

ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания	7
Список сокращений и условных обозначений	9
Глава 1. Патогенез. Дубровина С.О., Берлим Ю.Д.	11
Список литературы	21
Глава 2. Генетические аспекты эндометриоза. Дубровина С.О., Киревнина Л.В., Берлим Ю.Д.	29
Семейное накопление заболеваний и исследования на близнецах ...	29
Исследования/анализ сцепления между генными локусами.	32
Исследования генетических корреляций	33
Локусы, связанные с клеточным циклом, пролиферацией клеток и их апоптозом	34
Локусы развития опухоли и ее подавления	37
Гены деинтоксикации	37
Гены, ответственные за воспаления и аутоиммунные нарушения	42
Гены, связанные с ангиогенезом.	47
Гормональная функция.	50
Исследования, относящиеся к направлению полногеномного поиска корреляций	53
Выводы и перспективы на будущее	56
Список литературы	57
Глава 3. Иммунопатогенетические механизмы формирования наружного генитального эндометриоза. Дубровина С.О., Левкович М.А.	71
Список литературы	86
Глава 4. Особенности формирования спаечного процесса и трубно- перитонеальный фактор бесплодия при наружном генитальном эндометриозе. Дубровина С.О., Вовкочина М.А.	93
Список литературы	105
Глава 5. Эндометриоз яичников. Беженарь В.Ф., Кузьмина Н.С., Калугина А.С.	111
Понятие овариального резерва	114
Современные методы диагностики эндометриоза яичников. Особенности лечения эндометриоза яичников при бесплодии и сниженном овариальном резерве	118
Список литературы	128
Глава 6. Хроническая тазовая боль при эндометриозе. Беженарь В.Ф., Круглов С.Ю.	137
Состояние проблемы	138
Эндометриоз и хроническая тазовая боль: строгая связь	139

Патогенетические механизмы эндометриоз-ассоциированной хронической тазовой боли	142
Клинические проявления хронической тазовой боли.	145
Диагностика.	146
Лечение эндометриоз-ассоциированной боли.	149
Хирургическое лечение эндометриоза и эндометриоз-ассоциированной тазовой боли.	151
Альтернативные методы лечения	157
Заключение	157
Список литературы	157
Глава 7. Эндометриоз у подростков. Артымук Н.В.	168
Факторы риска и особенности патогенеза эндометриоза у подростков.	168
Клиническая картина	170
Диагностика.	172
Принципы лечения эндометриоза у подростков.	172
Рецидивы эндометриоза у подростков.	174
Список литературы	175
Глава 8. Эндометриоз и постменопауза. Беженарь В.Ф., Кузьмина Н.С.	178
Заклучение	184
Список литературы	184
Глава 9. Эндометриоз-ассоциированное бесплодие. Патогенетические аспекты, тактика ведения. Артымук Н.В.	189
Патогенез бесплодия при эндометриозе	191
Тактика при подозрении на эндометриоз-ассоциированное бесплодие	194
Подходы к лечению эндометриоз-ассоциированного бесплодия.	195
Медикаментозное лечение эндометриоз-ассоциированного бесплодия	196
Хирургическое лечение эндометриоз-ассоциированного бесплодия	196
Комбинированный подход в лечении эндометриоз-ассоциированного бесплодия	202
Эндометриомы и бесплодие	204
Глубокий эндометриоз и бесплодие.	206
Что делать при рецидиве эндометриоза?	207
Список литературы	209
Глава 10. Бесплодие при эндометриозе. Патогенетические аспекты. Pros & cons хирургического подхода к проблеме и вспомогательные репродуктивные технологии. Беженарь В.Ф., Кузьмина Н.С., Калугина А.С.	215

Роль воспалительного процесса в возникновении бесплодия при эндометриозе	217
Выбор метода лечения	222
Роль медикаментозной терапии при бесплодии, связанном с эндометриозом	228
Заключение	229
Список литературы	231
Глава 11. Ультразвуковая диагностика эндометриоза и аденомиоза.	
<i>Дубровина С.О., Гимбут В.С.</i>	238
Эндометриоз	238
Аденомиоз	241
Глубокоинфильтративный эндометриоз.	244
Список литературы	248
Глава 12. Лечение боли, связанной с эндометриозом. Дубровина С.О., Берлим Ю.Д.	250
Список литературы	259
Глава 13. Хирургическое лечение эндометриоза. Беженарь В.Ф., Кузьмина Н.С., Круглов С.Ю.	264
История развития хирургической диагностики	264
Хирургическое лечение эндометриоза.	265
Консервативная хирургия	265
Роль хирургического подхода в диагностике эндометриоза	266
Хирургическое лечение эндометриоза.	267
Предоперационное обследование.	270
Лапароскопическая визуализация эндометриоза	271
Эндометриоз яичников.	272
Преимущества хирургического лечения эндометриом	272
Аргументы против хирургического лечения эндометриом.	273
Современные хирургические методики удаления эндометриом яичников.	278
Цистовариоэктомия	278
Абляционная методика	279
Комбинированная техника	279
Выбор методики удаления эндометриом яичника	279
Эндометриоз мочеточников.	281
Эндометриоз мочевого пузыря	281
Ректовагинальный эндометриоз.	282
Методы диагностики	283
Лечение колоректального эндометриоза.	284
Хирургическое лечение	285
Методика «shaving».	285
Дисковидная резекция	287

Сегментарная резекция кишки	288
Нервосберегающая методика лапароскопического хирургического лечения распространенных форм инфильтративного эндометриоза	290
Лапароскопия и лапаротомия при хирургическом лечении эндометриоза	294
Роль робот-ассистированной хирургии в лечении эндометриоза	295
Заключение	295
Список литературы	296
Глава 14. Эндометриоз и вспомогательные репродуктивные технологии.	
<i>Беженарь В.Ф., Калугина А.С., Кузьмина Н.С., Маколкин А.А.</i>	307
Влияние эндометриоза на результаты лечения методами вспомогательной репродуктивной технологии	308
Лечение до экстракорпорального оплодотворения.	309
Хирургическая подготовка.	310
Аденомиоз	314
Гормонотерапия наружного генитального эндометриоза перед экстракорпоральным оплодотворением	315
Проведение лечения методами экстракорпорального оплодотворения без предварительной терапии.	316
Особенности проведения контролируемой стимуляции суперовуляции при наружном генитальном эндометриозе	316
Влияние на количество и качество ооцитов.	317
Влияние на течение беременности.	319
Влияние вспомогательной репродуктивной технологии на рецидивирование эндометриоза	320
Влияние на кариотип эмбрионов при эндометриозе	321
Стратегия «freeze-all»	322
Сохранение фертильности при эндометриозе.	323
Выводы	324
Список литературы	325
Глава 15. Положительное влияние беременности на эндометриоз яичников — реальность или вымысел?. Дубровина С.О., Берлим Ю.Д.,	
<i>Гимбут В.С., Воронова О.В.</i>	334
Эндометриоз яичников во время беременности	334
Децидуализация в очагах эндометриоза при беременности.	336
Осложнения эндометриоидных кист во время беременности.	339
Собственное клиническое наблюдение	339
Заключение	343
Список литературы	343
Предметный указатель	347

ПАТОГЕНЕЗ

Дубровина С.О., Берлим Ю.Д.

Эндометриоз — это хроническое прогрессирующее рецидивирующее и гормонозависимое заболевание, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию [1–3]. Несмотря на значительное число исследований, посвященных данному заболеванию, многие вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения остаются нерешенными до сих пор.

Впервые эндометриоз был упомянут Карлом фон Рокитанским в 1860 г. [4]. На сегодняшний день эндометриоз, поражающий до 10% женщин репродуктивного возраста, пожалуй, одно из самых значимых заболеваний в гинекологии. Выявить истинную частоту встречаемости данной патологии крайне тяжело ввиду большого количества недиагностированных форм. Однако, согласно статистическим данным, им страдают до 50% пациенток с бесплодием [5], среди подростков с тазовыми болями его частота составляет также 50% [6].

На сегодняшний день существует множество теорий развития эндометриоза: имплантационная; теория целомической метаплазии; эмбриональная (или дизонтогенетическая); теория гормональных и иммунологических нарушений; теория генетической предрасположенности и множество других [7–12]. Но давний интерес ученых к этому заболеванию, обусловленный значимостью процесса, привел к пониманию только отдельных звеньев патогенеза [13, 14]. По мнению К. Khan, тазовая боль и бесплодие, характерные для эндометриоза, связаны с высокой тканевой активностью эндометриоза вследствие избыточного притока инфильтрации очагов макрофагами. Теория метаплазии, подразумевающая трансформацию мезотелиальных клеток, или индукционная теория, основанная на активации целомического эпителия в брюшной полости, могут дать обоснование эндометриозу, диагностируемому только при микроскопическом исследовании визуально неизмененной брюшины [15].

Первой гипотезой развития эндометриоза была предложенная J.A. Sampson теория ретроградной менструации о забросе эндометриоидных имплантов в брюшную полость во время менструального кровотечения через маточные трубы [16, 17]. Значительно позже, в 2013 г. I. Brosens и G. Venagiano для объяснения раннего развития эндометриоза предположили, что первоначально эндометриоидные импланты попадают в брюшную полость при раннем неонатальном кровотечении [18]. Сразу же возникает вопрос: если мы наблюдаем неонатальное кровотечение только у 5% новорожденных [19], риск развития эндометриоза должен быть ограничен только этой когортой? На самом деле колебания гормонального фона после родов вызывают неонатальное маточное кровотечение у всех новорожденных, которое визуальное определяется у 5% новорожденных девочек. Объяснением этому является анатомическое строение матки новорожденных: соотношение тела матки к шейке составляет 1/2, что обуславливает заброс менструальной крови в брюшную полость [20]. Поддерживает данную теорию факт выявления эндометриоза до менархе и тяжелых форм эндометриоза у подростков. Стволовые клетки-предшественники эндометрия выявлены в менструальной крови, что подтверждает предположения о возможности их распространении во время неонатального маточного кровотечения. В отсутствие эстрогенов до менархе, вероятнее всего, они поддерживаются «нишевыми» клетками, распространяемыми с менструальной кровью совместно со стволовыми клетками. Уже с периода телархе на фоне возрастающего уровня эстрогенов стволовые клетки эндометрия начинают пролиферировать, формируя эктопические очаги эндометриоза [21]. Два базисных классических исследования о разной степени циклических изменений эндометрия 169 новорожденных [19] и описания видимых и скрытых менструальных кровотечений новорожденных [22] подтверждают изложенную выше теорию [18].

Транслокационная теория включает различные концепции транспортной гипотезы происхождения эндометриоза вследствие переноса клеток эндометрия за пределы его физиологической локализации, включая лимфогенный, гематогенный или ятрогенный путь [23].

Согласно теории целомической метаплазии, развитие эндометриоза обусловлено перерождением мезотелия брюшины, плевры, эндотелия лимфатических сосудов и других тканей в эндометриоподобную ткань под действием гормональных и/или иммунологических факторов [8, 11].

Эмбриональная (дизонтогенетическая) теория предполагает, что источником эндометриоидного очага могут быть клетки, оставшиеся от мюллеровых каналов при нарушении эмбриогенеза [11].

Однако невозможно рассматривать эндометриоз без внимания к локальным факторам: формирование эндометриоидных гетеротопий, клиническая и прогноз течения заболевания определяются комплексом молекулярно-биологических процессов, составляющих основу пролиферации, апоптоза, инвазии и неоангиогенеза [24].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) — это группа схожих по структуре цинк-содержащих эндопептидаз, разрушающих базальные мембраны и внеклеточный матрикс при физиологических и патологических условиях [25]. ММП считаются ключевыми эффекторами тканевого ремоделирования. Это белки, экспрессия которых присутствует во всех тканях на различных этапах онтогенеза, регулируется и активируется в условиях интенсивной тканевой перестройки. Их выработка происходит на поверхности клеток и в межклеточном пространстве. Как полифункциональные белки ММП участвуют в ангиогенезе и апоптозе. ММП могут самостоятельно воздействовать на главные компоненты соединительнотканного матрикса, имеют огромное влияние на межклеточные взаимодействия, на различные пути передачи сигнала в клетке, способны продуцировать некоторые биологически активные молекулы. При патологических процессах происходит изменение экспрессии и активности ММП, регулирующих транскрипционную активность соответствующих генов, что чаще всего приводит к усилению воспалительной реакции и разрушению тканей [25]. ММП вовлечены в главные процессы патогенеза генитального эндометриоза. Данные ферменты разрушают белки соединительнотканного матрикса, потенцируют инвазию эндометриоидных гетеротопий в подлежащие ткани [26]. Доказана роль ММП в неоангиогенезе [27, 28], за счет чего обеспечиваются рост и автономность эндометриоидных очагов.

По мнению В.С. Баранова, активация онкогенов при одновременном подавлении активности генов онкосупрессоров (p53) и растворение межклеточного матрикса вследствие активации генов металлопротеиназ способствуют превращению мезенхимальных стволовых клеток в опухолевые [29]. Важная роль на начальных этапах возникновения и развития эндометриоидных клеток принадлежит также другим генам пролиферации и эмбрионального развития, генам клеточного матрикса, адгезии и миграции, генам гормонов и их рецепторам. Общий генетический вклад в развитие эндометриоза, согласно современным

данным, оценивается только в 52%, а 8–9 доказанных генов-кандидатов ассоциированы преимущественно с тяжелыми формами эндометриозной болезни [30].

Ни одна из приведенных выше теорий не объясняет комплекс событий в развитии эндометриоза — имплантацию эндометриальной клетки и ее превращение в эндометриозную гетеротопию. По всей видимости, на этот процесс влияют различные комбинации ряда условий. Безусловно, определенную роль играет гормональный дисбаланс, а именно гиперэстрогения, нарушения общего и местного иммунитета, генетическая предрасположенность, влияние неблагоприятной экологии, нарушения в системах ангиогенеза, протеолиза, воспаление, апоптоз [31–37].

Нейроэндокринные нарушения в системе «гипоталамус—гипофиз—яичники», приводящие к абсолютной или относительной гиперэстрогении, являются одной из ведущих причин возникновения эндометриоза. В современной науке общепризнано, что пролиферация клеток эндометрия происходит под воздействием в первую очередь эстрадиола. Связывание эстрогенов со специфическими рецепторами, воспринимающими передаваемую стероидом информацию, происходит внутри клетки-мишени. Данные рецепторы включают внутриклеточные механизмы биокоррекции. Эстрогены также стимулируют экспрессию факторов сосудистого роста в клетках эндометрия, участвуя, таким образом, в ангиогенезе [38–40].

Половые стероидные гормоны реализуют свои эффекты в тканях эндометрия за счет экспрессии эстрогеновых (ER) и прогестероновых рецепторов (PR). Выделяют два типа рецепторов: ядерные и мембранные [41].

Существует 2 типа ядерных рецепторов эстрогена — α - (ER α) и β -рецепторы (ER β). Рецептор ER α был клонирован в 1986 г., а ER β — в 1996 г. [42–44]. Эстрогеновые рецепторы действуют как факторы транскрипции, выполняя ведущую роль в процессе контроля роста, дифференцировки и в других биологических функциях в эндометрии. При этом активность ER α повышает пролиферацию эндометрия, а ER β , напротив, являются ингибиторами ER α , то есть оказывают антипролиферативный эффект [45]. Кроме того, ER β могут оказывать разнообразные эффекты через геномные последовательности, например влияют на клеточный структурный морфогенез, клеточный липидный метаболизм и регуляцию роста. Кроме классических рецепторов, выделяют неклассические плазматические мембранные рецепторы эстрадиола — mER, известные как GPER или

GPR30 [46]. При помощи этих рецепторов стероидные гормоны могут индуцировать быстрые ответы клеток [47].

В капсулах эндометриоидных кист яичников экспрессия генов ядерных рецепторов к эстрогенам и прогестерону резко отличается по сравнению с нормальным эндометрием [48, 49]. Патологическое гипометилирование промотора микроРНК ERβ приводит к повышению его уровня в эндометриоидной ткани по сравнению с эутопическим эндометрием; несмотря на это, уровень микроРНК ERα при эндометриозе ниже [50, 51]. ERα кодируется геном *ESR1*. Возможно, генетические мутации в этом геноме приводят к аномальной экспрессии генов и развитию эндометриоза [52]. Некоторые исследования показали взаимосвязь генетических полиморфизмов ERβ с повышенным риском развития эндометриоза [48, 53]. Таким образом, в эндометриоидном очаге экспрессия ЭРβ повышена по отношению к ЭРα, что приводит к резкому увеличению соотношения ЭРβ/ЭРα [54, 55]. Исходя из вышесказанного удачной терапевтической мишенью, возможно, будет создание ERβ-селективных антагонистов эстрадиола, выполняющих регуляцию экспрессии рецептора ЭРβ и сохранение нормального соотношения ЭРβ/ЭРα, а также чувствительность к прогестерону [50].

Роль эстрогенов в контроле пролиферативных процессов в тканях очевидна, в то же время влияние прогестерона на эти процессы остается до конца неясным. Выделяют следующие рецепторы прогестерона (PGR): PR-A и PR-B. Они кодируются единственным геном, локализованным в хромосоме 11q22-23, но регулируются различными промоторами. PR-B ингибирует PR-A. PR-A подавляет пролиферации клеток, вызываемую эстрадиолом.

По данным некоторых авторов, при эндометриозе наблюдается снижение экспрессии ядерных рецепторов прогестерона в эндометриоидных гетеротопиях и эутопическом эндометрии по сравнению с эндометрием женщин без патологии [50, 56–58]. Исследования С. Moberg и соавт. подтвердили, что уровень микроРНК PR-B был больше снижен в группе женщин с эндометриозом, которые не смогли забеременеть в течение года после лечения, по сравнению с группой пациенток, у которых наступила беременность, и группой пациенток без эндометриоза [59]. В то же время, по данным других авторов, экспрессия PR-B в эндометриоидных кистах яичников и PR-A в эутопическом эндометрии женщин с эндометриозом повышена по сравнению с женщинами без данной патологии [60]. Нарушение баланса между ингибиторной изоформой (PR-A) и акти-

вирующей изоформой (PP-B) PR может быть одной из причин развития резистентности эндометриоидной ткани кист яичников к этому гормону, а также быть одной причиной бесплодия пациенток, то есть вызывать дисфункции яичников вследствие эндометриоза [58]. Диагностические и терапевтические перспективы при эндометриозе имеет изучение молекулярных механизмов ослабленного действия прогестерона.

По данным исследований Л.В. Адамян (2013), у 52,9% пациенток с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) наблюдается нарушение стероидогенеза, что приводит к возникновению мелких полипов или базальной гиперплазии эндометрия, которые сочетаются с секреторной трансформацией эндометрия [61]. Функциональная неполноценность эндометрия при НГЭ проявляется задержкой секреторной трансформации, изменениями в рецепторах к прогестерону и усилением действия андрогенов на эндометрий [62].

Уровень клеточной пролиферации по сути есть проявление тканевой активности. Активность пролиферативных процессов может быть оценена с помощью исследования ядерной экспрессии Ki-67. Доказательством этого убеждения является установленная корреляция между экспрессией Ki-67 и количеством митозов в клетках. Сниженная восприимчивость эндометриальных эпителиальных и стромальных клеток к апоптозу эктопического эндометрия потенцирует прогрессию эндометриоза. Кроме того, по данным В.А. Бурлева, такая тенденция отмечена и в клетках эутопического эндометрия при эндометриозе [63].

В отношении Ki-67 при аденомиозе есть данные, что уровень экспрессии маркера пролиферации Ki-67 в эндометрии остается высоким вне зависимости от стадии распространения патологического процесса с большей активностью в стромальном компоненте [64]. Согласно данным А.Л. Унаняна и соавт., при рецидиве эндометриоидной кисты уровень маркера пролиферации Ki-67 повышен, а экспрессия проапоптотического фактора СБ-95 низкая. По мнению авторов, очаги эндометриоза яичников формируются из клеток эндометрия с высокой пролиферативной активностью и пониженным уровнем апоптоза. Кроме того, в строме рецидивирующих эндометриоидных кист усилен неоангиогенез, а также повышена экспрессия факторов роста. Именно это способствует неоангиогенезу и инвазии эндометриоидных гетеротопий и, как следствие, приводит к кровоизлияниям в просвет гетеротопий с формированием полости кисты [65].

С 2007 г. в ряде работ выдвинуто предположение о роли стволовых клеток в патогенезе эндометриоза [66, 67]. Но начало пониманию роли стволовых клеток в регенерации эндометрия было положено еще в 1978 г. В.А. Прянишниковым, постулировавшим, что в циклической регенерации эндометрия играют роль стволовые клетки [68]. Спустя 20 лет клеточные популяции со свойствами стволовых клеток обнаружены на базальной мембране эндометрия [69–74].

Это открыло новые горизонты в изучении патогенеза эндометриоза [75]. В эндометрии были идентифицированы две популяции стволовых клеток: мезенхимальные и эпителиальные клетки-предшественники [66]. Позже стволовые клетки выявлены в очагах эндометриоза [76, 77], что привело к убеждению о их распространении через маточные трубы в период менструации с последующим формированием эндометриоидных имплантов [78].

Известно, что порядка у 90% женщин происходит ретроградная менструация. Более того, мезенхимальные стволовые клетки эндометрия идентифицированы в большинстве образцов менструальной крови. Но страдают эндометриозом только 6–10% всех женщин. Было высказано первое предположение, что у женщин с эндометриозом в брюшную полость попадает много стволовых клеток [66] за счет большего объема ретроградного кровотечения или этот процесс более частый, что, однако, сложно доказать [79]. Второе возможное объяснение основано на том, что фрагменты базального эндометрия в менструальной крови определяются чаще при эндометриозе по сравнению с его отсутствием, способствуя распространению большего количества стволовых клеток в брюшную полость при ретроградном забросе менструальной крови [80]. Возможно, при эндометриозе стволовые клетки мутируют или происходит аalterация нишевых клеток, их окружающих [79].

Иное предположение связано с тем, что стволовые клетки эндометрия приживаются в перитонеуме с поврежденным иммунным клиренсом, и это способствует выживаемости фрагментов эндометрия [81]. Еще больше вопросов существует в отношении изменения экспрессии факторов апоптоза или стероидогенных энзимов, есть различия этих факторов в нишевых клетках, сопровождающих стволовые клетки и, возможно, принимающих участие в их «выживании» в брюшной полости [79].

Доказательством роли стволовых клеток может служить факт повышенной инвазии в культуре стромальных эндометриальных клеток, полученных от пациенток с эндометриозом [77], под-

твержденный в том числе верификацией увеличенной экспрессии интегрина [82].

Самообновляющиеся эпителиальные и стромальные колониеобразующие единицы обнаружены в эндометриоидных кистах яичников. Это также поддерживает значимость стволовых клеток в патогенезе эндометриоза [83]. Однако вопрос о пусковом механизме, способном активировать стволовые клетки в эутопическом и эктопическом эндометриях, остается открытым [84]. Возможно, роль играют генетические и иммунологические факторы, потенцирующие выживание клеток в эктопических очагах [85–87].

Итак, циклическая регенерация эндометрия зависит от небольшого пула тканеспецифических мультипотентных стволовых клеток [88]. Иным потенциальным ресурсом для клеток эндометрия служит костный мозг. С точки зрения Н.С. Taylor, ежемесячная мобилизация стволовых клеток костного мозга для регенерации эндометрия может быть нормальным физиологическим процессом [89]. Позже Н.С. Taylor выдвинул предположение, что стволовые клетки костного мозга не только участвуют в циклическом восстановлении нормального эндометрия, но и мигрируют, дифференцируясь в эктопические эндометриальные клетки, внося достаточно скромный вклад в этот процесс [90, 91].

Эктопические мезенхимальные клетки стимулируют ангиогенез, обладают большей способностью к инвазии миграции по сравнению с эутопическими клетками *in vitro* и *in vivo* [82]. Также и мезенхимальные клетки, выделенные из эндометриоидных кист яичников, в культуре клеток обладают повышенной пролиферацией, миграцией и инвазией. Эктопические мезенхимальные клетки экспрессируют большее количество сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) и фактора, индуцированного гипоксией (HIF-1 α , hypoxia-inducible factor) по сравнению с эутопическими и мезенхимальными клетками нормального эндометрия [92]. HIF-1 α , в свою очередь, способствует усилению экспрессии СЭФР [93].

Для стволовых клеток характерна экспрессия транскрипционного фактора, связывающего октамер (Oct4-A, octamer-binding transcription factor-4), в мезенхимальных клетках эндометрия [94]. Эктопические и эутопические стволовые клетки экспрессируют Oct-4 mRNA и имеют дефицит щелевых межклеточных коммуникаций [77]. Существует противоположное мнение, что стволовые клетки эндометрия не обладают экспрессией Oct4-A [92] в противоположность подобным клеткам костного мозга [95]. Но и в отношении стволовых клеток костного

мозга есть данные об отсутствии экспрессии Oct-4 [96, 97]. Вероятным объяснением радикально противоположных мнений является наличие изоформ Oct4.

Характерной особенностью стволовых клеток эутопического, эктопического и нормального эндометрия (без эндометриоза) является экспрессия CD105, CD44, CD73 и виментина. Кроме того, они способны к остеогенной и эпителиальной дифференцировке, подобно клеткам костного мозга [98]. Помимо этого, они экспрессируют SSEA-1 (stage-specific embryonic antigen, стадийспецифический эмбриональный антиген) [98], транскрипционные факторы с-Мус (ген-регулятор) и Klf-4 (Kruppel like factor, семейство Kruppel факторов транскрипции), но не Oct4-A [99].

При эндометриозе инвазия и пролиферация повышены также и в эндометриальных клетках [77, 82].

Характерное возрастание СЭФР, возможно, связано либо с усилением ангиогенеза в эндометриоидных очагах [100, 101], либо с изменением фенотипа стволовых клеток под воздействием внешней среды [92, 102].

В функциональном и базальном слоях эндометрия обнаружены стволовые мезенхимальные клетки (эмМК), экспрессирующие одновременно CD146 и PDGFR- β (platelet-derived growth factor receptor beta, рецептор тромбоцитарного фактора роста), они определяются в обоих этих слоях [103]. Эндометриальные регенерирующие клетки фенотипически идентичны мезенхимальным клеткам эндометрия и костного мозга, экспрессируют CD9, CD44, CD29, CD73, CD90 и CD105, но не имеют гемопоэтических маркеров CD34, CD45 и CD133 [104] аналогично мезенхимальным стволовым клеткам в эутопическом и эктопическом эндометрии [105]. Эндометриальные регенерирующие клетки экспрессируют Oct-4, с-KIT и специфический эмбриональный антиген SSEA-1, но не STRO-1 [106, 107]. Эндометриальные регенерирующие клетки обладают способностью к повышенной выработке проангиогенных факторов и металлопротеаз при сопоставлении с другими мезенхимальными стволовыми клетками. Подтвержденный в научных исследованиях потенциал менструальных эндометриальных регенерирующих клеток генерировать ткани различной локализации [108–110] подтверждает их роль в патогенезе эндометриоза брюшной полости [79].

Итак, классическая теория эндометриоза Sampson базируется на попадании клеток эндометрия в брюшную полость во время ретроградной менструации [16]. С позиции теории стволовых клеток можно

объяснить, почему 90% женщин имеют ретроградную менструацию [111], а эндометриоз развивается при этом только у 6–10% женщин. В подтверждение гипотезы о большем количестве поступающих в брюшную полость эндометриальных клеток [66] проведено исследование, установившее, что W5C5⁺ мезенхимальные клетки представлены в большей концентрации в перитонеальной жидкости (ПЖ) женщин с эндометриозом в период менструации, чем у здоровых женщин [112].

Еще одним вариантом объяснения может быть наличие большего объема забрасываемой менструальной крови или более частая ретроградная менструация. Хотя подобное предположение сложно доказуемо [79], на бабуинах продемонстрировано, что увеличение количества ретроградной менструации ведет к повышению частоты эндометриоза [113]. Еще одним доказательством данного утверждения является факт наличия фрагментов базального эндометрия в менструальной крови женщин с эндометриозом [114].

Неизвестно, каким образом стволовые клетки изменяют экспрессию факторов апоптоза или стероидогенных энзимов. Возможно, эти изменения затрагивают нишевые клетки, спутники стволовых клеток, «поддерживающие» их в брюшной полости [79]. Повышенный уровень СЭФР в поздней секреторной фазе при эндометриозе [115] может создавать предпосылки для проимплантационного и проангиогенного статуса. Добавление в культуру эктопических стромальных клеток эндометрия ингибитора СЭФР уменьшает их пролиферацию, миграцию и инвазию до уровня эутопических клеток [92, 116]. Локальные цитокины и гормоны влияют на экспрессию связанных со стволовыми клетками паттернов генов, например *Mussashi-1*, в эндометриоидных очагах [117].

Доказано, что менструальная кровь содержит микст эндометриальных клеток в различных стадиях развития [118]. Так, цитокератин-позитивные/Е-кадгерин-негативные клетки могут рассматриваться как менее дифференцированные по сравнению с цитокератин-позитивными/Е-кадгерин-позитивными эпителиальными клетками. Изменение этих клеток в очагах способствует эволюции эндометриоза и формированию вторичных очагов. С. Gargett было высказано предположение, что тяжесть или стадия эндометриоза может быть связана с тем, насколько примитивны клетки, инициирующие развитие очагов [79].

Таким образом, на сегодняшний день эндометриоз необходимо рассматривать как полиэтиологичное мультифакторное заболева-

ние, возникающее под действием факторов внешней среды, генетической предрасположенности, в результате нарушения эпигенетической регуляции с участием стволовых клеток. Дальнейшее изучение роли стволовых клеток в патогенезе эндометриоза вселяет надежду на получение патогенетически обоснованной терапии этого заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. SOGC Clinical Practice Guideline No 244, July 2010 // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2010. Vol. 32. P. S1–S33.
2. The ESHRE Guideline on Endometriosis. 2008.
3. Endometriosis. Atlanta, GA: American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2008.
4. Nezhat C., Nezhat F., Nezhat C. Endometriosis: ancient disease, ancient treatments // Fertil. Steril. 2012. Vol. 98, N 6. Suppl. 1. P. S1–S62.
5. Dunselman G.A., Vermeulen N., Becker C. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis // Hum. Reprod. 2014. Vol. 29, N 3. P. 400–412.
6. Anglesio M.S., Popadopoulos N., Ayhan A., Nazeran T.M., Noë M., Horlings H.M. et al. Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 376, N 19. P. 1835–1848.
7. Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. Москва: МЕДПРАКТИКА-М, 2010. 468 с.
8. Адамян Л.В., Фархат К.Н., Макиян З.Н., Савилова А.М. Молекулярно-биологическая характеристика эутопического и эктопического эндометрия (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2015. Т. 21, № 5. С. 8–16.
9. Mehedintu C., Plotogea M., Ionescu S., Antonovici M. Endometriosis still a challenge // J. Med. Life. 2014. Vol. 7, N 3. P. 349–357.
10. Sourial S., Tempest N., Hapangama D.K. Theories on the pathogenesis of endometriosis // Int. J. Reprod. Med. 2014. Vol. 2014. Article ID 179515. URL: <https://dx.doi.org/10.1155/2014/179515>.
11. Ahn S.H., Monsanto S.P., Miller C., Singh S.S., Thomas R., Tayade C. Pathophysiology and immune dysfunction in endometriosis // Biomed. Res. Int. 2015. Vol. 2015. Article ID 795976. URL: <https://dx.doi.org/10.1155/2015/795976>.
12. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2017. 615 с.
13. Адамян Л.В., Азнаурова Я.Б. Молекулярные аспекты патогенеза эндометриоза // Проблемы репродукции. 2015. Т. 21, № 2. С. 66–77.
14. Hufnagel D., Li F., Cosar T. et al. The role of stem cells in the etiology and pathophysiology of endometriosis // Semin. Reprod. Med. 2015. Vol. 33. P. 333–340.
15. Du H., Taylor H.S. Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis // Stem Cells. 2007. Vol. 25. P. 2082–2086.

16. Sampson J.A. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1927. Vol. 14. P. 422–469.
17. D'Hooghe T.M., Debrock S. Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons // *Hum. Reprod. Update.* 2002. Vol. 8. P. 84–88.
18. Brosens I., Benagiano G. Is neonatal uterine bleeding involved in the pathogenesis of endometriosis as a source of stem cells? // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 100. P. 622–623.
19. Ober W.B., Bernstein J. Observations on the endometrium and ovary in the newborn // *Pediatrics.* 1955. Vol. 16. P. 445–460.
20. Terruhn V. Changes in the shape of the uterine cervix and the development of its epithelium from birth to adolescence. A vaginoscopic study // *Arch. Gynecol.* 1980. Vol. 229. P. 123–136.
21. Gargett C.E., Schwab K.E., Zillwood R.M. et al. Isolation and culture of epithelial progenitors and mesenchymal stem cells from human endometrium // *Biol. Reprod.* 2009. Vol. 80. P. 1136–1145.
22. Kaiser R., Grassel G. Incidence and intensity of uterine bleeding in the neonate // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1974. Vol. 34. P. 644–648.
23. Wang Y.Q. et al. Role of epidermal growth factor signaling system in the pathogenesis of endometriosis under estrogen deprivation conditions // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2013. Vol. 48, N 6. P. 447–452.
24. Марченко Л.А., Ильина Л.М. Эндометриоз: современный взгляд на этиопатогенез и перспективы медикаментозного лечения // *Русский медицинский журнал.* 2010. Т. 18, № 4. С. 171–175.
25. Nanni S., Melandri G., Hanemaaijer R. et al. Matrix metalloproteinases in premature coronary atherosclerosis: influence of inhibitors, inflammation, and genetic polymorphisms // *Transl. Res.* 2007. Vol. 149. P. 137–144.
26. Pino M., Galleguillos C., Torres M. et al. Association between MMP1 and MMP9 activities and ICAM1 cleavage induced by tumor necrosis factor in stromal cell cultures from eutopic endometrial of women with endometriosis // *Reproduction.* 2009. Vol. 138, N 5. P. 837–847.
27. Moreira L., de Carvalho E.C., Caldas-Bussiere M.C. et al. Differential immunohistochemical expression of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in cow uteri with adenomyosis during follicular phase // *Vet. Res. Commun.* 2011. Vol. 3, N 55. P. 261–269.
28. Machado D.E., Berardo P.T., Palmero C.Y. et al. Higher expression of vascular endothelial growth factor [VEGF] and its receptor VEGFR-2 [Flk-1] and metalloproteinase-9 [MMP-9] in a rat model of peritoneal endometriosis is similar to cancer diseases // *J. Exp. Clin. Cancer. Res.* 2010. Vol. 29, N 1. P. 4.
29. Баранов В.С. Эндометриоз и миома матки с позиции системной генетики // *Журнал акушерства и женских болезней. Спецвыпуск.* 2016. Т. LXV. С. 5–7.
30. Абубакиров А.Н., Адамян Л.В., Азиев О.В. и др. Гинекология : национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. 1008 с.

31. Mechsner S., Weichbrodt M., Riedlinger W.F., Bartley J., Kaufmann A.M., Schneider A. et al. Estrogen and progestogen receptor positive endometriotic lesions and disseminated cells in pelvic sentinel lymph nodes of patients with deep infiltrating rectovaginal endometriosis: a pilot study // *Hum. Reprod.* 2008. Vol. 23, N 10. P. 2202–2209.
32. Meuleman C., Vandenabeele B., Fieuws S., Spiessens C., Timmerman D., D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 92, N 1. P. 68–74.
33. Сидорова И.С., Коган Е.А., Унанян А.Л. Эндометриоз тела матки и яичников. Москва : ММА им. И.М. Сеченова, 2007. 30 с.
34. Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Швед Н.Ю., Крамарева Н.Л., Асеев М.В. Генетические аспекты профилактики и лечения эндометриоза : пособие для врачей / под ред. Айламазяна Э.К. Санкт-Петербург : Н-Л, 2004. 24 с.
35. Ищенко А.И., Кудрина Е.А., Станоевич И.В., Бахвалова А.А., Ромаданова Ю.А. Современные проблемы наружного генитального эндометриоза // *Акушерство и гинекология*. 2007. № 5. С. 67–73.
36. Dalsgaard T., Hjort Hansen M.V., Hartwell D., Lidegaard O. Reproductive prognosis in daughters of women with and without endometriosis // *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28, N 8. P. 2284–2288.
37. Campo S., Campo V., Gambadauro P. Is a positive family history of endometriosis a risk factor for endometrioma recurrence after laparoscopic surgery? // *Reprod. Sci.* 2014. Vol. 21, N 4. P. 526–531.
38. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриоз : руководство для врачей. Москва, 2006. 416 с.
39. Bilotas M. et al. Effect of vascular endothelial growth factor and interleukin-1 beta on apoptosis in endometrial cell cultures from patients with endometriosis and controls // *J. Reprod. Immunol.* 2010. Vol. 84, N 2. P. 193–198.
40. Siva A.B., Srivastava P., Shivaji S. Understanding the pathogenesis of endometriosis through proteomics: recent advances and future prospects // *Proteomics Clin. Appl.* 2014. Vol. 8, N 1–2. P. 86–98.
41. Марченко Л.А., Ильина Л.М. Современный взгляд на отдельные аспекты патогенеза эндометриоза (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. 2011. Т. 17, № 1. С. 61–66.
42. Kuiper G.G. et al. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1996. Vol. 93, N 12. P. 5925–5930.
43. Green S. et al. Human oestrogen receptor cDNA: sequence, expression and homology to v-erb-A // *Nature*. 1986. Vol. 320, N 6058. P. 134–139.
44. Mosselman S., Polman J., Dijkema R. ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor // *FEBS Lett.* 1996. Vol. 392, N 1. P. 49–53.
45. Gustafsson J.A. ERbeta scientific visions translate to clinical uses // *Climacteric*. 2006. Vol. 9, N 3. P. 156–160.
46. Maggiolini M., Picard D. The unfolding stories of GPR30, a new membrane-bound estrogen receptor // *J. Endocrinol.* 2010. Vol. 204, N 2. P. 105–114.

47. Sutter-Dub M.T. Rapid non-genomic and genomic responses to progestogens, estrogens, and glucocorticoids in the endocrine pancreatic B cell, the adipocyte and other cell types // *Steroids*. 2002. Vol. 67, N 2. P. 77–93.
48. Christofolini D.M., Vilarino F.L., Mafra F.A. et al. Combination of polymorphisms in luteinizing hormone β , estrogen receptor β and progesterone receptor and susceptibility to infertility and endometriosis // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011. Vol. 158, N 2. P. 260–264.
49. Mehasseb M.K. et al. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95, N 7. P. 2228–2235.
50. Bulun S.E., Monsavais D., Pavone M.E. et al. Role of estrogen receptor- β in endometriosis // *Semin. Reprod. Med.* 2012. Vol. 30. P. 39–45.
51. Xue Q., Lin Z., Cheng Y.H. et al. Promoter methylation regulates estrogen receptor 2 in human endometrium and endometriosis // *Biol. Reprod.* 2007. Vol. 77, N 4. P. 681–687.
52. Levin E.R. Cell localization, physiology, and nongenomic actions of estrogen receptors // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2001. Vol. 91, N 4. P. 1860–1867.
53. Silva R.C., Costa I.R., Bordin B.M. et al. RsaI polymorphism of the ER β gene in women with endometriosis // *Genet. Mol. Res.* 2011. Vol. 10, N 1. P. 465–470.
54. Bukulmez O., Hardy D.B., Carr B.R. Inflammatory status influences aromatase and steroid expression in endometriosis // *Endocrinology*. 2008. Vol. 149. P. 1190–1204.
55. Trukhacheva E. et al. Estrogen receptor (ER) beta regulates ERalpha expression in stromal cells derived from ovarian endometriosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94, N 2. P. 615–622.
56. Attia G.R., Zeitoun K., Edwards D. et al. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. P. 2897–2902.
57. Bulun S.E., Cheng Y.-H., Pavone M.E. et al. Estrogen receptor- β , estrogen receptor- α , and progesterone resistance in endometriosis // *Semin. Reprod. Med.* 2010. Vol. 28, N 1. P. 36–43.
58. Rizner T.L. Estrogen metabolism and action in endometriosis // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2009. Vol. 307, N 1–2. P. 8–18.
59. Moberg C., Bourlev V., Ilyasova N., Olovsson M. Levels of oestrogen receptor, progesterone receptor and α B-crystallin in eutopic endometrium in relation to pregnancy in women with endometriosis // *Hum. Fertil. (Camb.)*. 2015. Vol. 18, N 1. P. 30–37.
60. Bedaiwy M.A. et al. Abundance and localization of progesterone receptor isoforms in endometrium in women with and without endometriosis and in peritoneal and ovarian endometriotic implants // *Reprod. Sci.* 2015. Vol. 22, N 9. P. 1153–1157.
61. Адамян Л.В. и др. Эндометриоз: Диагностика, лечение и реабилитации. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. Москва, 2013. С. 9–37.

62. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриоидная болезнь. Санкт-Петербург : Н-Л, 2002. 460 с.
63. Бурлев В.А. Эктопический эндометрий: пролиферативная активность и апоптоз у больных с активной и неактивной формами перитонеального эндометриоза // Проблемы репродукции. 2012. № 6. С. 7–13.
64. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Коган Е.А. Клинико-патогенетические варианты развития аденомиоза, перспективы целевой терапии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007. Т. 6, № 4. С. 38–42.
65. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А. Активный и неактивный аденомиоз: клинико-морфологические варианты развития, дифференцированный подход к терапии // Акушерство. Гинекология. Репродукция. 2012. Т. 6, № 2. С. 25–30.
66. Garrett C.E. Uterine stem cells: what is the evidence? // Hum. Reprod. Update. 2007. Vol. 13. P. 87–101.
67. Maruyama T., Yoshimura Y. Stem cell theory for the pathogenesis of endometriosis // Front. Biosci. 2012. Vol. 4. P. 2854–2863.
68. Prianishnikov V.A. On the concept of stem cell and a model of functional-morphological structure of the endometrium // Contraception. 1978. Vol. 18. P. 213–223.
69. Cervello I., Martínez-Conejero J.A., Horcujadas J.A. et al. Identification, characterization and co-localization of label-retaining cell population in mouse endometrium with typical undifferentiated markers // Hum. Reprod. 2007. Vol. 22. P. 45–51.
70. Dimitrov R., Timeva T., Kyurkchiev D. et al. Characterization of clonogenic stromal cells isolated from human endometrium // Reproduction. 2008. Vol. 135. P. 551–558.
71. Kato K., Yoshimoto M., Kato K. et al. Characterization of side-population cells in human normal endometrium // Hum. Reprod. 2007. Vol. 22. P. 1214–1223.
72. Garrett C.E., Schwab K.E., Zillwood R.M. et al. Isolation and culture of epithelial progenitors and mesenchymal stem cells from human endometrium // Biol. Reprod. 2009. Vol. 80. P. 1136–1145.
73. Cervello I., Gil-Sanchis C., Mas A. et al. Human endometrial side population cells exhibit genotypic, phenotypic and functional features of somatic stem cells // PLoS One. 2010. Vol. 5, N 6. Article ID 10964.
74. Masuda H., Matsuzaki Y., Hiratsu E. et al. Stem cell-like properties of the endometrial side population: implication in endometrial regeneration // PLoS One. 2010. Vol. 5. Article ID 10387.
75. Oliveira F.R., Dela Cruz C., Del Puerto H. L. et al. Stem cells: are they the answer to the puzzling etiology of endometriosis? // Histol. Histopathol. 2012. Vol. 27. P. 23–29.
76. Chinese guidelines on endometriosis // Chin J. Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 42. P. 645–665.
77. Kao A.P., Wang K.H., Chang C.C. et al. Comparative study of human eutopic and ectopic endometrial mesenchymal stem cells and the development of an in vivo endometriotic invasion model // Fertil. Steril. 2011. Vol. 95. P. 1308–1315.

78. Ouchi N., Akira S., Mine K. et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision: risk factors and prevention // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2014. Vol. 40, N 1. P. 230–236.
79. Gargett C.E., Schwab K.E., Brosens J.J. et al. Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis // *Mol. Hum. Reprod.* 2014. Vol. 20, N 7. P. 591–598.
80. Gotte M., Wolf M., Staebler A. et al. Increased expression of the adult stem cell marker Musashi-1 in endometriosis and endometrial carcinoma // *J. Pathol.* 2008. Vol. 215. P. 317–329.
81. Donnez J., Smoes P., Gillerot S. et al. Vascular endothelial growth factor [VEGF] in endometriosis // *Hum. Reprod.* 1998. Vol. 13. P. 1686–1690.
82. Klemmt P.A., Carver J.G., Koninckx P. et al. Endometrial cells from women with endometriosis have increased adhesion and proliferative capacity in response to extracellular matrix components: towards a mechanistic model for endometriosis progression // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22. P. 3139–3147.
83. Chan R.W., Ng E.H., Yeung W.S. Identification of cells with colony-forming activity, self-renewal capacity, and multipotency in ovarian endometriosis // *Am. J. Pathol.* 2011. Vol. 178. P. 2832–2844.
84. McLaren J. Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis // *Hum. Reprod. Update.* 2000. Vol. 6. P. 45–55.
85. Stefansson H., Geirsson R.T., Steinthorsdottir V. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17. P. 555–559.
86. Christodoulakos G., Augoulea A., Lambrinoudaki I. et al. Pathogenesis of endometriosis: the role of defective «immunosurveillance» // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2007. Vol. 12. P. 194–202.
87. Vigano P., Somigliana E., Vignali M. et al. Genetics of endometriosis: current status and prospects // *Front. Biosci.* 2007. Vol. 12. P. 3247–3255.
88. Padykula H.A. Regeneration in the primate uterus: the role of stem cells // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1991. Vol. 622. P. 47–56.
89. Taylor H.S. Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients // *JAMA.* 2004. Vol. 292. P. 81–85.
90. Du H., Taylor H.S. Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis // *Stem Cells.* 2007. Vol. 25. P. 2082–2086.
91. Morelli S.S., Rameshwar P., Goldsmith L.T. Experimental evidence for bone marrow as a source of nonhematopoietic endometrial stromal and epithelial compartment cells in a murine model // *Biol. Reprod.* 2013. Vol. 89. P. 1–7.
92. Moggio A., Pittatore G., Cassoni P. et al. Sorafenib inhibits growth, migration, and angiogenic potential of ectopic endometrial mesenchymal stem cells derived from patients with endometriosis // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 98. P. 1521–1530.
93. Goteri G., Lucarini G., Montik N. et al. Expression of vascular endothelial growth factor [VEGF], hypoxia inducible factor-1alpha [HIF-1alpha], and microvessel

- density in endometrial tissue in women with adenomyosis // *J. Gynecol. Pathol.* 2009. Vol. 28. P. 157–163.
94. Matthai C., Horvat R., Noe M. et al. Oct-4 expression in human endometrium // *Mol. Hum. Reprod.* 2006. Vol. 12. P. 7–10.
95. Bussolati B., Moggio A., Collino F. et al. Hypoxia modulates the undifferentiated phenotype of human renal inner medullary CD133⁺ progenitors through Oct4/miR-145 balance // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2012. Vol. 302. P. 116–128.
96. Pignochino Y., Grignani G., Cavalloni G. et al. Sorafenib blocks tumour growth, angiogenesis and metastatic potential in preclinical models of osteosarcoma through a mechanism potentially involving the inhibition of ERK1/2, MCL-1 and ezrin pathways // *Mol. Cancer.* 2009. Vol. 8. P. 118.
97. Pierantozzi E., Gava B., Manini I. et al. Pluripotency regulators in human mesenchymal stem cells: expression of NANOG but not of OCT-4 and SOX-2 // *Stem Cells Dev.* 2011. Vol. 20. P. 915–923.
98. Chamberlain G., Fox J., Ashton B., Middleton J. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing // *Stem Cells.* 2007. Vol. 25. P. 2739–2749.
99. Chambers I., Tomlinson S.R. The transcriptional foundation of pluripotency // *Development.* 2009. Vol. 136, N 14. P. 2311–2322.
100. McLaren J. Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis // *Hum. Reprod. Update.* 2000. Vol. 6. P. 45–55.
101. Taylor R.N., Yu J., Torres P.B. et al. Mechanistic and therapeutic implications of angiogenesis in endometriosis // *Reprod. Sci.* 2009. Vol. 16. P. 140–146.
102. Guo S.W. Epigenetics of endometriosis // *Mol. Hum. Reprod.* 2009. Vol. 15. P. 587–607.
103. Schwab K.E., Gargett C.E. Co-expression of two perivascular cell markers isolates mesenchymal stem-like cells from human endometrium // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22, N 11. P. 2903–2911.
104. Meng X., Ichim T.E., Zhong J. et al. Endometrial regenerative cells: a novel stem cell population // *J. Transl. Med.* 2007. Vol. 5. P. 57.
105. Pacchiarotti A., Caserta D., Sbracia M., Moscarini M. Expression of Oct-4 and c-KIT antigens in endometriosis // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. P. 1171–1173.
106. Meng X., Ichim T.E., Zhong J. et al. Endometrial regenerative cells: a novel stem cell population // *J. Transl. Med.* 2007. Vol. 5. P. 57.
107. Pierantozzi E., Gava B., Manini I. et al. Pluripotency regulators in human mesenchymal stem cells: expression of NANOG but not of OCT-4 and SOX-2 // *Stem Cells Dev.* 2011. Vol. 20. P. 915–923.
108. Borlongan C.V., Kaneko Y., Maki M. et al. Menstrual blood cells display stem cell-like phenotypic markers and exert neuroprotection following transplantation in experimental stroke // *Stem Cells Dev.* 2010. Vol. 19. P. 439–452.
109. Cui C.H., Uyama T., Miyado K. et al. Menstrual blood-derived cells confer human dystrophin expression in the murine model of Duchenne muscular dystrophy via cell fusion and myogenic transdifferentiation // *Mol. Biol. Cell.* 2007. Vol. 18. P. 1586–1594.

110. Hida N., Nishiyama N., Miyoshi S. et al. Novel cardiac precursor-like cells from human menstrual blood-derived mesenchymal cells // *Stem Cells*. 2008. Vol. 26. P. 1695–1704.
111. Halme J., Hammond M.G., Hulka J.F. et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis // *Obstet. Gynecol.* 1984. Vol. 64, N 2. P. 151–154.
112. Gargett C.E., Tan C., Masuda H. et al. Endometrial stem/progenitor cells in menstrual blood and peritoneal fluid of women with endometriosis // 11th World Congress on Endometriosis. Montpellier, France, 4–7 September 2011.
113. D’Hooghe T.M., Debrock S. Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons // *Hum. Reprod. Update*. 2002. Vol. 8. P. 84–88.
114. Litta P., D’Agostino G., Conte L. et al. Anti-Müllerian hormone trend after laparoscopic surgery in women with ovarian endometrioma // *Gynecol. Endocrinol.* 2013. Vol. 29, N 5. P. 452–454.
115. Coric M., Barisic D., Pavicic D. et al. Electrocoagulation versus suture after laparoscopic stripping of ovarian endometriomas assessed by antral follicle count: preliminary results of randomized clinical trial // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011. Vol. 283. P. 373–378.
116. Pittatore G., Moggio A., Benedetto C. et al. Endometrial adult/progenitor stem cells: pathogenetic theory and new antiangiogenic approach for endometriosis therapy // *Reprod. Sci.* 2013. Vol. 21. P. 296–304.
117. Forte A., Schettino M.T., Finicelli M. et al. Expression pattern of stemness-related genes in human endometrial and endometriotic tissues // *Mol. Med.* 2009. Vol. 15. P. 392–401.
118. Starzinski-Powitz A., Zeitvogel A., Schreiner A., Baumann R. Endometriosis — a stem cell disease? // *Zentralbl. Gynakol.* 2003. Vol. 125. P. 235–238.