10.1182/blood-2005-08-3301. – Text : electronic // *Blood.* – 2006. – Vol. 107, N 9. – P. 3609–3616. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16384929/> (date of access : 18.03.2021).

183. Sampson, J. A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity / J. A. Sampson // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1927. – Vol. 14. – P. 422–469.

184. Shedding of syndecan-1/CXCL1 complexes by matrix metalloproteinase 7 functions as an epithelial checkpoint of neutrophil activation / S. E. Gill, S. T. Nadler, Q. Li [et al.]. – DOI 10.1165/rcmb.2015-0193OC. – Text : electronic // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2016 – Vol. 55, N 2. – P. 243–251. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26934670/> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17123519/> (date of access : 18.03.2021).

185. Shim, J. Y. Adolescent endometriosis: an update / J. Y. Shim, M. R. Laufer. – DOI 10.1016/j.jpog.2019.11.011 J. – Text : electronic // *Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2020. – Vol. 33, Issue 2. – P. 112–119. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083318819303651?via%3Dihub> (date of access : 05.03.2021).

186. Short-term culture of peritoneum explants confirms attachment of endometrium to intact peritoneal mesothelium / C. A. Witz, M. R. Thomas, I. A. Montoya-Rodriguez [et al.]. – DOI 10.1016/s0015-0282(00)01699-x. – Text : electronic // *Fertil. Steril.* – 2001. – Vol. 75, Issue 2. – P. 385–390. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11172844/> (date of access : 10.03.2021).

187. Skaper, S.D. Neurotrophic factors: an overview / S. D. Skaper. – DOI 10.1007/978-1-4939-7571-6_1. – Text : electronic // *Methods Mol. Biol.* – 2018. – Vol. 1727. – P. 1–17. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29222769/> (date of access : 05.03.2021).

188. Stem cells in endometrium and their role in the pathogenesis of endometriosis / P. G. M. Figueira, M. S. Abrão, G. Krikun, H. Taylor. – DOI 10.1111/j.1749-6632.2011.05969.x. – Text : electronic // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2011. – Vol. 1271, Issue 1. – P. 17–19. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21401624/> (date of access : 18.03.2021).

189. Steroid hormones regulate genome-wide epigenetic programming and gene transcription in human endometrial cells with marked aberrancies in endometriosis / S. Houshdaran, A. B. Oke, J. C. Fung [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pgen.1008601. – Text : electronic // *PLoS Genet.* – 2020. – Vol. 16, N 6. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32555663/> (date of access : 28.03.2021).

190. Syndecan-1 modulates the invasive potential of endometrioma via TGF- β signalling in a subgroup of women with endometriosis / S. Ponandai-Srinivasan, M. Saare, N. R. Boggavarapu [et al.]. – DOI 10.1093/humrep/deaa164. – Text : electronic // *Hum. Reprod.* – 2020. – Vol. 35, Issue 10. – P. 2280–2293. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32897364/> (date of access : 05.03.2021).

191. Syndecan-4 expression is upregulated in endometriosis and contributes to

an invasive phenotype / A. Chelariu-Raicu, C. Wilke, M. Brand [et al.]. – DOI 10.1016/j.fertnstert.2016.03.032. – Text : electronic // Fertil. Steril. – 2016. – Vol. 106, Issue 2. – P. 378–385. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27041028/> (date of access : 18.03.2021).

192. Syndecans-key regulators of cell signaling and biological functions / N. A. Afratis., D. Nikitovic, H. A. Mulhaupt [et al.]. – DOI 10.1111/febs.13940. – Text : electronic // FEBS J. – 2017. – Vol. 284, Issue 1. – P. 27–41. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27790852/> (date of access : 20.03.2021).

193. Taguchi, S. Bladder endometriosis developed after long-term estrogen therapy for prostate cancer / S. Taguchi, Y. Enomoto, Y. Homma. – DOI 10.1111/j.1442-2042.2012.03064.x. – Text : electronic // Int. J. Urol. – 2012. – Vol. 19, Issue 10. – P. 964–965. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22672717/> (date of access : 05.03.2021).

194. Taylor, D. R. Glypican-1 mediates both prion protein lipid raft association and disease isoform formation / D. R. Taylor, I. J. Whitehouse, N. M. Hooper. – DOI 10.1371/journal.ppat.1000666. – Text : electronic // PLoS Pathog. – 2009. – Vol. 5, Issue 11. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19936054/> (date of access : 05.03.2021).

195. Taylor, K. R. Glycosaminoglycans and their proteoglycans: host-associated molecular patterns for initiation and modulation of inflammation / K. R. Taylor, R. L. Gallo. – DOI 10.1096/fj.05-4682rev. – Text : electronic // FASEB J. – 2006. – Vol. 20, Issue 1. – P. 9–22. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16394262/> (date of access : 05.03.2021).

196. The association between endometriosis and chronic endometritis / A. Takebayashi, F. Kimura, Y. Kishi [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0088354. – Text : electronic // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, Issue 2. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24558386/> (date of access : 05.03.2021).

197. The conundrum of genetic «drivers» in benign conditions / S. Kato, S. M. Lippman, K. T. Flaherty, R. Kurzrock. – DOI 10.1093/jnci/djw036. – Text : electronic // J. Natl. Cancer Inst. – 2016. – Vol. 108, Issue 8. – URL :

<https://academic.oup.com/jnci/article/108/8/djw036/2457499> (date of access : 14.03.2021).

198. The endoglycosidase heparanase enters the nucleus of T lymphocytes and modulates H3 methylation at actively transcribed genes via the interplay with key chromatin modifying enzymes / Y. Q. He, E. L. Sutclie, K. L. Bunting [et al.]. – DOI 10.4161/trns.19998. – Text : electronic // Transcription. – 2012. – Vol. 3, N 3. – P. 130–145. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22771948/> (date of access : 18.03.2021).

199. The endometriotic tissue lining the internal surface of endometrioma: hormonal, genetic, epigenetic status, and gene expression profile / A. M. Sanchez, P. Viganò, E. Somigliana [et al.]. – DOI 10.1177/1933719114529374. – Text : electronic // Reprod Sci. – 2015. – Vol. 22, Issue 4. – P. 391–401. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24700055/> (date of access : 05.03.2021).

200. The heparanase/syndecan-1 axis in cancer: mechanisms and therapies / V. C. Ramani, A. Purushothaman, M. D. Stewart [et al.]. – DOI 10.1111/febs.12168. – Text : electronic // FEBS J. – 2013. – Vol. 280, Issue 10. – P. 2294–2306. – URL : <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/febs.12168> (date of access : 05.03.2021).

201. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review / L. C. Gemmell, K. E. Webster, S. Kirtley [et al.]. – DOI 10.1093/humupd/dmx011. – Text : electronic // Hum. Reprod. Update. – 2017. – Vol. 23, N 4. – P. 481–500. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28498913/> (date of access : 13.03.2021).

202. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights / A. S. Laganà, S. Garzon, M. Götte [et al.]. – DOI 10.3390/ijms20225615. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, Issue 22. – P. 5615. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31717614/> (date of access : 05.03.2021).

203. The potential of heparanase as a therapeutic target in cancer / C. Pisano, I. Vlodaysky, N. Ilan, F. Zunino. – DOI 10.1016/j.bcp.2014.02.010. – Text : electronic // Biochem. Pharmacol. – 2014. – Vol. 89, Issue 1. – P. 12–19. – URL :

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295214001233?via%3Dihub>
(date of access : 05.03.2021).

204. The risks for ovarian, endometrial, breast, colorectal, and other cancers in women with newly diagnosed endometriosis or adenomyosis: a population-based study / V. C. Kok, H. J. Tsai, C. F. Su, C. K. Lee. – DOI 10.1097/IGC.0000000000000454. – Text : electronic // *Int. J. Gynecol. Cancer*. – 2015. – Vol. 25, Issue 6. – P. 968–976. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25893280/> (date of access : 05.03.2021).

205. Theocharis, A. D. Proteoglycans remodeling in cancer: underlying molecular mechanisms / A. D. Theocharis, N. K. Karamanos. – DOI 10.1016/j.matbio.2017.10.008 14818 – Text : electronic // *Matrix Biol.* – 2019. – Vol. 75–76. – P. 220–259. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29128506/> (date of access : 05.03.2021).

206. Theocharis, A. D. The extracellular matrix as a multitasking player in disease / A. D. Theocharis, D. Manou, N. K. Karamanos. – DOI 10.1111/febs.14818 – Text : electronic // *FEBS J.* – 2019. – Vol. 286, N 15. – P. 2830–2869. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30908868/> (date of access : 05.03.2021).

207. Time series analysis of transmesothelial invasion by endometrial stromal and epithelial cells using three-dimensional confocal microscopy / C. A. Witz, S. Cho, V. E. Centonze [et al.]. – DOI 10.1016/s0015-0282(02)04834-3. – Text : electronic // *Fertil. Steril.* – 2003. – Vol. 79, Suppl 1. – P. 770–778. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12620490/> (date of access : 05.03.2021).

208. Tissue specific regulation of transcription in endometrium and association with disease / S. Mortlock, R. I. Kendarsari, J. N. Fung [et al.]. – DOI 10.1093/humrep/dez279. – Text : electronic // *Hum. Reprod.* – 2020. – Vol. 35, Issue 2. – P. 377–393. – URL : <https://academic.oup.com/humrep/article/35/2/377/5760678> (date of access : 05.03.2021).

209. Transcriptional activity of heparan sulfate biosynthetic machinery is specifically impaired in benign prostate hyperplasia and prostate cancer / A. V. Suhovskih, A. Y. Tsidulko, O. S. Kutsenko [et al.]. –

DOI 10.3389/fonc.2014.00079. – Text : electronic // *Frontiers in Oncology*. – 2014. – Vol. 4, N 79. – URL : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2014.00079/full> (date of access : 05.03.2021).

210. Transgenic expression of mammalian heparanase uncovers physiological functions of heparan sulfate in tissue morphogenesis, vascularization, and feeding behavior / E. Zcharia, S. Metzger, T. Chajek-Shaul [et al.]. – DOI 10.1096/fj.03-0572com. – Text : electronic // *FASEB J*. – 2004. – Vol. 18, N 2. – P. 252–263. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14769819/> (date of access : 06.05.2021).

211. Trapero, C. Purinergic signaling in endometriosis-associated pain / C. Trapero, M. Martín-Satué. – DOI 10.3390/ijms21228512. – Text : electronic // *Int. J. Mol. Sci*. – 2020. – Vol. 21, Issue 22. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33198179/> (date of access : 05.03.2021).

212. TRP channels as emerging targets for pain therapeutics / L. M. Broad, A. J. Mogg., R. E. Beattie [et al.]. – DOI 10.1517/14728220802616620. – Text : electronic // *Expert Opin. Ther. Targets*. – 2009. – N 13. – P. 69–81. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19063707/> (date of access : 20.03.2021).

213. Urinary tract endometriosis in patients with deep infiltrating endometriosis: prevalence, symptoms, management, and proposal for a new clinical classification / L. Knabben, S. Imboden, B. Fellmann [et al.]. – DOI 10.1016/j.fertnstert.2014.09.028. – Text : electronic // *Fertil. Steril*. – 2015. – Vol. 103, Issue 1. – P. 147–152. – URL : [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(14\)02205-5/abstract](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(14)02205-5/abstract) (date of access : 14.03.2021).

214. Vidyavathi, K. Evaluation of endometrium for chronic endometritis by using syndecan-1 in abnormal uterine bleeding / K. Vidyavathi, K. M. L. Harendra, S. J. Venigalla [et al.]. – DOI 10.4103/0974-2727.105584. – Text : electronic // *Lab. Physicians*. – 2012. – Vol. 4, N 2. – P. 69–73. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23440678/> (date of access : 05.03.2021).

215. Villainous role of estrogen in macrophage-nerve interaction in endometriosis. / Y. Liang, H. Xie, J. Wu [et al.]. – DOI 10.1186/s12958-018-0441-z. – Text : electronic // *Reprod Biol. Endocrinol*. – 2018. – Vol. 16, Issue 1. – P. 122. –

URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30518376/> (date of access : 05.03.2021).

216. Vlodavsky, I. Molecular properties and involvement of heparanase in cancer metastasis and angiogenesis / I. Vlodavsky, Y. Friedmann. – DOI 10.1172/JCI13662. – Text : electronic // J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 108, N 3. – P. 341–347. – URL : <https://www.jci.org/articles/view/13662> (date of access : 05.03.2021).

217. Watanabe, H. Extracellular matrix – regulation of cancer invasion and metastasis / H. Watanabe // Gan To Kagaku Ryoho. – 2010. – Vol. 37, N 11. – P. 2058–2061.

218. Women's reproductive history before the diagnosis of incident endometriosis / G. M. Buck Louis, U. Backonja, K. C. Schliep [et al.]. – DOI 10.1007/s10815-010-9436-1. – Text : electronic // J. Women's Health (Larchmt). – 2016. – Vol. 25, N 10. – P. 1021–1029. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27379997/> (date of access : 20.03.2021).

219. World endometriosis research foundation endometriosis phenome and biobanking harmonisation project: I. surgical phenotype data collection in endometriosis research / C. M. Becker, M. R. Laufer, P. Stratton [et al.]. – DOI 10.1016/j.fertnstert.2014.07.709. – Text : electronic // Fertil. Steril. – 2014. – Vol. 102, Issue 5. – P. 1213–1222. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25150390/> (date of access : 20.05.2021).

220. World endometriosis research foundation endometriosis phenome and biobanking harmonisation project: IV. Tissue collection, processing, and storage in endometriosis research / A. Fassbender, N. Rahmioglu, A. F. Vitonis [et al.]. – DOI 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1209. – Text : electronic // Fertil Steril. – 2014. – Vol. 102, N 5. – P. 1244–1253. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25256928/> (date of access : 18.03.2021).

221. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis / N. P. Johnson, L. Hummelshoj, G. D. Adamson [et al.]. – DOI 10.1093/humrep/dew293. – Text : electronic // Hum Reprod. – 2017. – Vol. 32, Issue 2. – P. 315–324. – URL :

<https://academic.oup.com/humrep/article/32/2/315/2631390> (date of access : 14.03.2021).

222. Wu, Y. Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor, attenuates invasiveness and reactivates E-cadherin expression in immortalized endometriotic cells / Y. Wu, A. Starzinski-Powitz, S.-W. Guo. – DOI 10.1177/1933719107302913. – Text : electronic // *Reprod. Sci.* – 2007. – Vol. 14, N 4 – P. 374–382. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17644810/> (date of access : 10.03.2021).

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Лапароскопическая картина у пациенток репродуктивного возраста в пролиферативную фазу менструального цикла при эндометриозе I стадии (а), II стадии (б), III стадии (в) и IV стадии (г) С. 40
2. Рисунок 2 – Сопряжение дисменореи и первичного бесплодия у пациенток 2-й группы с НГЭ С. 57
3. Рисунок 3 – Сопряжение дисменореи и наличия очагов эндометриоидных гетеротопий в позади-маточном пространстве у пациенток 2-й группы с НГЭ С. 58
4. Рисунок 4 – Сопряжение дисменореи и наличия очагов эндометриоидных гетеротопий на крестцово-маточных связках у пациенток 2-й группы с НГЭ. С. 58
5. Рисунок 5 – Сопряжение диспареунии и наличия очагов эндометриоидных гетеротопий в передне-маточном пространстве у пациенток 2-й группы с НГЭ. С. 59
6. Рисунок 6 – Сопряжение симптома хронической тазовой боли и наличия гетеротопий в передне-маточном пространстве у пациенток 2-й группы с НГЭ. С. 59
7. Рисунок 7 – Сопряжение симптома хронической тазовой боли и наличия гетеротопий на крестцово-маточных связках у пациенток 2-й группы с НГЭ. С. 60
8. Рисунок 8 – Сопряжение аденомиоза и наличия множественной симптомной миомы матки у пациенток 2-й группы с НГЭ С. 61
9. Рисунок 9 – Сопряжение дефицита массы тела пациенток и патологией шейки матки (кроме cancer in situ) С.61

10. Рисунок 10 – Сопряжение диспареунии и наличия эндометриоидных гетеротопий на крестцово-маточных связках у пациенток 3-й группы с НГЭ. С. 62
11. Рисунок 11 – Экспрессия синдекана-1 (а, в) и гепараназы (б, г) в капсуле эндометриом яичников у пациенток репродуктивного возраста в пролиферативную фазу менструального цикла при наличии (а, б) и отсутствии (в, г) подэпителиальной воспалительно-клеточной инфильтрации. Иммуногистохимическое исследование, ув. 850. С. 77
12. Рисунок 12 – Положительная корреляция между подэпителиальной клеточной инфильтрацией (по оси абсцисс, баллы) и экспрессией гепараназы (HPSE) в ядрах (голубая линия) и цитоплазме (красная линия) эпителиальных клеток эндометриом. С. 78
13. Рисунок 13 – Экспрессия синдекана-1 (а, в) и гепараназы (б, г) в капсуле эндометриом яичников у пациенток репродуктивного возраста в пролиферативную фазу менструального цикла при наличии (а, б) и отсутствии (в, г) фиброза цитогенной стромы. Иммуногистохимическое исследование, ув. 850. С. 80
14. Рисунок 14 – Относительная экспрессия коровых белков гепарансульфат протеогликанов и гепараназы в биоптатах эндометрия и гетеротопиях при эндометриозе яичников III стадии в пролиферативную фазу цикла. ОТ-ПЦР в реальном времени, в 3 повторах, относительно GAPDH. Результаты представлены в виде Me(Q1;Q3), средней величины (мелкие полые квадраты внутри больших) и стандартного отклонения. * - $p < 0,05$ С. 83
15. Рисунок 15 – Корреляционный анализ содержания СА125 в крови и экспрессии гепараназы (HPSE) на уровне мРНК в операционном материале эндометриоидных кист у пациенток с эндометриозом яичников III стадии в пролиферативную фазу цикла. $p = 0,004$ С. 84

16. Рисунок 16 – Иммуногистохимическое исследование содержания гепарансульфат протеогликанов и гепараназы в эутопическом и гетеротопическом эндометрии при эндометриозе яичников III стадии в пролиферативную фазу цикла. С. 86
17. Рисунок 17 – Экспрессия суммарных гепарансульфатов в эутопическом эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях у пациенток с эндометриозом яичников III стадии в пролиферативную фазу цикла. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3) С. 87
18. Рисунок 18 – Экспрессия корового белка перлекана в эутопическом эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях у пациенток с эндометриозом яичников III стадии в пролиферативную фазу цикла. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3) С. 88
19. Рисунок 19 – Экспрессия корового белка глипикана в эутопическом эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях у пациенток с эндометриозом яичников III стадии в пролиферативную фазу цикла. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3) С. 89
20. Рисунок 20 – Экспрессия корового белка синдекана-1 в эутопическом эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях у пациенток с эндометриозом яичников III стадии в пролиферативную фазу цикла. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3) С. 89
21. Рисунок 21 – Экспрессия гепараназы – фермента биodeградации гепарансульфатов – в эутопическом эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях у пациенток с эндометриозом яичников III стадии в пролиферативную фазу цикла. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3) С. 90
22. Рисунок 22 – Оценка зависимости проявлений болевого синдрома по ВАШ и локализации очагов эндометриоза у пациенток с НГЭ II стадии С. 96

23. Рисунок 23 – Оценка зависимости проявлений болевого синдрома по ВАШ и локализации очагов эндометриоза у пациенток с НГЭ III стадии.	C. 96
24. Таблица 1 – Характеристика плановых оперативных вмешательств. .	C. 44
25. Таблица 2 – Операционные находки (лапароскопия)	C. 44
26. Таблица 3 – Гистологическое исследование (лапароскопия)	C. 45
27. Таблица 4 – Праймеры (ThermoFisher Scientific) для ПЦР-исследования биоптатов эндометрия и операционного материала эндометриом яичников	C. 47
28. Таблица 5 – Жалобы пациенток.	C. 52
29. Таблица 6 – Общая характеристика бесплодия.	C. 53
30. Таблица 7 – Акушерский анамнез.	C. 54
31. Таблица 8 – Нарушения овариально-маточного цикла.	C. 55
32. Таблица 9 – Невоспалительные гинекологические заболевания	C. 55
33. Таблица 10 – ВЗОМТ и специфические инфекции (ИППП)	C. 56
34. Таблица 11 – Соматическая заболеваемость пациенток с наружным генитальным эндометриозом	C. 63
35. Таблица 12 – Клинические особенности пациенток, сопряженные с НГЭ	C. 64
36. Таблица 13 – Лабораторные показатели гормонального профиля и онкомаркера СА125 в сыворотке крови пациенток с НГЭ	C. 65
37. Таблица 14 – Характеристика болевого синдрома у пациенток с наружным генитальным эндометриозом I–III стадий и в контрольной группе.	C. 66
38. Таблица 15 – Проявления болевого синдрома в порядке частоты встречаемости и интенсивности болевых ощущений по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)	C. 67
39. Таблица 16 – Локализация эндометриоидных очагов в зависимости от стадии НГЭ.	C. 69

40. Таблица 17 – Результаты оценки значимости болевых синдромов для анатомической локализации очагов эндометриоза (множественная логистическая регрессионная модель) С. 70
41. Таблица 18 – Зависимости проявлений болевого синдрома по ВАШ и локализации очагов эндометриоза (простой логистический регрессионный анализ) С. 72
42. Таблица 19 – Сравнение групп по наличию или отсутствию субэпителиальной воспалительной инфильтрации (критерий Манна – Уитни) С. 79
43. Таблица 20 – Сравнение групп по наличию или отсутствию фиброза цитогенной стромы (критерий Манна – Уитни) С. 81