



УДК: 618.145. - 007

Н.В. Ермолова, Н.А. Друккер, Л.В. Колесникова, А.В. Бусарова, А.В. Ширинг

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА И ЕГО РЕЦИДИВОВ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

*Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии.
344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43. E-mail: nikola4678@mail.ru*

Цель: выявление особенностей ангиогенеза с позиций аутопаракринной клеточной регуляции и механизмов формирования НГЭ.

Материалы и методы: 352 пациентки были разделены на три группы: I группа – 148 пациенток с I-II стадией НГЭ по классификации г-AFS, II группа – 184 больных с III-IV стадией, из них 24 с рецидивом. III (контрольная) группа – 20 пациенток без эндометриоза. Использованы следующие методы: клинические, клинико-лабораторные, генетические, морфологические, биохимические.

Результаты: на системном уровне, в результате высокой продукции ЭФР, оФРФ, ИФР-1, рецептора СЭФР и низкой – лептина выявлено нарушение ауто-, пара- и интракринной клеточной регуляции ангиогенеза. На местном уровне отмечается резкое снижение апоптоза, обусловленное ИЛ-8, NO, ФСГ и одновременным усилением интерлейкином-8 активности ангиогенеза в эндометриоидных гетеротопиях, а также вазодилатация капилляров с участием оксида азота (NO). Для рецидива НГЭ характерно повышение СЭФР, на местном уровне (ПЖ) - высокое содержание СЭФР-A-R (в 8 раз выше контроля), NO и NO-синтазы.

Заключение: в различных стадиях формирования НГЭ происходит переключение нарушения регуляторного контроля клеточного метаболизма с одних факторов роста на другие.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, ангиогенез, апоптоз, пролиферация, регуляция.

N. V. Ermolova, N. A. Drukker, L. V. Kolesnikova, A. V. Busarova, A. V. Shiring

PATHOGENETIC MECHANISMS OF FORMATION OF EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS AND ITS RELAPSES IN PATIENTS OF REPRODUCTIVE AGE

*Rostov Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43 Mechnikova st., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: nikola4678@mail.ru*

Purpose: To reveal peculiarities of angiogenesis from the point of autoparacrine cellular regulation and to amplify the mechanisms of formation of external genital endometriosis.

Materials and Methods: 352 patients were divided to 3 clinical groups: I - 148 patients with I-II stages of EHE, II group - 184 patients with III-IV stage, 24 ones among them were with relapse. The III control group was presented by 20 patients without endometriosis. We used clinical methods, clinicolaboratory methods, genetic, morphological, biochemical.

Results: On the systemic level the disorders of auto-para- and intracrine cellular regulation of angiogenesis with high production of EGF, bFGF, IGF-1, VEGF, soluble receptor of EGF and sFlt and low production of leptin. On the local level we found severe decrease of apoptosis, which was devoted to IL-8, NO, FSH and the simultaneous reinforcement by IL-8 of angiogenesis activity in endometrioid heterotopies and also the capillary vasodilatation with participation of NO. The increase of VEGF production on systemic level and high content of soluble receptor of VEGF, NO and NO-synthase on the local level (the peritoneal fluid) are typical for relapsing of EGE.

Summary: The switching of disorder of regulatory control of the cellular metabolism from one growth factors to another is happened in different stages of external genital endometriosis formation.

Keywords: external genital endometriosis, angiogenesis, apoptosis, proliferation, regulation.



Введение

Проблема эндометриоза, в том числе и наружного генитального эндометриоза (НГЭ), в настоящее время не только не утратила своей актуальности, но, напротив, остается предметом постоянных научных изысканий. Эндометриоз является одним из самых многоликих и загадочных заболеваний, которое встречается у 7–50% всех женщин и нередко сопровождается выраженным болевым синдромом, является одной из частых причин бесплодия [1].

Он занимает третье место в структуре гинекологической заболеваемости после воспалительных процессов органов малого таза и миомы матки.

Это гормонозависимое заболевание, развивающееся на фоне нарушения иммунного гомеостаза, сущность которого заключается в доброкачественном разрастании за пределами полости матки ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию [2]. Эндометриоз является прогрессирующим, рецидивирующим заболеванием.

В последние годы основное внимание учёными уделяется НГЭ в связи с широким внедрением лапароскопии в гинекологическую практику. Считается, что без лапароскопа практически невозможно достоверно диагностировать эндометриоз, что обуславливает ситуацию, при которой в настоящий момент мы не можем назвать даже приближительную распространенность этого заболевания.

Несмотря на многочисленные исследования, этиология и патогенез эндометриоза продолжают оставаться предметом споров и научных дискуссий.

В Международной Классификации Болезней 10-го пересмотра представлена рубрика N 80 – эндометриоз, имеющая подрубрики – N 80.1 – эндометриоз яичников, N 80.2 – эндометриоз маточных труб, N 80.3 – эндометриоз тазовой брюшины, что относится в наружному генитальному эндометриозу. Из исследования были исключены пациентки с миомой матки и аденомиозом.

Известная на данный момент полиэтиологичность НГЭ, представленная различными концепциями, не в состоянии объяснить ключевой момент развития заболевания – имплантацию и превращение клетки эндометрия в эндометриоидный очаг [2,3].

Цель исследования – выявление особенностей ангиогенеза с позиций аутопаракринной клеточной регуляции и уточнение механизмов формирования наружного генитального эндометриоза и его рецидивов у пациенток репродуктивного возраста.

Материалы и методы

Для изучения патогенетических механизмов развития и совершенствования методов диагностики у больных с наружным генитальным эндометриозом проведен ретроспективный анализ историй болезни 245 пациенток, которым было проведено обследование и лечение в Центре Репродукции Человека и ЭКО в период с 2000 по 2006 гг.

Проспективный анализ клинических проявлений заболевания и лабораторных исследований проведен у 107 пациенток, проходивших обследование и лечение в отделении гинекологии ФГУ РНИИАП с 2005 по 2008 гг. По основным клиническим параметрам – возрасту, жа-

лобам, особенностям репродуктивной системы, распространенности процесса – больные в проспективной и ретроспективной группах не различались. Все пациентки имели нормальную массу тела.

Общий объем выборки составил 352 пациентки.

В ходе проводимого исследования все больные были разделены на три клинические группы: I группу составили 148 (119 ретроспективной и 29 проспективной групп) пациенток с I-II стадией наружного генитального эндометриоза по классификации r-AFS (1985), II группу – 184 (114 ретроспективной и 46 проспективной групп) больных с III - IV стадией заболевания (160 пациенток с III-IV стадией и 24 с рецидивом). III контрольную группу составили 20 пациенток без эндометриоза, проводивших обследование по поводу бесплодия. У 24 (12 больных ретроспективной и 12 проспективной групп) пациенток с рецидивом НГЭ была обнаружена III-IV стадия НГЭ.

Для реализации поставленных задач использовались следующие методы исследования: клинические (анамнез, осмотр), клинико-лабораторные (УЗИ, эндоскопические (лапароскопия, гистероскопия, кольпоскопия), генетические, гистологическое исследование удаленных во время лапароскопии биоптатов, биохимические – иммуноферментный метод для определения факторов роста, интерлейкинов, молекул межклеточного взаимодействия, гормонов; определение вазоактивных веществ), статистическая обработка данных.

Результаты и обсуждение

При проведении исследования на первом этапе был осуществлен анализ изученных показателей при НГЭ относительно данных пациенток без эндометриоза.

Верификацию эндометриоза проводили по степени распространения процесса и морфофункциональным характеристикам гетеротопических очагов. Морфологический диагноз основывался на микроскопическом выявлении эктопического эндометриоидного эпителия в сочетании с элементами эндометриоидной стромы. В гетеротопических очагах выявлено наличие двух направлений их существования – прогрессия и регрессия.

Для очагов прогрессирующего НГЭ наиболее частыми и типичными были пролиферация эпителия желез различной степени выраженности, секреторные изменения, децидуализация цитогенной стромы. Очаги регрессирующего НГЭ без признаков функциональной активности характеризовались наличием кистозной трансформации желез, атрофией эпителия, фибропластической перестройкой, гемосидерозом и ангиоматозом цитогенной стромы. При рецидивах, после проведения гормональной терапии или во время её, эпителий во многих участках характеризовался дистрофическими изменениями, склерозированием крупных артерий. При этом имели место старые кровоизлияния, а также участки, в которых эпителий отсутствовал, наблюдалось замещение цитогенной стромы волокнистой соединительной тканью. В некоторых участках регрессии эндометриоидная ткань была замещена фиброзной, нередко с формированием гиалина. Воспалительные изменения в эндометриоидных гетеротопиях более выражены при I-II стадии НГЭ, тогда как склероз и гиалиноз ткани как исходы этого процесса преобладали у



больных при III-IV стадии заболевания. Наиболее выраженные морфологические изменения были обнаружены нами при III-IV стадии процесса.

Особенностями гинекологического анамнеза явилось обнаружение у 59,3% больных воспалительных заболеваний половых органов, а ИППП – у 80% пациенток. Репродуктивная функция характеризовалась высоким уровнем бесплодия – основного симптома эндометриоза, достигающего при сроке заболевания свыше 5 лет почти 55%. При этом первичное бесплодие имело место у 52% больных, причём у пациенток с I-II стадией НГЭ в 55,4% случаев, тогда как в группе с III-IV стадией – в 49,5%. Вторичное бесплодие было обнаружено у 25% пациенток с НГЭ.

Обобщенные результаты проведённого нами исследования, касающиеся изменений регуляторов внутри- и межклеточного метаболизма при НГЭ, позволяют выра-

зить собственную позицию на патогенез данного заболевания. Уместно заметить, что выработка ангиогенных факторов роста контролируется, по мнению ряда авторов, преимущественно гормонами. Однако многие исследователи не смогли доказать участие стероидных гормонов в неангиогенезе [3,4]. При этом также установлено, что ни один из факторов роста в отдельности не способен изолированно контролировать патологическую пролиферацию при эндометриозе [3,5]. Это позволило рассматривать эндометриоз как доброкачественный неопластический процесс, обусловленный нарушением аутопаракринной регуляции клеточного метаболизма на системном уровне.

В таблицах 1 и 2 представляются те из изученных показателей, которые имели достоверные различия.

Таблица 1

Показатели регуляторов клеточного метаболизма у пациенток с НГЭ (сыворотка крови)

Показатель	Стадии НГЭ	Контроль	P
НГЭ			
ЭФР (пг/мл)	372,80 [263,80-432,70]	297,10 [148,80 – 381,10]	0,018857
оФРФ (пг/мл)	35,35 [29,70 – 40,80]	19,10 [16,90- 22,80]	0,000112
ИФР-1 (нг/мл)	184,75 [150,80-210,50]	135,60 [30,50 – 186,80]	0,027277
СЭФР-А-Р (нг/мл)	6,24 [4,48 – 10,00]	3,70 [1,96 – 5,80]	0,003413
Лептин (нг/мл)	11,45 [9,80 – 13,20]	18,80 [9,80 – 43,80]	0,045549
Рецидив НГЭ			
ЭФР (пг/мл)	480,00 [386,20 – 538,60]	297,10 [148,80 – 381,10]	0,01852
оФРФ (пг/мл)	32,80 [22,90 – 36,80]	19,10 [16,90- 22,80]	0,001005
ИФР-1 (нг/мл)	204,65 [186,70 – 245,80]	135,60 [30,50 – 186,80]	0,020909
СЭФР-А (пг/мл)	853,40 [209,80-1109,80]	176,60 [150,80 – 262,00]	0,007789
ЭФР-Р (фмоль/мл)	0,251 [0,148 – 0,99]	0,55 [0,523 – 0,59]	0,020889
ИЛ-6 (пг/мл)	5,68 [3,70 – 6,00]	7,26 [5,56 – 74,60]	0,046999

Примечание: результаты представлены как медиана и межквартильный интервал.
p<0,05 – достоверность различий по сравнению с контрольной группой.



На системном уровне выявлены нарушения ауто-пара- и интракринной клеточной регуляции ангиогенеза, происходящие в результате высокой продукции ЭФР, оФРФ, ИФР-1, рецептора СЭФР и низкой – лептина.

Характер изменения последнего снижает его ингибирующее влияние на действие ИФР-1. Высокий уровень данного фактора роста подавляет активируемый ФСГ синтез эстрадиола, нарушение продукции которого усиливается также в результате снижения исходного субстрата – тестостерона, хотя экспрессия гена ароматазы сохранена. Однако необходимая активация данного фермента с участием лептина (низкое содержание), по-видимому, модифицирована. Следовательно, классический путь синтеза эстрадиола нарушен и наблюдается также снижение другого (альтернативного), менее эффективного пути с участием ауто-паракринального регулятора ИФР-1.

Установлено, что лептин оказывает влияние на секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) [6]. При снижении его уровня, наряду с нарушением выделения ГнРГ, наблюдается резкое ослабление фолликулогенеза, ранняя атрезия фолликулов вследствие активации апоптотических процессов [7,8].

Природа сигнала, осуществляющего взаимосвязь между состоянием метаболизма и репродуктивной функцией организма, является одной из научных загадок гинекологической эндокринологии. В настоящее время считают, что, возможно, на основании контроля лептином секреции ГнРГ базируется механизм его действия как связующего звена между этими системами [6].

В условиях НГЭ ангиогенное действие ИФР-1 усиливается высоким уровнем ЭФР, в отсутствие которого он не может активировать пролиферацию.

Следует отметить, что в сыворотке крови пациенток с НГЭ (таблица 1) столь выраженная степень изменений ангиогенных факторов роста, среди которых отмечен рост показателей комплекса оФРФ, ЭФР и ИФР-1 является, очевидно, следствием патологических процессов в организме женщины, активизирующих и запускающих синтез этих полипептидов [3,9]. Наиболее высокие концентрации в сыворотке крови пациенток были характерны для ЭФР и оФРФ, что позволяет предложить соотношение (10 и более) этих показателей в качестве неинвазивного маркера в диагностике НГЭ.

Несомненный интерес представляют высокие показатели растворимого рецептора СЭФР-А-Р при НГЭ, способного связывать и нейтрализовать СЭФР [10], что наблюдается при НГЭ, обуславливает в определенной мере подавление неоангиогенеза и, как следствие, гетеротопий [7]. Растворимый рецептор СЭФР-А относят к антиангиогенным соединениям белковой природы [9, 3], в связи с чем высокое содержание данного рецептора при НГЭ на системном уровне можно, в какой-то степени, отнести и к компенсаторным реакциям, развивающимся в организме женщины.

Анализ результатов нашего исследования позволяет объяснить ключевой момент развития заболевания (НГЭ) – имплантацию и превращение клеток эндометрия в эндометриоидный очаг. Высокий уровень ИЛ-8 в перитонеальной жидкости усиливает адгезию эндометриоидных клеток и имплантацию их на крестцово-маточных связках, брюшине прямокишечно-маточного углубления

и задних листках широких связок матки. Указанные процессы происходят на фоне активного неоангиогенеза, который интенсифицируется также ИЛ-8, являющимся главным эндогенным аутокринным фактором роста эндометриоидных гетеротопий. Для данного цитокина характерна ещё и антиапоптотическая функция, как и для молекулы NO, высокий уровень которой обнаружен в ПЖ. Наряду с ингибиторным действием ИЛ-8 и NO в отношении апоптоза в эндометриоидных гетеротопиях, при НГЭ существенная роль как ингибитора апоптоза принадлежит повышенной продукции ФСГ. Снижение в ПЖ уровня тестостерона, предшественника эстрадиола, свидетельствует об отсутствии прямого влияния эстрогенов на клеточные элементы эндометриоидных гетеротопий, опосредовано оно активацией цитокинами, в частности, ИЛ-8. Данное утверждение логично, так как в этих гетеротопиях значительно снижено, по данным Л.В. Адамян (2005) и И.С.Сидоровой (2007), содержание эстрогенов, протестерон – и андрогенсвязывающих рецепторов.

Увеличение в ПЖ (таблица 2) растворимого СЭФР-А-Р, который способен связывать и нейтрализовать СЭФР, подавляя рост новых сосудов, и как следствие, – гетеротопий [7], можно отнести к благоприятным факторам.

Необходимая для развития эндометриоза пролиферация сосудов внутри и вокруг очагов достигается наличием гипоксии. Механизм возникновения её обусловлен высоким уровнем оксида азота (NO), приводящим к образованию пероксинитрита (ONOO-), снижающего кислородный баланс. Оксид азота является важным регуляторным фактором неоангиогенеза, стимулирующим экспрессию ангиогенных цитокинов, в данном случае ИЛ-8, ускоряя рост сосудов – с одной стороны. С другой – высокое содержание оксида азота (NO), являющегося также мощным антиапоптотическим соединением эндотелиальных клеток [8,3], поддерживает формирование сосудов.

Таким образом, при НГЭ на местном уровне наблюдается резкое снижение апоптоза, обусловленное ИЛ-8, NO, ФСГ и одновременным усилением интерлейкином-8 активности ангиогенеза в эндометриоидных гетеротопиях, а также вазодилатация капилляров с участием оксида азота (NO).

Усиление процесса неоангиогенеза наблюдалось особенно в эндометриоидных кистах яичников. И главное: установленное нами при НГЭ резкое снижение апоптоза в гетеротопиях, обусловленное высокой продукцией антиапоптотических молекул ИЛ-8, NO и ФСГ, и усиление ангиогенеза, согласуется с гистологическими результатами. Развитие морфологических изменений при НГЭ происходит за счет сниженного апоптоза и возрастания массы соединительнотканного компонента – фибробластов и внеклеточного матрикса, а также за счет сохранения функциональной активности эпителиальных и стромальных компонентов даже в регрессирующих очагах, трансформированных в кисты.

Степень и характер выявленного сочетанного воздействия модификации факторов роста при НГЭ, заключающееся в нарушении ауто-, интра- и паракринной клеточной регуляции ангиогенеза, зависит также от стадии заболевания, что подтверждается результатами нашего исследования.



Показатели регуляторов клеточного метаболизма у пациенток с НГЭ (перитонеальная жидкость)

Показатель	Стадии НГЭ	Контроль	P
НГЭ			
ФСГ (мМЕ/мл)	4,4 [3,1 – 5,6]	3,0 [1,8 – 4,4]	0,019615
Тестостерон (нмоль/л)	2,65 [1,69 – 3,95]	4,80 [2,5 – 7,22]	0,030166
ИЛ-8 (пг/мл)	16,8 [11,8 – 55,7]	8,3 [4,5 – 18,8]	0,04064
СЭФР-А-R (нг/мл)	9,22 [0,508 – 12,8]	1,15 [0,42 – 4,54]	0,000406
sFASL (нг/мл)	0,196 [0,128 – 0,32]	0,162 [0,087 – 0,214]	0,041136
NOx (мкмоль/л)	38,8 [28,6 – 49,6]	24,0 [18 – 27,5]	0,059264
Рецидив НГЭ			
NOx (мкмоль/л)	42,40 [28,50 – 44,50]	24 [18 – 27,5]	0,011992
NOS (мкмоль/л)	49,60 [33,00 – 60,40]	28,6 [26,4 – 36,7]	0,030850
СЭФР-А-R (нг/мл)	9,34 [1,327 – 11,4]	1,15 [0,42 – 4,54]	0,017065
Активин (пг/мл)	1,585 [1,120 – 2,73]	0,89 [0,55 – 1,69]	0,017031
ЛГ (мМЕ/мл)	1,45 [0,14 – 1,9]	1,78 [1,48 – 3]	0,034916

Примечание: результаты представлены как медиана и межквартильный интервал.
 $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контрольной группой.

К биохимическим особенностям рецидивирования НГЭ следует отнести не наблюдаемое ни в одной из описанных стадий заболевания увеличение на системном уровне продукции СЭФР. Последнее свидетельствует об усилении дисбаланса ангиогенных и антиангиогенных факторов, приводящих к возобновлению заболевания.

У всех пациенток, находящихся под наблюдением, выявлен одновременный рост продукции трех ангиогенных факторов ЭФР, оФРФ, ИФР-1, в то время как для рецептора ЭФР-R было характерно снижение его содержания. Поскольку ЭФР является стимулятором экспрессии гена СЭФР-А, его высокий уровень, несомненно, усиливает интенсивность продукции СЭФР-А [9], который усиливает пролиферацию эндотелиальных клеток, приводя к чрезмерному росту сосудов. На фоне высокой экспрессии ангиогенных факторов роста обнаружено снижение ИЛ-6, который рассматривается как про- и противовоспалительный цитокин, а также активатор гипоталамо-гипофизарной системы.

На местном уровне (ПЖ) выявленные изменения характеризовались высоким содержанием растворимого рецептора СЭФР-А-R (в 8 раз выше контроля), значительной продукцией NO и активностью NO-синтазы.

Другим наиболее значимым фактом, обнаруженным нами в перитонеальной жидкости, является повышение уровня активина, одной из функций которого при высоких концентрациях является индукция гибели клеток по механизму апоптоза.

Обращает на себя внимание факт наличия в анамнезе большого количества перенесенных оперативных вмешательств у пациенток с эндометриозом, особенно в группе с рецидивом. При этом особенно тяжелые поражения имеют место при оперированных яичниках. Важным представляется разумный и взвешенный подход при оперативном лечении патологии яичников с целью сохранения овариального резерва.

Резюмируя полученные нами результаты можно заключить, что отклонения в физиологических соотношениях изученных биоактивных компонентов, а также гипофизарных и половых стероидов при НГЭ подтверждают факт нарушений в продукции регуляторов клеточного роста и дифференцировки как на системном, так и локальном уровнях. При различных стадиях НГЭ установлены особенности модификации продукции факторов роста, относящиеся к специфическим реакциям, позволяющим использовать выявленные значимые изменения биоактивных соединений в диагностике соответствующей стадии НГЭ неинвазивным методом.

На основании результатов исследования факторов роста и эндотелиальных компонентов можно заключить, что при различных стадиях формирования НГЭ происходит переключение нарушения регуляторного контроля клеточного метаболизма с одних факторов роста на другие.

Выявленные особенности в продукции ангиогенных факторов роста на системном уровне позволяют исполь-



зывать их количественные характеристики в качестве неинвазивного метода диагностики наличия НГЭ и его стадий при:

- соотношение ЭФР/оФРФ в сыворотке крови 10 или более осуществляют биохимическую верификацию НГЭ;
- увеличение в сыворотке крови содержания оФРФ в 2,5 раза относительно нормы диагностируют I-II стадию НГЭ;
- увеличение в сыворотке крови содержания ЭФР в 2 раза диагностируют III-IV стадию НГЭ.
- пятикратное повышение содержания СЭФР-А в сыворотке крови пациентки позволяет диагностировать рецидивирующую стадию НГЭ.

Выводы

1. Клинические особенности у пациенток с НГЭ свидетельствуют, что тяжесть клинического течения НГЭ зависит от раннего наступления менархе, ранее перенесенных оперативных вмешательств, в большей степени проведенных на придатках матки, ранее перенесенных ИППП и ВЗОМТ, экстрагенитальной патологии и не зависит от возраста пациенток, длительности менструаций, продолжительности менструального цикла. Альгодисменорея имеет место у 50% пациенток с НГЭ, причем чаще (85,1%) с I-II стадией НГЭ. У больных с НГЭ преобладает первичное бесплодие (53%).
2. Тяжесть клинического течения НГЭ при III-IV стадиях патологического процесса коррелирует с распространенностью эндометриоза в малом тазу: наблюдается сочетание 2-3 симптомов, причем формирование эндометриоидных кист яичников усугубляет тяжесть клинических проявлений; рецидивирование, а также III-IV стадия развития НГЭ сочетаются с количеством и объемом ранее перенесенных оперативных вмешательств.
3. На системном уровне при наличии НГЭ характерной чертой факторов роста является высокий уровень ЭФР, оФРФ, ИФР-1, обладающих выраженной митогенной, пролиферативной и ангиогенной активностью, и низкий – лептина. Повышение продукции ИФР-1 и, напротив, падение лептина, контролирующих альтернативные пути синтеза эстрогенов, изменяют соотношение тестостерона и 17 β -эстрадиола, прогестерона и 17 β -эстрадиола при нормальной экспрессии CYP19. Нулевой аллель гена GSTT1 и аллель PLA2 гена GP3a не предрасполагают к развитию эндометриоза, но могут обуславливать более тяжелое течение заболевания.
4. На местном уровне изменения регуляторных соединений пролиферации относительно здоровых пациенток характеризуется увеличением содержания в перитонеальной жидкости ангиогенного и антиапоптотического фактора – ИЛ-8, повышением уровня антиапоптотических веществ – NO, FCG, апоптотического sFASL и антиангиогенного растворимого СЭФР-А-R. Соотношение апоптотических и антиапоптотических, ангиогенных и антиангиогенных факторов увеличивается, обеспечивая адгезию эндометриоидных клеток на органе брюшной полости и рост гетеротопий.
5. Развитие рецидивирующей стадии НГЭ определяется на системном уровне не только высокой продукцией наблюдаемой при I-II, III-IV стадиях ангиогенных факторов ЭФР, оФРФ, ИФР-1, снижением ЭФР-R и ИЛ-6, но и особенно значительным ростом СЭФР-А, не отмеченным ни при одной из изученных стадий НГЭ. Высокий уровень продукции СЭФР-А, низкой экспрессии ЭФР-R и ИЛ-6 сохраняются также относительно НГЭ без рецидива. В перитонеальной жидкости (местный уровень) относительно данных здоровых женщин увеличение генерации оксида азота с участием NO-синтазы, обуславливающее локальную гипоксию, способствует инициации развития новых гетеротопий. По сравнению с результатами при НГЭ без рецидива заболевания в данной стадии НГЭ принимает участие широкий спектр биоактивных компонентов и служит специфическим механизмом для формирования рецидива НГЭ.
6. Фактором, усиливающим неоангиогенез внутри и вокруг очагов эндометриоза, является гипоксия, развивающаяся вследствие высокого уровня в перитонеальной жидкости NO, обуславливающего рост пероксинитрита, нарушающего кислородный баланс.
7. В процессе развития НГЭ наблюдается изменение контроля функции гипоталамо-гипофизарной системы, обусловленное низким уровнем лептина и ИЛ-6 с последующим падением секреции ГнРГ, приводящего к ослаблению фолликулогенеза и ранней атрезии фолликулов, обуславливая бесплодие при НГЭ.
8. Содержание факторов роста, интерлейкинов и вазоактивных соединений – сложной системы регуляторов клеточного роста и дифференцировки – в сыворотке крови отражает характер регуляторных нарушений при наличии НГЭ, а также при различных стадиях его развития и может быть использовано в качестве неинвазивных тестов их диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелёв и соавт. Эндометриоидная болезнь. - Ст-Петербург: Н-Л 2002. - 452 с.
2. Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева. Эндометриозы. - М.: Медицина. 2006. - 416 с.
3. В.А. Бурлев, Е.Д. Дубинская, А.А. Торгоян. Хирургическое лечение больных с перитонеальной формой эндометриоза и бесплодием// Проблемы репродукции. - Спецвыпуск. - 2008. - С.85.
4. Calhaz-Jorge S., A.P. Costa, M.S. Santos, M.L. Palma-Carlos. Soluble intercellular adhesion on molecule 1 in the peritoneal fluid of patient with endometriosis correlates with the extension of peritoneal implants //Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2003; Feb. - Vol.106. Issue 2. - P.170 – 175.
5. D.Dikon, Hang He., J.K.Hasman. Immunohistochemical localization of growth factors and their receptors in uterine leiomyomas and matched myometrium. Environ Health Perspect. Oct: 108: Suppl 5: 2000; 795 – 802.
6. Moen M.H., T. Stokstad. A longterm follow-up study of women with asymptomatic endometriosis diagnosed incidentally at sterilization //Fertil and Steril. - Vol.78. № 4. - P. 773 -776.
7. R.Kerbel, J.Folkman. Clinical translation of angiogenesis inhibitors //Nat Rev Cancer. - 2002. - V.2. - P. 727 – 739.
8. Ota H., S.Igarashi, J.Hatazawa et al. Immunohistochemical assessment of superoxide dismutase expression in the endometrium in endometriosis and adenomiosis //Fertil. Steril. - 1999. - V.72. - P.129 – 34.
9. E.M. Paleolog. Angiogenesis in rheumatoid arthritis //Arthr. Res. - 2002/ - V.4 (Suppl 3). - P.81 -90.
10. Vignali M., Infatino M., Matrone R. et al. Endometriosis novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives //Fertil Steril. - 2002, Oct. - Vol.78, Issue 4. - P.665 -679.

ПОСТУПИЛА: 25.11.2010