

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОЙ И ЛОКАЛЬНОЙ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ НАРУЖНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

А. М. Герасимов¹, доктор медицинских наук, quake98@mail.ru,

Л. В. Кулида², доктор медицинских наук, kulida@mail.ru,

Г. Н. Кузьменко², доктор медицинских наук, kuzmenko_gnk@mail.ru,

Л. В. Посисеева¹, доктор медицинских наук, lvposiseeva@mail.ru

¹ ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, 153012, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8.

² ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России. 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

РЕЗЮМЕ Эндометриоз на сегодняшний момент рассматривается как классическое воспалительное заболевание. Системному воспалению при эндометриозе отводят ведущую роль в формировании хронической боли, развитию расстройств репродуктивной функции, фиброза, иммунологическим нарушениям. Фиброзу отводят одно из ведущих мест в патогенезе эндометриоза.

Цель – оценить активность протеаз на системном и локальном уровнях, морфофункциональное состояние эндометрия у пациенток с эндометриозом и оценить возможную связь их активности с выраженной фиброза.

Материал и методы. Под наблюдением находились 436 женщин. Пациентки контрольной группы (I) ($n = 117$) поступили в отделение эндоскопической хирургии для плановой хирургической стерилизации по социальным показаниям. В группу II ($n = 319$) вошли женщины с наружным генитальным эндометриозом различной стадии распространения, поступившие в клинику на плановую лапароскопию для уточнения причин бесплодия ($n = 265$) либо для оперативного лечения эндометриоза ($n = 54$).

В сыворотке крови и перitoneальной жидкости больных исследовались уровень катепсина D, плазминогена, протеина C, α_2 -макроглобулина, гаптоглобулина, антитрипсина, D-димера. В эндометрии оценивалась активность катепсина D и его морфофункциональные характеристики.

Результаты и обсуждение. Основные изменения в протеолитической активности при наружном генитальном эндометриозе затрагивают перitoneальную жидкость. Существенно снижены показатели катепсина D, плазминогена, протеина C, гаптоглобулина и повышены – α_2 -макроглобулина и D-димера. Эндометрий у пациенток II группы характеризовался проявлениями диссонанса в гормональном уровне и рецепции половых гормонов, снижением активности катепсина D, наличием очагов хронического воспаления и фиброза как стромы, так и стенок спиральных артерий. С распространением эндометриоидного процесса происходило усугубление выраженности фиброза, особенно в стенках артерий. На увеличение степени распространённости эндометриоза указывают также показатели плазминогена – $r = 0,56$ ($p < 0,05$); AT III – $r = 0,6$ ($p < 0,05$); кислого α_1 -антитрипсина – $r = 0,31$ ($p < 0,05$) и D-димера – $r = 0,34$ ($p < 0,05$), гаптоглобулина – $r = 0,52$ ($p < 0,05$). Можно предположить, что изменения в протеолитической активности на локальном уровне (перitoneальная жидкость, эндометрий) могут вносить определённый вклад в формирование фиброза при эндометриозе.

Ключевые слова: наружный эндометриоз, протеазы, фиброз.

PROTEOLYTIC ACTIVITY PROFILING IN EXTERNAL ENDOMETRIOSIS AT SYSTEMIC AND LOCAL LEVELS**A. M. Gerasimov, L. V. Kulida, G. N. Kuz'menko, L. V. Posiseyeva**

ABSTRACT Endometriosis is currently considered a classic inflammatory disease. Systemic inflammation plays a leading role in the development of chronic pain, reproductive dysfunction, fibrosis, and immunological disorders in endometriosis. Fibrosis is assigned a central position in the pathogenesis of endometriosis.

Objective – to assess protease activity at systemic and local levels, the morphofunctional state of the endometrium in patients with endometriosis, and to evaluate the possible correlation between their activity and the severity of fibrosis.

Material and Methods. 436 women were under observation. Patients in the control group (I) ($n = 117$) were admitted to the endoscopic surgery department for elective surgical sterilization due to social indications. Group II ($n = 319$) involved women with external genital endometriosis of varying stages of progression, admitted to the clinic for elective laparoscopy to clarify the causes of infertility ($n = 265$) or for surgical treatment of endometriosis ($n = 54$).

The levels of cathepsin D, plasminogen, protein C, α_2 -macroglobulin, haptoglobin, antitrypsin, and D-dimer were investigated in the serum and peritoneal fluid of patients, the activity of cathepsin D and its morphofunctional characteristics being assessed in the endometrium.

Results and Discussion. The main changes in proteolytic activity in genital endometriosis primarily affect peritoneal fluid. Levels of cathepsin D, plasminogen, protein C, and haptoglobin were significantly reduced, while α_2 -macroglobulin and D-dimer levels being increased. Hormonal level and sex hormone receptor dissonance, decreased cathepsin D activity, and the presence of chronic inflammation and fibrosis foci in both the stroma and the walls of spiral arteries characterized the endometrium in patients of Group II. The severity of fibrosis worsened, especially in the arterial walls with the spread of the endometriotic process. The following parameters also indicated endometriosis spread: plasminogen – $r = 0.56$ ($p < 0.05$); AT III – $r = 0.6$ ($p < 0.05$); acidic α_1 -antitrypsin – $r = 0.31$ ($p < 0.05$); D-dimer – $r = 0.34$ ($p < 0.05$); and haptoglobin – $r = 0.52$ ($p < 0.05$). It can be hypothesized that changes in proteolytic activity at the local level (PF, endometrium) may contribute to the formation of fibrosis in endometriosis.

Keywords: external endometriosis, proteases, fibrosis.

Эндометриоз является серьезной глобальной проблемой здравоохранения из-за высокой частоты встречаемости у женщин репродуктивного возраста [1], что значительно ухудшает их fertильность и снижает качество жизни [2]. В последние два десятилетия многочисленными исследованиями доказана роль эстрогензависимого воспаления в развитии эндометриоза [3]. Системный воспалительный ответ занимает ведущее место как в развитии самого эндометриоза, так и в формировании его клинических проявлений [2]. Именно системному воспалению отводят ведущую роль в возникновении хронической боли, появлении иммунологических нарушений, развитии расстройств репродуктивной функции, формированию фиброза у женщин с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) [4].

Связь фиброза с эндометриозом показана уже в первых публикациях, посвященных изучению этого заболевания. На сегодняшний момент фиброзу отводят одно из ведущих мест в патогенезе эндометриоза [5]. С одной стороны, фиброз рассматривают как один из возможных факторов, останавливающих рост и развитие очагов эндометриоза [4], с другой – именно развитием фиброза при эндометриозе объясняют возникновение основных клинических проявлений в виде болевого синдрома [5]. Фиброз тесно связан с системным воспалительным ответом при эндометриозе и в основном затрагивает такие среды организма, как перitoneальная жидкость (ПЖ) и эзотерический эндометрий, где в основном проявляется нарушенным составом иммунных клеток и повышенным содержанием цитокинов [6]. Без предварительного лечения

эндометриоза в слизистой оболочке матки проходит развитие специфической патологии, а ПЖ приобретает эмбриотоксический эффект [7]. Этими изменениями в ПЖ и эндометрии отчасти объясняют и появление нарушений репродуктивной функции и неэффективность применения вспомогательных репродуктивных технологий [8].

Отмечено существенное сходство фиброза, связанного с эндометриозом, с такими заболеваниями, как системный склероз, цирроз печени или фиброз легких, что указывает на системность поражения и необходимость поиска новых негормональных лечебных воздействий [5].

Последние аналитические обзоры, посвящённые проблеме фиброза при эндометриозе, касаются в основном оценки состояния цитокинового обмена, эпигенетических нарушений, клеточной рецепции [4, 5], и относительно малочисленны данные по вопросам участия протеаз, в частности участвующих в формировании системного воспалительного ответа. В данном исследовании оценены особенности активности протеаз крови и ПЖ, которые принимают участие в процессах формирования фиброза, и морфологическое состояние эуторического эндометрия при эндометриозе.

Цель исследования – оценить активность протеаз на системном и локальном уровнях и морфофункциональное состояние эндометрия у пациенток с эндометриозом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 436 женщин. Пациентки контрольной группы (I) ($n = 117$) поступили в отделение эндоскопической хирургии для плановой хирургической стерилизации по социальным показаниям. В группу II ($n = 319$) вошли женщины с НГЭ различной стадии распространения, поступившие в клинику на плановую лапароскопию для уточнения причин бесплодия ($n = 265$) либо для оперативного лечения эндометриоза ($n = 54$).

Пациентки были распределены в соответствии со стадией НГЭ следующим образом: I стадия – у 16,93 %, II – у 40,13 %, III – у 26,96 %, IV – у 15,98 %. На дооперационном этапе обследования у всех женщин была исключена тяжёлая экстрагенитальная патология.

Все женщины отмечали те или иные жалобы, характерные для НГЭ. Наиболее частым проявлением НГЭ в группе исследования был болевой синдром – у 78,05 %. Дисменорея имела место у 44,83 % женщин, жалобы на диспареунцию – у 32,91 %, на дисхезию – у 11,59 %. Постоянные боли в течение всего менструального цикла испытывали 12,85 %. Вторым по частоте встречаемости симптомом на момент обследования было бесплодие – в 83,07 % наблюдений. Клинические проявления НГЭ в виде одного из симптомов болезни отмечались у 30,72 % женщин. Классическая клиническая картина НГЭ имела место у 8,46 % и заключалась в сочетании дисменореи, диспареунии и дисхезии. Причём связи между выраженностю клинических проявлений НГЭ и стадией распространения болезни нами не установлено. У пациенток с малыми формами НГЭ были наиболее выраженные симптомы и наибольшее их количество.

У всех женщин с бесплодием исключены эндокринный, «цервикальный» и «мужской» факторы. Подавляющее большинство представительниц обеих групп находилось в возрастных пределах 20–35 лет (в I группе – 62,39 %; во II – 79,94 %) со среднегрупповыми показателями – $35,8 \pm 1,4$ года в группе контроля и $29,83 \pm 1,24$ года – в группе женщин с эндометриозом. По характеру и становлению менструальной функции существенных различий в группах не выявлено. При предоперационном обследовании и в момент лапароскопии в I группе органическая генитальная патология была диагностирована у 34,18 % женщин в виде спаечного процесса придатков как проявление перенесённого ранее острого сальпингита – у 9,4 % (в виде миомы матки – у 6,83 % и кистозно изменённых яичников – у 6,83 %). Параовариальные кисты, варикозное расширение вен малого таза и аномалии развития гениталий встречались у одинакового числа обследованных – у 3,42 %. Анамнестически указания на гинекологическую патологию отмечали 34,18 % женщин группы контроля. Во II группе сопутствующая гинекологическая патология встречалась с той же частотой: параовариальные кисты – у 3,13 %, кистозно изменённые яичники – у 5,01 %, варикозное расширение вен малого таза – у 4,07 %. Структура гинекологической патологии в анамнезе у женщин из II группы также не отличалась от данных I группы. На момент оперативного вмешатель-

ства острая экстрагенитальная патология отсутствовала у всех обследованных пациенток.

Биохимические исследования крови и ПЖ проводились в лаборатории биохимической диагностики ФГБУ ИвНИИ Мид им. В.Н. Городкова Минздрава России. Содержание протеина С исследовалось по расщеплению хромогенного субстрата (фирма Kabi, Швеция) по стандартной методике (НПО «МедиоЛаб», Россия), концентрация α_2 -макроглобулина – по реакции между α_2 -макроглобулином и специфическим антителом наборами фирмы SentinelCH (Италия), уровень гаптоглобина – турбодиметрическим способом стандартными коммерческими наборами фирмы Unimate 3 (Швейцария), концентрация плазминогена – по расщеплению хромогенного субстрата при добавлении стрептокиназы стандартными наборами («Технология-Стандарт», Россия), активность кислого α_1 -антитрипсина – иммунотурбидиметрическим способом на биохимическом анализаторе Cobas Mira (Швейцария), катепсиновая активность – по индексу протеолиза 1 %-ного раствора гемоглобина в ацетатном буфере. Уровень D-димера определяли с использованием моноклональных антител наборами Liatest (Diagnostica Stago, Франция) (0,5 mg/FEU – 0,55 мкг FEU/мл (мкг фибриноген-эквивалентных единиц). Фибринолитическую активность исследовали способом фибриновых пластинок.

Подготовка материала для гистологического исследования осуществлялась в лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии ФГБУ ИвНИИ Мид им. В.Н. Городкова Минздрава России по стандартной методике с окраской па-

рафиновых срезов образцов эндометрия гематоксилином и эозином. Оценка морфофункционального состояния эндометрия и диагностика патоморфологических изменений в слизистой оболочке матки проводились на основании результатов обзорной гистологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели активности и содержания протеаз в сыворотке крови и ПЖ представлены в таблице 1.

При анализе данных таблицы 1 видно, что основные изменения в протеолитической активности при НГЭ затрагивают ПЖ. Причём изменяются не только абсолютные показатели, но и отношения между одноимёнными концентрациями протеаз сыворотки крови и ПЖ. Оценка связи показателей протеазной и антипротеазной активности ПЖ со стадией эндометриоидного процесса методом регрессионного анализа показала лишь связи с активностью плазминогена – $r = 0,56$ ($p < 0,05$); антитромбина III (AT III) – $r = 0,6$ ($p < 0,05$); кислого α_1 -антитрипсина – $r = 0,31$ ($p < 0,05$) и D-димера – $r = 0,34$ ($p < 0,05$), гаптоглобина – $r = 0,52$ ($p < 0,05$) (табл. 2). На системном уровне лишь показатели активности α_2 -макроглобулина достоверно различаются между собой, снижаясь с утяжелением процесса: при I стадии – $628,64 \pm 17,46$ мг/дл, при II – $528,06 \pm 9,13$ мг/дл, при III – $403,77 \pm 14,23$ мг/дл, при IV – $290,46 \pm 56,37$ мг/дл.

Структурно состояние эндометрия женщин I группы в подавляющем большинстве наблюдений (90,62 %) соответствовало дню менструального цикла. В остальных 9,38 % случаев отмечались признаки простой гиперплазии

Таблица 1. Показатели протеазной активности в сыворотке крови и перitoneальной жидкости

Биохимический показатель	Контроль		НГЭ	
	кровь	ПЖ	кровь	ПЖ
Катепсин D, Еаф/ч	$0,054 \pm 0,006$	$0,223 \pm 0,017^{**}$	$0,051 \pm 0,004$	$0,064 \pm 0,018^{###}$
Плазминоген, %	$169,7 \pm 18,89$	$120,4 \pm 19,91$	$108,0 \pm 5,82^{###}$	$43,95 \pm 6,7^{###}$
Протеин C, %	$103,5 \pm 17,52$	$103,16 \pm 22,4$	$109,01 \pm 18,0$	$36,04 \pm 4,89^{###}$
α_2 -макроглобулин, мг/дл	$240,23 \pm 12,2$	$151,7 \pm 29,6^{**}$	$474,06 \pm 22,16^{##}$	$424,17 \pm 15,85^{###}$
Гаптоглобин, мг/мл	$100,00 \pm 11,2$	$80,38 \pm 33,9^*$	$109,01 \pm 18,0$	$38,98 \pm 6,87^{##}$
Антитрипсин, мкг/дл	$146,8 \pm 11,82$	$149,6 \pm 15,52$	$153,1 \pm 10,07$	$118,45 \pm 10,21$
D-димер, мкг/дл	$0,29 \pm 0,18$	$0,42 \pm 0,05$	$0,36 \pm 0,048$	$7,39 \pm 0,66^{**}$

Примечание. * – статистическая значимость различий: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,02$, *** – $p < 0,01$, **** – $p < 0,001$; * – по сравнению с показателем сыворотки крови в группе контроля; # – по сравнению с показателем ПЖ группы контроля.

Таблица 2. Активность протеаз в перитонеальной жидкости в зависимости от стадии распространения наружного генитального эндометриоза

Показатель	Стадии распространения НГЭ			
	I (n = 54)	II (n = 128)	III (n = 86)	IV (n = 51)
Катепсин D, Еаф/ч	0,064 ± 0,013	0,07 ± 0,016	0,05 ± 0,01	0,09 ± 0,02*
Плазминоген, %	13,25 ± 8,09	52,66 ± 9,58	37,14 ± 12,78	77,7 ± 15,92
Гемоглобин, мг/дл	44,62 ± 0,71	25,01 ± 4,72	35,22 ± 1,82	126,17 ± 5,92*
α_2 -макроглобулин, мг/дл	455,92 ± 42,35	381,22 ± 40,4	403,38 ± 27,81	467,74 ± 38,15
AT III, %	64,75 ± 23,9	81,33 ± 9,91	81,66 ± 9,75	63,5 ± 9,13
Протеин C, %	28,75 ± 5,26	38,66 ± 7,23	23,42 ± 11,01	55,0 ± 12,61*
α_1 -антитрипсин, мкг/дл	118,5 ± 11,5	100,5 ± 7,5	136,33 ± 17,93	109,5 ± 32,5
D-димер, мкг/дл	6,42 ± 1,89	7,41 ± 0,27	6,45 ± 0,8	15,1 ± 2,66*

Примечание. * – статистическая значимость различий показателей при разных стадиях эндометриоза.

эндометрия, при которой определялось сочетание пролиферативных изменений и слабо выраженных признаков секреторной перестройки желез и стромы эндометрия. У женщин с НГЭ значительно чаще (48,72 %; p < 0,01), чем у пациенток I группы, была выявлена простая гиперплазия эндометрия. В 47,05 % этих наблюдений железистая гиперплазия эндометрия имела характер смешанной. При этом, в отличие от I группы, не определялась предцидуальная трансформация клеток стромы и имелись признаки умеренно пролонгированной гипоэстрогении или гиперэстрогенемии и гипопрогестеронемии более чем у половины женщин (62,5 %) с данными гистологическими характеристиками. У пациенток с «чистой» формой гиперплазии эндометрия признаки острой и пролонгированной гипер- и гипоэстрогенемии отмечались в 55,56 % наблюдений.

Таким образом, в большинстве наблюдений в группе с НГЭ при гистологическом исследовании эндометрия отмечены проявления диссонанса в гормональном уровне и рецепции половых гормонов. Кроме этого, в 35,2 % случаев обнаруживались очаги хронического воспаления, в том числе с лимфоплазмоцитарной и макрофагальной инфильтрацией в периваскулярных и перибронхиальных зонах эндометрия. Характерным патоморфологическим признаком у женщин с эндометриозом был фиброз стромы эндометрия. Выраженность фиброзной трансформации имела различную степень выраженности – от фибробластической трансформации клеток воспалительного инфильтрата до развития фиброза в виде компактно расположенных

коллагеновых волокон. Аналогичные склеротические изменения имели место и в стенке спиральных артерий. Очаговый фиброз стромы эндометрия, склеротические изменения стенок спиральных артерий усугублялись с увеличением степени распространённости эндометриоидного процесса.

Также изменения установлены в биохимических показателях эндометрия. Существенно были снижены показатели катепсиновой активности слизистой оболочки полости матки: средний показатель активности катепсина D у пациенток I группы составил 0,249 ± 0,023 Еаф/ч, тогда как у женщин с НГЭ – 0,089 ± 0,007 Еаф/ч (p < 0,001). Фибринолитическая активность в эндометрии женщин с НГЭ была несколько выше, составив в среднем 56,48 ± 5,9 мм² (группа контроля – 49,06 ± 2,2 мм²; p < 0,05).

Итак, в последнее десятилетие благодаря накопленным ранее данным о патогенезе развития эндометриоза сформировалась новая концепция сути данного заболевания. На сегодняшнем этапе эндометриоз рассматривается как заболевание воспалительного характера, приводящее к развитию фиброза на фоне специфических гормональных сдвигов [5], основными из которых являются хроническая гиперэстрогенемия и прогестероновая резистентность [3, 9]. Сам системный воспалительный ответ характеризуется изменением активности целого спектра ферментов, которые используются в клинической практике для оценки выраженности воспаления [10]. Нарушение активности протеолитических ферментов и их ингибиторов при системном

воспалительном ответе также лежит в основе изменения таких важных процессов, как гемостаз, фиброз, деление клеток, апоптоз, овуляция, оплодотворение,nidация, имплантация и плацентация [3]. Эти сдвиги могут приводить не только к формированию специфических симптомов при НГЭ, но и к качественному изменению характера репродуктивной функции у женщин.

Так, в нашем исследовании показано, что в организме женщины, страдающей НГЭ, имеют место изменения, характерные для системного воспалительного ответа. Радикально меняется активность многих ферментов, относящихся к фазе острого воспаления, причём наибольших сдвигов они достигают в ПЖ. Наиболее существенно реагирует на наличие НГЭ α_2 -макроглобулин, который не только увеличивает свою активность, но и реагирует на стадию распространения НГЭ, имея наибольшие показатели при малых формах заболевания. Являясь универсальным ингибитором практически всех эндопротеаз, α_2 -макроглобулин контролирует многие физиологические и патологические процессы, подавляя активность катепсина, протеина С, гаптоглобина, которые также претерпевают значительные изменения в своей активности при НГЭ.

Нами показано, что у больных с НГЭ активность катепсина D существенно снижена как на системном, так и на локальном уровнях, что имеет важное значение в формировании звеньев патогенеза при НГЭ. Этим снижением катепсиновой активности можно отчасти объяснить угнетение процессов фиброза, апоптоза и растормаживание неоангиогенеза при эндометриозе [11].

Снижение показателей гаптоглобина, который выполняет защитную роль при процессах перекисного окисления липидов, особенно в состоянии гемолиза, в комплексе с гемопексином препятствует потере железа через клубочковую фильтрацию в почках, может способствовать неадекватной элиминации ионизированного железа из перitoneального микроокружения. В свою очередь избыточное накопление ионов железа приводит к активации оксидативного стресса за счёт повышения перекисного окисления липидов, которое играет не последнюю роль в инициации и развитии эндометриоза [12, 13]. Кроме этого снижение данной протеазы может влиять на формирование фиброза: отдельные исследования показали связь со снижением

уровня гаптоглобина и развитием фиброзирования [14].

Изменения в показателях протеина С, полученные в нашем исследовании, также отчасти можно отнести к механизмам формирования фиброза. Научные поиски последних лет показали вовлечённость данного белка в патогенез фиброзирования. В частности, изменения содержания протеина С могут приводить к нарушению мезотелиально-мезенхимального перехода в брюшине [15].

Полученное в исследовании снижение уровня плазминогена может происходить за счёт повышенного потребления данного субстрата на образование плазмина, в результате возрастает общая фибринолитическая активность, что может привести к увеличению инвазивного потенциала тканей, неоангиогенезу, которые занимают не последнее место в развитии НГЭ [10, 16]. Кроме этого показано косвенное вовлечение системы плазмин-плазминоген в механизмы формирования фиброза [17].

Таким образом, НГЭ характеризуется проявлениями системного воспалительного ответа, гиперэстрогении и прогестероновой резистентности. Причём сдвиги в протеолитической активности системного и локального уровней характеризуют не только выраженность системного воспалительного ответа, но и лежат в основе развития одного из ведущих звеньев патогенеза НГЭ – нарушений апоптоза.

Оценка состояния эндометрия у женщин с НГЭ в нашем исследовании показала наличие идентичных нарушений, характерных для системного уровня (кровь, ПЖ).

Гиперэстрогеновое состояние реализуется на локальном уровне-развитием в превалирующем большинстве наблюдений гиперпластических процессов в эндометрии и в большинстве случаев – отсутствием адекватной реакции слизистой оболочки матки на физиологические концентрации прогестерона. Так же как и на системном уровне, в эндометрии происходит выраженное угнетение активности катепсина D и повышение фибринолитической активности. Учитывая, что активность катепсина D является одним из маркёров апоптотической активности [18], её снижение свидетельствует об угнетении запограммированной гибели клеток эндометрия.

Повышенная фибринолитическая активность характеризует собой увеличение инвазивного потенциала ткани эндометрия [19] и через посредство катепсина D участвует в ангиогенезе [20]. Сочетание этих факторов: угнетение апоптоза, повышение инвазивной активности эндометрия и изменение ангиогенеза – подтверждает одну из теорий возникновения эндометриоза – имплантационную.

Эндометрий реагирует и на феномен системного воспалительного ответа, характерный для НГЭ. Более чем у трети больных при гистологическом исследовании слизистой оболочки полости матки были обнаружены признаки хронического воспаления при отсутствии патогенной флоры.

Следовательно, эндометрий является своеобразным «зеркалом» основных патогенетических процессов, происходящих в организме при наружном генитальном эндометриозе: хронической гиперэстрогении, прогестероновой резистентности, системном воспалительном от-

вете, угнетении процессов апоптоза и развитии фиброза. Причём сдвиги в протеолитической активности системного и локального уровней характеризуют собой не только выраженность системного воспалительного ответа, но и могут участвовать в развитии фиброза за счёт сдвигов в протеолитической активности как одного из ведущих звеньев патогенеза НГЭ. Оценка состояния слизистой оболочки полости матки может служить маркёром в выборе варианта гормональной терапии НГЭ и её длительности.

ВЫВОДЫ

ЛИТЕРАТУРА

- Герасимов А.М., Малышкина А.И., Кулигина М.В., Красильникова А.К., Полумисков Д.М., Абдуллаева Л.Х., Фадеева Е.В., Двойнова И.Ю. Частота встречаемости и структура наружного генитального эндометриоза у госпитализированных больных. Гинекология. 2021;2:184-189.
- Wang PH, Yang ST, Chang WH, Liu CH, Lee FK, Lee WL. Endometriosis: Part I. Basic concept. Taiwan J Obstet Gynecol. 2022;61(6):927-934. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2022.08.002>.
- Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, Kohlmeier A, Yin P, Milad M, Wei J. Endometriosis. Endocr Rev. 2019;40(4):1048-1079. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00242>.
- Koninckx PR, Fernandes R, Ussia A, Schindler L, Wattiez A, Al-Suwaidi S, Amro B, Al-Maamari B, Hakim Z, Tahlak M. Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:745548. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.745548>.
- Vissers G, Giacomozzi M, Verduren W, Peek R, Nap A. The role of fibrosis in endometriosis: a systematic review. Hum Reprod Update. 2024;30(6):706-750. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmae023>.
- Abramiuk M, Grywalska E, Małkowska P, Sierawska O, Hrynkiewicz R, Niedzwiedzka-Rystwej P. The role of the immune system in the development of endometriosis. Cells. 2022;11:2028.
- Polat M, Yarali I, Boynukalin K, Yarali H. In vitro fertilization for endometriosis-associated infertility. Women's health. 2015;11(5):633-641.
- Ордиянц И.М., Базиева Т.А., Джабраилова Б.А. Маркеры для оценки рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами. Quid Est Veritas? 2025;3:43-49.
- Zhang P, Wang G. Progesterone Resistance in Endometriosis: Current Evidence and Putative Mechanisms. Int J Mol Sci. 2023;24(8):6992. <https://doi.org/10.3390/ijms24086992>.
- Hon JX, Wahab NA, Karim AKA, Mokhtar NM, Mokhtar MH. MicroRNAs in Endometriosis: Insights into Inflammation and Progesterone Resistance. Int J Mol Sci. 2023;24(19):15001. <https://doi.org/10.3390/ijms241915001>.
- Ruiz-Blázquez P, Fernández-Fernández M, Pistorio V, Martínez-Sánchez C, Costanzo M, Irurzubieta P, Zhuravleva E, Cacho-Pujol J, Ariño S, Del Castillo-Cruz A, Núñez S, Andersen JB, Ruoppolo M, Crespo J, García-Ruiz C, Pavone LM, Reinheckel T, Sancho-Bru P, Coll M, Fernández-Checa JC, Moles A. Cathepsin D is essential for the degradomic shift of macrophages required to resolve liver fibrosis. Mol Metab. 2024;87:101989. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2024.101989>.
- Alizedeh M, Mahjoub S, Esmaelzadeh S, Hajian K, Basirat Z, Ghasemi M. Evaluation of oxidative stress in

- endometriosis: a case-control study. *Caspian J Med.* 2015;6(1):25-29.
13. Schaer DJ, Boretti FS, Schoedon G, Schaffner A. Induction of the CD163-dependent haemoglobin uptake by macrophages as a novel anti-inflammatory action of glucocorticoids. *Br J Haematol.* 2002;119(1):239-43.
 14. Gunzer S, Kraus A, Buchroth I, Grüneberg M, Westermann C, Biskup S, Reunert J, Grünwald I, Marquardt T. Hypertransaminasemia and liver fibrosis associated with haptoglobin retention and anhaptoglobinemia in a paediatric patient. *Liver Int.* 2021;41(10): 2427-2432. <https://doi.org/10.1111/liv.15029>.
 15. Giri H, Biswas I, Rezaie AR. Activated protein C inhibits mesothelial-to-mesenchymal transition in experimental peritoneal fibrosis. *J Thromb Haemost.* 2023;21(1):133-144. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2022.10.012>.
 16. Gilabert-Estelés J, Ramón LA, España F, Gilabert J, Vila V, Réganon E, Castelló R, Chirivella M, Estellés A. Expression of angiogenic factors in endometriosis: relationship to fibrinolytic and metalloproteinase systems. *Hum Reprod.* 2007;22(8):2120-7. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem149>.
 17. Schuliga M, Grainge C, Westall G, Knight D. The fibrinolytic actions of the coagulant and plasminogen activation systems in pulmonary fibrosis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2018;97:108-117. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2018.02.016>.
 18. Герасимов А.М., Борзова Н.Ю., Керимкулова Н.В., Павлов А.В. Катепсин D – его физиологическая роль и использование в медицине (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2009;3:3-4.
 19. Gilabert-Estelles J, Ramón LA, España F, Gilabert J, Castello R, Estelles A. Expression of the fibrinolytic components in endometriosis. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2006;35(1-2):136-40. <https://doi.org/10.1159/000093556>.
 20. Perchick GB, Jabbour HN. Cyclooxygenase-2 overexpression inhibits cathepsin D-mediated cleavage of plasminogen to the potent antiangiogenic factor angiostatin. *Endocrinology.* 2003;144(12):5322-8. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0986>.