

УДК 618.15-007.62+618.177

DOI: 10.22141/2224-0721.14.4.2018.140194

Коваль Г.Д.

 Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»,
 м. Чернівці, Україна

Ендометріоз, асоційований із безпліддям: інтеракція імуноендокринних порушень (огляд літератури)

For cite: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(4):383-391. doi: 10.22141/2224-0721.14.4.2018.140194

Резюме. Ендометріоз (ендометріодні гетеротопії) — це патологічний процес, при якому в міометрії чи інших органах статевий системи і поза нею виникають вогнища, структура яких характеризується наявністю епітеліальних і стромальних елементів, властивих ендометрію. Патогенез ендометріозу та асоційованого з ним безпліддя вважається нез'ясованим. Однак більшість науковців сходяться на думці, що в будь-якому разі можливість ектопічного зростання ендометрію може бути за двох умов: при здатності ендометрію до проліферації поза межами фізіологічної локалізації з подальшою інфільтрацією в підлеглу тканину (наприклад, строму очеревини) та за наявності особливих умов для його функціонування в середовищі нової локалізації — відповідного гормонального фону та необхідних ростових факторів. Усі ці процеси регулюються при розвитку захворювання. Робота виконувалася шляхом огляду публікацій баз даних PubMed, Medline за останні десятиліття.

Ключові слова: ендометріоз; безпліддя; імунні фактори; цитокіни; імунні клітини; патогенез; огляд

Ендометріоз: епідеміологія, етіологія, роль у формуванні безпліддя

Ендометріоз (ендометріодна хвороба) — дисгормональне, імунозалежне захворювання з генетичною схильністю, що характеризується доброякісним розростанням тканини, за морфологічними ознаками схожої на ендометрій за межами матки [1–3]. Ендометріоз належить до найпоширеніших гінекологічних захворювань та уражає, за різними даними, від 4 до 15 % жінок репродуктивного віку [3–5]. На сьогодні це захворювання має надзвичайно велике поширення та становить близько 176 млн випадків у світі [5]. В Україні тенденція захворюваності на ендометріоз характеризується зростанням [6, 7]. Ендометріоз спричиняє безпліддя в переважній більшості пацієнток і вважається другим за частотою серед чинників, що спричиняють порушення репродукції, та, за даними різних авторів, спостерігається у 25–50 % жінок із безпліддям [1, 3–5, 8]. Зокрема, генітальний ендометріоз асоціюється з безпліддям у 25–50 % випадків, а перитонеальна форма супро-

воджується безпліддям у 60–80 % спостережень [9]. Окрім того, ендометріоз виявляється у 25–47 % дівчаток підліткового віку, яких оперували з приводу тазового болю [5]. Частота безпліддя при всіх локалізаціях генітального ендометріозу приблизно в 3–4 рази перевищує показник у популяції, а частота самовільного переривання вагітності перебуває в межах від 10 до 50 % [1, 3, 5, 6, 8, 9]. Однак істинну частоту ендометріозу оцінити вкрай тяжко, оскільки в частини пацієнток він перебігає з невираженими симптомами, а сучасні діагностичні методи підтверджують цю хворобу вже на етапі лапароскопічного втручання [6, 7, 9–11].

За локалізацією процесу розрізняють: генітальний (внутрішній і зовнішній) та екстрагенітальний ендометріоз. До внутрішнього ендометріозу відносять процес, який розвивається в м'язовій оболонці матки (внутрішній ендометріоз тіла матки або аденіоміоз), перешийку і шийці матки, до зовнішнього — ендометріоз труб, яєчників, крижово-маткових та широких зв'язок, очеревини матково-прямокиш-

кового заглиблення. До екстрагенітальної групи належать: ендометріоз сечового міхура, кишечника, післяопераційного рубця на передній черевній стінці, нирок, легень, інших локалізацій та поєднання [1–3, 9]. Клінічно ендометріоз супроводжується такими явищами, як больовий синдром (альгодисменорея, біль внизу живота, не пов'язаний із менструальним циклом, диспареунія); безпліддя (первинне, вторинне); геморагічний синдром (передменструальні кровомазання, метрорагія, гіперполіменорея, порушення менструального циклу); психоневрологічні розлади; порушення функції суміжних органів (дизурія, болючість при дефекації) [1–3, 5, 9].

У літературі все частіше наводяться дані про поєднання безпліддя з ендометріозом, що може мати незалежний характер або зумовлювати взаємонегативний вплив на перебіг захворювань обох груп [6, 7, 9–12].

Етіологія ендометріозу та спричиненого ним безпліддя. Відповідно до сучасних уявлень про природу ендометріозу вважається, що це поліетіологічне захворювання із залученням генетичних, ендокринних та імунних механізмів [1, 3, 5, 9, 11–13]. Незважаючи на велику кількість робіт, присвячених цій проблемі, етіологія та патогенез ендометріозу точно не з'ясовані, залишаючись в багатьох аспектах на рівні теорій. У цьому контексті ендометріоз називають хворобою-загадкою [14]. Зокрема, розглядаються такі теорії виникнення ендометріозу, як імплантаційна, гормональна, імунна, дизонтогенетична, метапластична, неопластична, генетична [1, 2, 5, 14, 15]. Втім жодна з існуючих теорій виникнення ендометріозу не має абсолютних переваг перед альтернативними теоріями. Оскільки майже всі жінки репродуктивного віку мають певний ступінь ретроградної менструації, передбачається існування інших чинників, які сприяють розвитку і прогресуванню ендометріозу. Однак більшість дослідників погоджується з транслокаційною (імплантаційною) теорією — перенесення клітин ендометрію з порожнини матки через фаллопієві труби на очеревину. Персистенція ж цього «трансплантата», його імплантація та подальший ріст можуть здійснюватися тільки за певних умов: при підвищеній здатності ендометрію клітин до адгезії та імплантації, а також недостатності захисних факторів очеревини, які повинні сприяти лізису клітин, оскільки далеко не в кожній жінки після ретроградних менструацій розвивається ендометріоз [3, 5, 14–17]. Ці умови реалізуються за наявності запальних процесів, порушення імунного статусу та гормональної регуляції, а також генетичної схильності.

Доведеною є гормональна теорія, оскільки ендометріоз — гормонозалежне захворювання, розвиток якого відбувається на тлі порушень функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. Традиційно ендометріоз розглядається як естрогензалежне захворювання, проте дослідження останніх років свідчать про важливу роль прогестерону. Зокрема, відомо, що прогестерон бере активну участь у регуляції експресії генів під час диференціації ен-

дометрію і порушення цієї регуляції також розглядаються як патогенетичний чинник захворювання [1–3, 5, 8, 12, 16–19]. Також відомо, що прогестерон регулює естрадіолзалежну проліферацію епітелію матки. Ендокринні порушення зазвичай характеризуються дефіцитом прогестерону, що поєднується з відносною чи абсолютною гіперестрогенемією [1, 3, 5, 17–19]. Окрім того, статеві гормони впливають на стан природжених та адаптивних імунних механізмів, входячи в єдину імунонейроендокринну систему регуляції [19]. Ендометріюідні вогнища характеризуються гістологічно нормальним епітелієм, залозами і строюмою, містять ті ж рецептори до стероїдних гормонів і можуть відповідати на гормональні зміни, зумовлені циклічними коливаннями активності гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи [18–23].

Останнім часом все більшої уваги та визнання набуває імунологічна теорія розвитку ендометріозу [25–31]. Адаже враховуючи те, що захворювання по своїй суті є доброякісною ектопією — свого роду автотрансплантатом, що повинен бути елімінованим імунною системою, зрозуміло, що в патогенезі ендометріозу чільне місце відводиться імунному дисбалансу, адже основною задачею імунної системи є підтримка гомеостазу, в тому числі й шляхом контролю різноманітних ектопічних розростань. Як відомо, перитонеальна рідина містить велику кількість елементів імунної системи, у тому числі й метотеліального походження, які повинні здійснювати контроль гомеостазу [25–28, 30, 31, 33, 34]. Однак при ендометріозі спостерігається не тільки вихід маткового ендометрію в позаматковий простір, але і його розростання.

Загальновідомо, що ендометріоз має сімейну тенденцію. Жінки, в родині яких (у першому ступені родинних зв'язків) є хворі на ендометріоз, мають вищий ризик захворіти, ніж жінки, які не мають сімейного анамнезу цього захворювання. Захворіваність на ендометріоз вища для родичів першого ступеня споріднення пробандів порівняно з контрольною групою [13, 36, 37]. Такі тенденції підтвердилися дослідженнями на однойцевих близнюках та дослідженнями за участю приматів. Генетичний поліморфізм може призводити до аномально виражених генів, ідентифікованих в ендометрії, однак їх внесок в етіологію ендометріозу визначений нечітко. Зокрема, в ендометріозних вогнищах виділено низку генів, які асоціюються з розвитком захворювання [13, 15, 35–37]. Альтернативною думкою є те, що схильність до ендометріозу може розвинути під впливом епігенетичних факторів та бути набутою. Останнє твердження пояснюється розвитком ендометріозу в тваринних моделях, де пересаджували в черевну порожнину нормальний ендометрій (без генетичної схильності до хвороби) і він приживався. Також епігенетичні особливості розвитку захворювання підтверджуються дослідженнями, які вказують на наявність метилювання ДНК в ендометріюідних клітинах, що призводить до зсуву генетичної регуляції [35–37].

Причини безпліддя, асоційованого з ендометріозом. Точно патогенез безпліддя, спричиненого ендометріозом, не з'ясований. Першочерговими причинами розладів фертильності при ендометріозі вважаються зміни тазової анатомії, яка спотворюється через утворення механічних порушень, таких як тазові спайки. Ці порушення погіршують транспорт ооцитів, впливають на рухливість сперматозоїдів, викликають безладні скорочення міометрію, а також погіршують запліднення та транспорт ембріона. Численними спостереженнями відзначено, що безпліддя частіше трапляється при тяжких стадіях захворювання та тяжче піддається лікуванню, в тому числі характеризується повторними невдачами з використанням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Однак при легких формах захворювання також спостерігаються порушення фертильності, що викликає багато дискусій із приводу механізмів, які впливають на репродуктивну здатність за відсутності механічних перешкод. Як потенційні етіологічні фактори безпліддя, пов'язаного з ендометріозом, вивчаються запальні цитокіни, ростові фактори, генетичні чинники, але питання залишається відкритим [7, 8, 10, 12, 16, 19, 20].

Патогенез ендометріозу, асоційованого з безпліддям. Патогенез ендометріозу та асоційованого з ним безпліддя вважається нез'ясованим. Однак більшість науковців сходяться на думці, що в будь-якому разі можливість ектопічного зростання ендометрію може бути за двох умов: при здатності ендометрію до проліферації поза межами фізіологічної локалізації з подальшою інфільтрацією в підлеглу тканину (наприклад, строму очеревини) та за наявності особливих умов для його функціонування в середовищі нової локалізації — відповідного гормонального фону та потрібних ростових факторів [1, 2, 3, 5, 25–28, 38].

Асоціація імунних факторів та циркуляція лейкоцитів проходять за участі молекул адгезії [31, 34, 38, 39]. Тому їх експресія та активність становлять цікаве питання в аспекті безпліддя, пов'язаного з ендометріозом. При ендометріозі у зв'язку з переважанням запалення значення молекул адгезії пов'язують із посиленням міграції лейкоцитів у черевну порожнину. За таких умов відзначається зміна механізмів клітинної адгезії та порушення функції лейкоцитів. Таке явище пояснюється так: ефекторні клітини переважно через інтегриновий рецептор (lymphocyte function-associated antigen 1 — LFA-1) взаємодіють із міжклітинними молекулами адгезії (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1 — ICAM-1), котрі експресовані на клітинах-мішенях, а вираженість експресії розчинних ICAM-1 (SICAM-1) може впливати на таку взаємодію. Досліджено, що експресія SICAM-1 на ектопічному ендометрії збільшується порівняно з еутопічним ендометрієм, а рівень SICAM-1 у перитонеальній рідині підвищений у хворих на ендометріоз. Відповідно, підвищена експресія SICAM-1 в ендометріозному вогнищі може нейтралізувати перитонеальний LFA-1 на ефекторних лейкоцитах,

що призводить до порушення імунного нагляду таких клітин-ефекторів [31, 34, 38, 39].

Серед описаних у літературі потенційних антигенів ендометріюїдної тканини виділяють неспецифічний перитонеальний глікопротеїн гаптоглобін (РНР) та білок ендометріозу I. РНР у високій кількості експресується в черевній порожнині при ендометріозі та взаємодіє з різноманітними лектин- чи гліканзв'язуючими білками, що спричиняє зміни в співвідношенні сіалової кислоти і фукози, що, зі свого боку, спричиняє підвищену експресію гліканів, що беруть участь у вуглеводно-селективній взаємодії та міжклітинній адгезії. Припускають, що цей ефект може бути пов'язаним зі зміненими формами гаптоглобіну за рахунок збільшення числа гліканів, що здатні блокувати взаємодію імунних факторів, що пояснює знижену здатність до цитолізу тканини ендометрію в черевній порожнині макрофагами та природними кілерами та збільшує його стійкість до апоптозу.

Імунні чинники як протектори ангиогенезу та адгезивності еутопічного ендометрію при ендометріозі. Адгезія ендометріюїдних гетеротопій на очеревині малого таза, їх життєздатність при ендометріозі визначаються змінами імунологічної реактивності з розвитком толерантності до гетеротопій. Розростання ендометріюїдних гетеротопій сприяє розвитку судинної сітки. У відповідь на вторгнення гетеротопій розвивається місцева реакція очеревини, що супроводжується неспецифічним запаленням із залученням переважно імунокомпетентних клітин. Зокрема, навколо гетеротопій виявлено вірогідне збільшення числа імунних клітин, серед яких переважають макрофаги [24–28, 40–44]. Клітини перитонеальної рідини (мезотелію) та особливо активовані макрофаги здатні продукувати у великій кількості біологічно активні речовини, від яких залежать процеси ангиогенезу та запалення на локальному рівні. Переважну кількість прозапальних речовин, становлять цитокіни та ростові фактори [25, 26, 29–31, 33, 34, 40–44].

Створення нового кровобігу має ключове значення для виживання та прикріплення ендометрію до очеревини та підтримки ендометріюїдного росту. При ендометріозі відзначається підвищена щільність судин, що підтримується високим рівнем судинного ендотеліального фактора росту (vascular endothelial growth factor — VEGF), а при його інгібіції знижується проліферативна активність ендотелію. Крім того, прямо чи опосередковано регулюють ангиогенез й інші похідні макрофагів та тучних клітин, такі як IL-1, IL-6, TNF- α та TGF- β , продукція яких також підвищується при цьому захворюванні [25, 30, 40–43].

Поряд з ангиогенезом при ендометріозі різко підвищується адгезивна здатність еутопічного ендометрію до ектопічного розростання, що здебільшого підтримується системою ферментів — матриксних металопротеїназ (MMP). Зокрема, показано, що успішна імплантація зародка при екстракорпоральному заплідненні залежить від

відповідного стану матки та від активності MMPs, ростових факторів, простагландинів, молекул адгезії [44–46]. Також відомо, що підвищення активності і вмісту MMP-2 та зниження рівня тканинних інгібіторів металопротеїназ (TIMPs) перешкоджають нормальному процесу інвазії бластоцисти. Експресія, рівень та активність MMPs регулюються статевими гормонами. Прогестерон та естрогени в культурі клітин ендометрію знижують активність металопротеїназ, проте при відміні гормонів активність різко підвищується, що супроводжується морфологічними змінами клітин ендометрію, характерними для маткового епітелію в період менструації [41–46]. Ендометріодна (ектопічна) тканина, а також еутопічна тканина ендометрію у жінок при розвитку захворювання є результатом зміни патернів експресії MMPs і TIMPs, які сприяють вторгненню та реконструкції ендометріодної тканини. Таким чином, існує припущення, що успішна модуляція системою MMPs/TIMPs може обмежити інвазивні події та запобігти розвитку прогресування ендометріозу. Ендометріодні імплантати виражають аберантні або підвищені рівні MMP-1–3, -7 і -9, а також зниження рівня інгібіторів TIMP-1 і -2. Разом ці дані можуть бути інтерпретовані як припущення, що посилення експресії MMPs у зв'язку чи зі збільшенням експресії MMPs, чи зниженням експресії TIMPs буде означати інвазивний характер ендометріодних імплантатів.

Як відомо, часто незалежно від характеру імунного запалення кінцевими фігурантами у фазі завершення будь-якого запального процесу чи елімінації ектопічного вогнища виступають «домени смерті» — активатори та фактори апоптозу. Процес апоптозу відбувається в зоні запалення, тому його вивчення має високе значення лише за умови дослідження цього процесу *in situ*, що обмежується складністю взяття матеріалу та породжує дуже скупі літературні дані з цього фрагмента проблеми імуннопатогенезу ендометріозу.

Таким чином, опубліковані дані вказують на те, що імунні клітини в перитонеальній рідині і, можливо, в зоні ураження не тільки не сприяють відторгненню ектопічного ендометрію, а й підтримують його ріст шляхом сприяння васкуляризації та метаболізму тканин через секрецію цитокінів.

Значення імунних факторів у патогенезі ендометріозу та асоційованого з ним безпліддя. Імунна система жіночого репродуктивного тракту представлена як вродженими, так і адаптивними механізмами і має дві основні, але різноспрямовані функції. З одного боку, утворюючи першу лінію захисту і входячи в систему імунітету, пов'язану зі слизовими оболонками — *mucosa-associated-lymfoid tissue* (MALT), реалізує функцію боротьби з мікробами, що є вельми біологічно обґрунтованим, враховуючи пограничність розташування і високий ступінь контактів із мікроорганізмами нижніх відділів жіночого репродуктивного тракту. У той же час у верхніх відділах репродуктивного тракту жінки імунна система відіграє роль головного чинника,

що сприяє розвитку толерантності до антигенів сперми й алоантигенного плода, сприяючи імплантації, підтримці і розвитку вагітності [25, 38, 40, 41, 43, 47, 48]. При цьому так само, як і мікроорганізми і антигени сперматозоїдів, алоантигени плода знаходяться в репродуктивному тракті жінки у великих кількостях, але мають абсолютно різний антигенний характер. Унікальність імунної системи жіночої статевої сфери в тому, що, незважаючи на таку анатомічну близькість, спільність запальних процесів і різницю завдань, у нормі імунна система блискуче справляється зі своїми функціями. Імунна система слизової оболонки жіночого репродуктивного тракту в основному представлена клітинами, що мають високі динамічні властивості і здатні мігрувати в порожнину матки, шийку матки і піхву, а також є резидентами епітеліальних і стромальних клітин. Імунні клітини диференційовано розподілені в кожному відділі репродуктивного тракту, наявними є Т-клітини, макрофаги/дендритні клітини, природні клітини-кілери (NK) клітини, нейтрофіли і тучні клітини. Серед лімфоцитів, що інфільтрують ендометріальну тканину, домінуючими є Т-лімфоцити, які відіграють визначальну роль у процесах імплантації, гестації через вивільнення цитокінів та факторів росту. В-клітини в жіночих статевих шляхах представлені менше [38, 41, 43, 47–50]. Особливістю лімфоцитів, що інфільтрують ендометрій, є їх зміни залежно від менструального циклу [38, 50–53]. Втім циклічні зміни стосуються й периферичних імунних клітин.

Імунні клітини ендометрію відіграють важливу роль під час вагітності, зазнаючи суттєвих кількісних та функціональних трансформацій під час зміни різнонаправлених стратегічних задач — від контролю над чужорідними антигенами до захисту алоантигенів плода. Зокрема, під час вагітності суттєво змінюється співвідношення кількості лімфоцитів периферичної крові та локальних маткових лімфоцитів, що направлено на запобігання відповіді проти батьківських алоантигенів плода [50–53].

Є кілька гіпотез щодо походження ендометріальних лейкоцитів. Одна з них припускає, що лейкоцити потрапляють в ендометрій із циркулюючої крові. Циркулюючі лейкоцити реагують на ендометріальні клітини, що експресують молекули адгезії, які служать як ліганди для рецепторів імунних клітин. Інша гіпотеза припускає, що імунні клітини проліферують на місці з резидентних імунних клітин або диференціюються з гемопоетичних попередників в ендометрії [34, 38]. Є твердження, що імунні клітини з кровотоку можуть пройти тканинноспецифічну диференціацію в локальному мікросередовищі, отримуючи нові характеристики цих тканинноспецифічних клітин, які відрізняються від своїх початкових властивостей [50–53].

Клітинний склад жіночого репродуктивного тракту неоднорідний у різні фази менструального циклу, оскільки відомо, що жіноча статеві система особливо схильна до циклічних коливань під впливом статевих гормонів. У той же час й імунна

система, асоційована з органами репродуктивної системи, теж значною мірою залежить від статевих гормонів. Підтримуючи динамічну рівновагу, клітини імунної системи разом з епітеліальними клітинами і фібробластами реагують на статеві гормони (β -естрадіол і прогестерон), а також на цитокіни та фактори росту [50, 51, 53]. Таким чином, завданням імунної системи жіночого репродуктивного тракту є необхідність одночасно регулювати імунний гомеостаз у маткових трубах, матці, шийці матки, піхві і контролювати готовність до репродуктивного процесу і сам репродуктивний процес.

Дуже важливе значення в жіночій фертильності приділяється стану ендометрію. Зокрема, товщина й ультразвукова структура ендометрію є показниками, які насамперед можуть бути об'єктивно оцінені і проаналізовані [1–3, 7, 8]. Ці дослідження входять до обов'язкового переліку діагностики жінок із безпліддям і особливо при підготовці до програм екстракорпорального запліднення [7, 8]. Ендометрій представляє найбільш поширену тканину в жіночому репродуктивному тракті, і природно, що така масивна функціональна тканина кооперує своє функціонування з імунною системою. Відомо, що клітини імунної системи, будучи частиною контролюючих та комунікативних механізмів, знаходяться в тісній взаємодії з тканинами репродуктивного тракту і функціонально представлені в нормальній ендометрії. Кількість лейкоцитів на грам тканини ендометрію більша, ніж в інших репродуктивних тканинах, зокрема в маткових трубах, каналі шийки матки, ектоцервіксі, піхві. В ендометрії багато імунних клітин, серед яких Т- і В-лімфоцити, природні кілери, моноцити-макрофаги. Крім того, кількість імунних клітин змінюється залежно від фази циклу, зокрема, CD^{19+} -клітини ростуть від 300–400 у проліферативну фазу до 3000–4000 у секреторну фазу [38, 50–53].

Особливу увагу дослідники останнім часом приділяють ролі імунних клітин у репродуктивному процесі і в розвитку безпліддя. Зокрема, багато досліджень присвячено ролі кілерних клітин (NK) і Treg-клітин на ранніх термінах вагітності [54–57]. Показано, що NK і Treg-клітини надзвичайно важливі в процесах децидуалізації, ангіогенезу, підтримці зростання трофобласта та імунної толерантності під час вагітності. Також показано, що порушення імунної регуляції ендометрію тісно пов'язані з безпліддям, невиношуванням вагітності та іншою акушерською патологією [55–60].

При достатній увазі до клітин імунної системи жіночої репродуктивної сфери значення імунних клітин ендометрію при ендометріозі вивчено недостатньо. У той же час є дослідження, що вказують на те, що NK, отримані з периферичної крові здорових жінок, здатні до цитотоксичності щодо клітин ендометрію в пробірці. Однак активність перитонеальних NK, отриманих від жінок, хворих на ендометріоз, асоційований із безпліддям, є зниженою. Поясненням зниження активності NK при ендометріозі є збільшення експресії гальмівних рецеп-

торів вбивства клітини (killing of inhibitory receptors (KIRs)). Ці рецептори запобігають цитотоксичності проти клітини-мішені, на якій представлені антигени головного комплексу гістосумісності I класу (MHC I). Цікаво, що експресія KIR-рецепторів у жінок, хворих на ендометріоз, асоційований із безпліддям, збільшується. Цей самий феномен спостерігається при вагітності [54–56]. Важливим фактом є те, що ендометріюїдні клітини погано піддаються лізису гетерологічними NK, отриманими з периферичної крові, що вказує на наявність у ендометріюїдних клітинах (клітинах?) чинників, які протистоять імунній системі.

Крім того, імунні клітини відіграють важливу роль на всіх етапах репродуктивного процесу, у тому числі в процесах імплантації, як необхідні елементи для самої можливості запліднення та настання вагітності. Відомо, що імплантація та вагітність тісно пов'язані з так званім «вікном імплантації», яке, зі свого боку, завжди супроводжується змінами імунних клітин та їх середників [60–64]. Зокрема, відзначається високий рівень Т-хелперів 1-го типу (Th-1). Матково-плацентарне середовище також заселене великою кількістю клітин гематопоетичного походження. Серед них макрофаги, дендритні клітини та велика частка (65–70 %) NK. Щодо останніх доведена роль у регуляції росту трофобласта, секреції ангіогенних факторів, які викликають ремоделювання маткових судин [54–58].

Серед природжених факторів імунологічної резистентності, що беруть участь у підтримці гомеостазу черевної порожнини, ключовими клітинами виступають перитонеальні макрофаги, які, за даними літератури, становлять до 90 % клітин перитонеальної рідини [38, 40, 41]. У жінок, які страждають від ендометріозу, концентрація макрофагів збільшується порівняно зі здоровими чи безплідними без ендометріозу. З цієї позиції ендометріоз ще називають «хворобою макрофагів» [40]. Збільшення кількості макрофагів може бути пов'язане з гіперактивацією їх проліферації внаслідок запального процесу на тлі підвищеного рівня макрофаг — колоніестимулюючого фактора (M-CSF) та фактора хемотаксису моноцитів (MCP-1). Тому макрофаги виявилися на тривалий час мішенню для вивчення імунопатогенезу ендометріозу при безплідді [40, 41, 65, 66, 69, 71, 72]. Показано, що перитонеальні макрофаги, отримані від пацієнток із безпліддям на тлі ендометріозу, у пробірці здатні виділяти підвищену кількість прозапальних цитокінів (IL-6, IL-1 β та TNF- α) порівняно з перитонеальними макрофагами жінок з іншими доброякісними гінекологічними захворюваннями. Оскільки IL-6, IL-1 β та TNF- α сприяють адгезії клітин ендометрія в очеревину, то підвищення секреції цих цитокінів у жінок, хворих на ендометріоз, асоційований із безпліддям, можуть вносити вклад у розвиток та прогресування даного захворювання. З іншого боку, у результаті активації макрофагів відзначається підвищення рівня простагландинів (PGE), зокрема PGE₂, у перитонеальній рідині,

що може спричинити біль, зміни матки та трубного скорочення і бути причиною безпліддя за рахунок затримки транспорту яйцеклітини [30, 31, 40, 41, 65–68].

Макрофаги можуть бути класично активованими (M1) або активованими на позаклітинне середовище (M2). За наявності ІФН- γ та мікробних патернів, таких як LPS (ліпополісахариди переважно характерні для бактеріальної інфекції), макрофаги стають M1, тоді як за наявності Th2-типу цитокінів, таких як IL-4 та IL-13, макрофаги проходять альтернативну активацію в бік M2-фенотипу [67]. Поляризація макрофагів у бік M1 чи M2 різко змінює імунні властивості цих клітин, як свідчать потужні протимікробні властивості M1-макрофагів порівняно з вираженими регенеративними властивостями M2-макрофагів. Шляхом використання модуляторів можливо змінювати фенотип макрофагів із M1 на M2, відповідно отримуючи заданий спектр цитокінів та змінюючи імунологічний характер запального процесу. Однак при ендометріозі точно не з'ясований характер переважання M1 чи M2 та принцип дихотомії Т-хелперів 1-го та 2-го типу. Від останніх залежать характер переважання відповідно про- чи протизапальних цитокінів і можливість та перспективи імунокорекції за допомогою модуляції M1 у M2 чи навпаки [29, 30, 67–69].

Іншим важливим чинником обмеження антигенпрезентуючої функції макрофагів при ендометріозі та безплідді є зменшення експресії людських лейкоцитарних антигенів (HLA) ABC та HLA-DR на перитонеальних макрофагах у хворих на ендометріоз, що розцінюється як причина дефектної презентації антигена (ектопічного ендометрія). Останні публікації вказують на те, що на перитонеальних макрофагах хворих на ендометріоз, асоційований із безпліддям, характерна експресія неklasичних (захисних) антигенів HLA-G. Також, відомо, що втрати вагітності асоціюються з HLA-C-генотипом [55, 70–71]. Такий характер експресії антигенів HLA при ендометріозі подібний до аналогічного процесу при вагітності. Тільки при вагітності така тактика імунної системи зрозуміла — збереження плода, тоді як при ендометріозі — збереження ендометріозного вогнища. Таким чином, активовані макрофаги в перитонеальній рідині гіпотетично можуть контролювати кількість та розміри черевної патології ендометрію. На це вказують і ті дані, що використання нестероїдних протизапальних препаратів, які відновлюють цитотоксичність макрофагів, сприяє зниженню активності ендометріозу. Так само велика кількість синтезованих макрофагами імунних препаратів (цитокінів) може сприяти поширенню клітин ендометрію в кровоносні судини, сприяючи таким чином генералізації ендометріозу [70, 71].

Отже, останні літературні дані підтверджують, однак не повністю розкривають значення імунних факторів та їх інтеракції з ендокринними чинниками в розвитку та прогресуванні ендометріозу, що підтверджує необхідність подальших досліджень.

Висновок

Імунні механізми розвитку ендометріозу є мішенню для активного дослідження в усьому світі. Серед великої кількості елементів імунної системи найбільшу цікавість для вивчення в аспекті можливого прикладного значення для діагностики та прогнозування перебігу ендометріозу викликають імунні препарати, які здатні негайно реагувати на будь-який запальний процес, змінюючи свою концентрацію, та їх легко досліджувати. Однак до сьогодні немає глибокого розуміння всіх імунопатологічних аспектів ендометріозу, достеменно не відомо, чим відрізняється імунологічна реактивність при безплідді з ендометріозом та без нього та не відомі можливості імунотерапії як ендометріозу, так і безпліддя, асоційованого з ендометріозом. Навпаки, опубліковані дані вказують на те, що імунні клітини в перитонеальній рідині і, можливо, в зоні ураження не тільки не сприяють відторгненню ектопічного ендометрію, а й підтримують його ріст шляхом сприяння васкуляризації та метаболізму тканин через секрецію цитокінів.

Дослідження імуноендокринних інтеракцій розвитку ендометріозу дозволить ближче підійти до розуміння механізмів безпліддя при ендометріозі та можливості патогенетичного лікування захворювання.

Конфлікт інтересів. Автори констатують відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Ailamazian EK, Potin VV, Tarasova MA, et al, authors; Ailamazian EG, editor. *Ginekologija ot pubertata do postmenopauzy: prakticheskoe rukovodstvo dlia vrachei [Gynecology from pubertal to postmenopause: a practical guide for physicians]*. 3rd ed. Moscow: Medpress-inform; 2007. 284-302 pp. (in Russian).
2. Baskakov VP, Tsvelev IuV, Kira EF. *Endometrioidnaia bolezn' [Endometriosis disease]*. SPb: Izdatel'stvo N-L; 2002. 452 p. (in Russian).
3. Marchenko LA, Il'ina LM. *Modern conception of endometriosis development: a review. Problemy reproduktivnoy. 2011;(1):61-66. (in Russian)*.
4. Cramer DW, Missner SA. *The epidemiology of endometriosis. Ann N Y Acad Sci. 2002 Mar;955:11-22; discussion 34-6, 396-406.*
5. McLeod BS, Retzliff MG. *Epidemiology of endometriosis: an assessment of risk factors. Clin Obstet Gynecol. 2010 Jun;53(2):389-96. doi: 10.1097/GRF.0b013e3181db7bde.*
6. Dahno FV. *Infertility in Ukraine: analysis of situation. Zdorov'ja Ukrainy. Ginekologija, Akusherstvo, Reproduktivologija. 2011;(4):10-11. (in Ukrainian)*.
7. Yuzko AM, Yuzko TA, Rudenko NG. *Status and prospects of the use of assisted reproductive technologies in the treatment of infertility in Ukraine. Health of woman. 2013;(8):26-30. (in Ukrainian)*.
8. Macer ML, Taylor HS. *Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. Obstet Gynecol Clin North Am. 2012 Dec;39(4):535-49. doi: 10.1016/j.ogc.2012.10.002.*
9. Giudice LC. *Clinical practice. Endometriosis. N*

Engl J Med. 2010 Jun 24;362(25):2389-98. doi: 10.1056/NEJMcp1000274.

10. Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Apr;1127:92-100. doi: 10.1196/annals.1434.007.

11. Shafik A, Ratcliffe N, Wright JT. Importance of histological diagnosis in patients with pelvic pain and laparoscopic evidence of endometriosis. *Gynaecol Endosc.* 2009;(9):301-304. doi: 10.1046/j.1365-2508.2000.00366.x.

12. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: Is the relationship resolved? *Semin Reprod Med.* 2003 May;21(2):243-54. doi: 10.1055/s-2003-41330.

13. Bouquet De Jolinière J, Ayoubi JM, Gianaroli L, Dubuisson JB, Gogusev J, Feki A. Endometriosis: a new cellular and molecular genetic approach for understanding the pathogenesis and evolutivity. *Front Surg.* 2014 May 27;1:16. doi: 10.3389/fsurg.2014.00016.

14. Acién P, Velasco I. Endometriosis: a disease that remains enigmatic. *ISRN Obstet Gynecol.* 2013 Jul 17;2013:242149. doi: 10.1155/2013/242149.

15. Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001 May;96(1):21-34.

16. Tomassetti C, Meuleman C, Pexsters A, et al. Endometriosis, recurrent miscarriage and implantation failure: Is there an immunological link? *Reprod Biomed Online.* 2006 Jul;13(1):58-64.

17. Khan KN, Kitajima M, Inoue T, Fujishita A, Nakashima M, Masuzaki H. 17 β -estradiol and lipopolysaccharide additively promote pelvic inflammation and growth of endometriosis. *Reprod Sci.* 2015 May;22(5):585-94. doi: 10.1177/1933719114556487.

18. Mikhniina EA, Davidova NI, Kalinina NM, Ellinidi VN. Hormonal and immune changes in formation of endometrium pathology in women with external genital endometriosis. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2006;55(4):87-101. (in Russian).

19. Cakmak H, Guzeloglu-Kayisli O, Kayisli UA, Arici A. Immune-endocrine interactions in endometriosis. *Front Biosci (Elite Ed).* 2009 Jun 1;1:429-43.

20. Cakmak H, Guzeloglu-Kayisli O, Kayisli UA, Arici A. Immune-endocrine interactions in endometriosis. *Front Biosci (Elite Ed).* 2009 Jun 1;1:429-43.

21. Mikhniina EA, Davidova NI, Kalinina NM, Ellinidi VN. Hormonal and immune changes in formation of endometrium pathology in women with external genital endometriosis. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2006;55(4):87-101. (in Russian).

22. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, et al. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Hum Reprod.* 2010 Mar;25(3):642-53. doi: 10.1093/humrep/dep437.

23. Kosaka K, Fujiwara H, Tatsumi K, et al. Human chorionic gonadotropin (HCG) activates monocytes to produce interleukin-8 via a different pathway from luteinizing hormone/HCG receptor system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Nov;87(11):5199-208. doi: 10.1210/jc.2002-020341.

24. Young VJ, Browns JK, Saunders PT, Horne AW. The role of the peritoneum in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2013 Sep-Oct;19(5):558-69. doi: 10.1093/humupd/dmt024.

25. Khan KN, Kitajima M, Hiraki H, et al. Immunopathogenesis of pelvic endometriosis: Role of hepatocyte growth factor, macrophages and ovarian steroids. *Am J Re-*

prod Immunol. 2008 Nov;60(5):383-404.

26. Robboy SJ, Bean SM. Pathogenesis of endometriosis. *Reprod Biomed Online.* 2010 Jul;21(1):4-5. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.03.031.

27. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012 Sep;98(3):511-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.029.

28. Latha M, Vaidya S, Movva S, et al. Molecular pathogenesis of endometriosis; Toll-like receptor-4 A896G (D299G) polymorphism: a novel explanation. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2011 Mar;15(3):181-4. doi: 10.1089/gtmb.2010.0178.

29. Szymanowski K, Niepsuj-Biniaś J, Dera-Szymanowska A, et al. An influence of immunomodulation on Th1 and Th2 immune response in endometriosis in an animal model. *Biomed Res Int.* 2013;2013:849492. doi: 10.1155/2013/849492.

30. Iwabe T, Harada T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis-associated infertility. *Gynecol Obstet Invest.* 2002;53 Suppl 1:19-25. doi: 10.1159/000049420.

31. Itoh F, Komohara Y, Takaishi K, et al. Possible involvement of signal transducer and activator of transcription-3 in cell-cell interactions of peritoneal macrophages and endometrial stromal cells in human endometriosis. *Fertil Steril.* 2013 May;99(6):1705-13. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.01.133.

32. Greaves E, Cousins F, Murray A, et al. A novel mouse model of endometriosis mimics human phenotype and reveals insights into the inflammatory contribution of shed endometrium. *Am J Pathol.* 2014 Jul;184(7):1930-9. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.03.011.

33. Quatrone F, Sanchez AM, Pannese M, et al. The targeted delivery of interleukin 4 inhibits development of endometriotic lesions in a mouse model. *Reprod Sci.* 2015 Sep;22(9):1143-52. doi: 10.1177/1933719115578930.

34. Wira CR, Fahey JV, Rodriguez-Garcia M, Shen Z, Patel MV. Regulation of mucosal immunity in the female reproductive tract: the role of sex hormones in immune protection against sexually transmitted pathogens. *Am J Reprod Immunol.* 2014 Aug;72(2):236-58. doi: 10.1111/aji.12252.

35. Dun EC, Taylor RN, Wieser F. Advances in the genetics of endometriosis. *Genome Med.* 2010 Oct 14;2(10):75. doi: 10.1186/gm196.

36. Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, et al. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology.* 2007 Aug;148(8):3814-26. doi: 10.1210/en.2006-1692.

37. Dyson MT, Roqueiro D, Monsivais D, et al. Genome-wide DNA methylation analysis predicts an epigenetic switch for GATA factor expression in endometriosis. *PLoS Genet.* 2014 Mar 6;10(3):e1004158. doi: 10.1371/journal.pgen.1004158.

38. Lee SK, Kim CJ, Kim DJ, Kang JH. Immune cells in the female reproductive tract. *Immune Netw.* 2015 Feb;15(1):16-26. doi: 10.4110/in.2015.15.1.16.

39. Itoh F, Komohara Y, Takaishi K, et al. Possible involvement of signal transducer and activator of transcription-3 in cell-cell interactions of peritoneal macrophages and endometrial stromal cells in human endometriosis. *Fertil Steril.* 2013 May;99(6):1705-13. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.01.133.

40. Capobianco A, Rovere-Querini P. Endometriosis, a disease of the macrophage. *Front Immunol.* 2013 Jan 28;4:9. doi: 10.3389/fimmu.2013.00009.

41. Hutter S, Knabl J, Heublein S, et al. Macrophages: are they involved in endometriosis, abortion and pre-

- eclampsia and how? *J Nippon Med Sch.* 2013;80(2):97-103.
42. Ilie I, Ilie R. Cytokines and Endometriosis - the Role of Immunological Alterations. *Biotechnology, Molecular Biology and Nanomedicine.* 2013 Dec;1(2):8-18.
43. Lanfrancione L, Boraschi D, Ghiara P, et al. Human peritoneal mesothelial cells produce many cytokines (granulocyte colony-stimulating factor [CSF], granulocyte-monocyte-CSF, macrophage-CSF, interleukin-1 [IL-1], and IL-6) and are activated and stimulated to grow by IL-1. *Blood.* 1992 Dec 1;80(11):2835-42.
44. Cominelli A, Gaide Chevronnay HP, Lemoine P, Courtoy PJ, Marbaix E, Henriot P. Matrix metalloproteinase-27 is expressed in CD163+/CD206+ M2 macrophages in the cycling human endometrium and in superficial endometriotic lesions. *Mol Hum Reprod.* 2014 Aug;20(8):767-75. doi: 10.1093/molehr/gau034.
45. Chung HW, Wen Y, Chun SH, Nezhat C, Woo BH, Lake Polan M. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-3 mRNA expression in ectopic and eutopic endometrium in women with endometriosis: a rationale for endometriotic invasiveness. *Fertil Steril.* 2001 Jan;75(1):152-9.
46. Baker AB, Edwards D, Murphy G. Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities. *J Cell Sci.* 2002 Oct 1;115(Pt 19):3719-27.
47. Tagliani E, Erlebacher A. Dendritic cell function at the maternal-fetal interface. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011 Sep;7(5):593-602. doi: 10.1586/eci.11.52.
48. Takeda K. Introduction: Mucosal Immunology Special issue. *Int Immunol.* 2014 Sep;26(9):479-80. doi: 10.1093/intimm/dxu075.
49. Horne AW, Stock SJ, King AE. Innate immunity and disorders of the female reproductive tract. *Reproduction.* 2008 Jun;135(6):739-49. doi: 10.1530/REP-07-0564.
50. Lee S, Kim J, Jang B, et al. Fluctuation of peripheral blood T, B, and NK cells during a menstrual cycle of normal healthy women. *J Immunol.* 2010 Jul 1;185(1):756-62. doi: 10.4049/jimmunol.0904192.
51. Smith JM, Wira CR, Fanger MW, Shen L. Human fallopian tube neutrophils - a distinct phenotype from blood neutrophils. *Am J Reprod Immunol.* 2006 Oct;56(4):218-29. doi: 10.1111/j.1600-0897.2006.00410.x.
52. Kitaya K, Yamaguchi T, Yasuo T, Okubo T, Honjo H. Post-ovulatory rise of endometrial CD16(-) natural killer cells: in situ proliferation of residual cells or selective recruitment from circulating peripheral blood? *J Reprod Immunol.* 2007 Dec;76(1-2):45-53. doi: 10.1016/j.jri.2007.03.010.
53. Prieto GA, Rosenstein Y. Oestradiol potentiates the suppressive function of human CD4 CD25 regulatory T cells by promoting their proliferation. *Immunology.* 2006 May;118(1):58-65. doi: 10.1111/j.1365-2567.2006.02339.x.
54. Male V, Sharkey A, Masters L, Kennedy PR, Farrell LE, Moffett A. The effect of pregnancy on the uterine NK cell KIR repertoire. *Eur J Immunol.* 2011 Oct;41(10):3017-27. doi: 10.1002/eji.201141445.
55. Hiby SE, Regan L, Lo W, Farrell L, Carrington M, Moffett A. Association of maternal killer-cell immunoglobulin-like receptors and parental HLA-C genotypes with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2008 Apr;23(4):972-6. doi: 10.1093/humrep/den011.
56. Varla-Leftherioti M. Role of a KIR/HLA-C allelic recognition system in pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2004 Jun;62(1-2):19-27. doi: 10.1016/j.jri.2003.09.002.
57. Basta P, Majka M, Jozwicki W, et al. The frequency of CD25+CD4+ and FOXP3+ regulatory T cells in ectopic endometrium and ectopic decidua. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010 Oct 5;8:116. doi: 10.1186/1477-7827-8-116.
58. Tomassetti C, Meuleman C, Pexsters A, et al. Endometriosis, recurrent miscarriage and implantation failure: Is there an immunological link? *Reprod Biomed Online.* 2006 Jul;13(1):58-64.
59. Prieto GA. Progression of endometriosis to cancer: too MUCH FoxP3+ regulatory T-cell response? *Dis Model Mech.* 2011 Mar;4(2):139-40. doi: 10.1242/dmm.007278.
60. Chernyshov VP, Sudoma IA, Dons'koy BV, Goncharova YA. Multiple immune accentuations in women with IVF failures and efficacy of intravenous immunoglobulin administration. *Zhurnal NAMN Ukrain'ny.* 2013;19(2):212-218. (in Russian).
61. Ol'khovskaia MA. Biomarkers of implantation window (a review). *Problemy reproduktiv. 2007;(1):72-77.* (in Russian).
62. Burlev VA, Kuz'michev LN, Shchetinina NS, Il'iasova NA, Onishchenko AC. Molecular mechanisms of implantation window: role in IVF failure (a review). *Problemy reproduktiv. 2009;(6):24-27.* (in Russian).
63. Yun BH, Jeon YE, Chon SJ, et al. The Prognostic Value of Individual Adhesion Scores from the Revised American Fertility Society Classification System for Recurrent Endometriosis. *Yonsei Med J.* 2015 Jul;56(4):1079-86. doi: 10.3349/ymj.2015.56.4.1079.
64. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2015 Nov-Dec;21(6):809-25. doi: 10.1093/humupd/dmv035.
65. Khoufache K, Bazin S, Girard K, et al. Macrophage migration inhibitory factor antagonist blocks the development of endometriosis in vivo. *PLoS One.* 2012;7(5):e37264. doi: 10.1371/journal.pone.0037264.
66. Mahdian S, Aflatoonian R, Yazdi RS, et al. Macrophage migration inhibitory factor as a potential biomarker of endometriosis. *Fertil Steril.* 2015 Jan;103(1):153-9.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.09.031.
67. Wang Y, Fu Y, Xue S, et al. The M2 polarization of macrophage induced by fractalkine in the endometriotic milieu enhances invasiveness of endometrial stromal cells. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013 Dec 15;7(1):194-203.
68. Gmyrek GB, Sieradzka U, Goluda M, et al. Flow cytometric evaluation of intracellular cytokine synthesis in peripheral mononuclear cells of women with endometriosis. *Immunol Invest.* 2008;37(1):43-61. doi: 10.1080/08820130701554962.
69. Barad DH, Yu Y, Kushnir VA, et al. A randomized clinical trial of endometrial perfusion with granulocyte colony-stimulating factor in in vitro fertilization cycles: impact on endometrial thickness and clinical pregnancy rates. *Fertil Steril.* 2014 Mar;101(3):710-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.016.
70. Billington WD. The immunological problem of pregnancy: 50 years with the hope of progress. A tribute to Peter Medawar. *J Reprod Immunol.* 2003 Oct;60(1):1-11.
71. Kondo W, Dal Lago EA, Francisco JC, et al. Effect of the bone marrow derived-mononuclear stem cells transplantation in the growth, VEGF-R and TNF-alpha expression of endometrial implants in Wistar rats. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Oct;158(2):298-304. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.05.004.
72. Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A, Kitajima M, Sekine I, Ishimaru T. Differential macrophage infiltration in early and advanced endometriosis and adjacent peritoneum. *Fertil Steril.* 2004 Mar;81(3):652-61. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.07.037.

Отримано 11.06.2018 ■

Коваль Г.Д.

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

**Эндометриоз, ассоциированный с бесплодием:
интеракция иммуноэндокринных нарушений
(обзор литературы)**

Резюме. Эндометриоз (эндометриоидные гетеротопии) — это патологический процесс, при котором в миометрии или других органах половой системы и вне ее возникают очаги, структура которых характеризуется наличием эпителиальных и стромальных элементов, присущих эндометрию. Патогенез эндометриоза и ассоциированного с ним бесплодия считается невыясненным. Однако большинство ученых сходятся во мнении, что в любом случае возможность эктопического роста эндометрия может быть при двух условиях: при способности эндометрия к пролиферации за пределами физиологической локализации с после-

дующей инфильтрацией в подчиненную ткань (например, строму брюшины) и наличии особых условий для его функционирования в среде новой локализации — соответствующего гормонального фона и нужных ростовых факторов. Все эти процессы регулируются факторами иммунитета, которые рассматриваются, наряду с эндокринными и генетическими (ведущими) факторами развития заболевания. Работа выполнялась путем осмотра публикаций баз данных PubMed, Medline за последние десятилетия.

Ключевые слова: эндометриоз; бесплодие; иммунные факторы; цитокины; иммунные клетки; патогенез; обзор

H.D. Koval

State Higher Education Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

**Endometriosis associated with infertility:
interactions of immunoendocrine violations
(literature review)**

Abstract. Endometriosis (endometrioid heterotopies) is a pathological process in which in the myometrium or other organs of the reproductive system and out of it, there are focal areas whose structure is characterized by the presence of epithelial and stromal elements with endometrial characteristics. The pathogenesis of endometriosis and associated infertility is unclear. However, most scientists agree that in any case, there is a risk of ectopic growth of the endometrium in two cases: the ability of the endometrium to proliferate outside the limits of physiological localization with subsequent infiltration into the substructure

(for example, stroma of the peritoneum), and under specific conditions for its functioning in the environment of new localization — the presence of corresponding hormonal background and the necessary growth factors. All these processes are regulated by the factors of immunity that are considered, along with endocrine and genetic, as leading factors in the development of the disease. The work was carried out by reviewing of the publications of PubMed and Medline databases in recent decades.

Keywords: endometriosis; infertility; immune factors; cytokines; immune cells; pathogenesis; review