

© Е. А. Михнина¹, Н. И. Давыдова²,
В. Н. Эллиниди²,
Н. М. Калинина²

¹ НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург;

² Всероссийский центр экстренной и
радиационной медицины МЧС России,
Санкт-Петербург

ОСОБЕННОСТИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ, МЕСТНОГО И СИСТЕМНОГО ИММУНИТЕТА ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ВНУТРЕННЕМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ (АДЕНОМИОЗЕ) И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ

■ В данной статье представлен обзор научных публикаций, посвященный вопросам состояния местного иммунитета, роли половых стероидов и их рецепторов в эу- и эктопическом эндометрии женщин с аденомиозом, вклад аденомиоза в нарушение репродуктивной функции, современные методы диагностики и терапии.

■ **Ключевые слова:** аденомиоз; эндометрий; половые стероиды и их рецепторы; местный и системный иммунитет

Внутренний эндометриоз (аденомиоз) характеризуется поражением матки, различают формы узловую, очаговую, диффузную. В отличие от других локализаций эндометриоза, развивающихся в основном из функционального слоя эндометрия, внутренний эндометриоз возникает из базального слоя эндометрия [4, 15], характеризуется прогрессивным инвазивным ростом желез эндометрия в толщу миометрия тела и перешейка матки, в интерстициальные отделы маточных труб [36]. Процесс гиперплазии проявляется не только в разрастании гетеротопических очагов, он сопровождается и гиперплазией мышечных элементов маточной стенки [11].

Частота аденомиоза достигает 70–90 % [4] среди всех случаев эндометриоза. Глубина поражения миометрия при аденомиозе, его форма не зависят от возраста больных [1].

Среди всех причин женского бесплодия на долю аденомиоза приходится около 20 % [36]. Вторичное бесплодие при аденомиозе наблюдается в 4 раза чаще первичного [5]. В 96 % случаев женщины остаются бесплодными, несмотря на лечение [13].

Сопутствующим патологическим процессом при аденомиозе в 49–85 % [1, 4, 8] является миома матки. Сочетание аденомиоза с эндометриозом других половых органов, преимущественно яичников, отмечено у 25,2 % [1]. У 31,4 % больных с аденомиозом выявлена гиперплазия эндометрия. Схожесть с симптомами других заболеваний приводит к тому, что специфичность гинекологического обследования не позволяет установить диагноз в 88 % случаев [23].

Ведущее значение в диагностике придается морфологическим исследованиям, однако точность обнаружения гетеротопического эндометрия не превышает 70–85 % [15, 17] даже при исследовании материала после гистерэктомии [6]. Ультразвуковая диагностика позволяет заподозрить аденомиоз при его диффузной форме, определить локализацию и размер очагов при его узловой форме [16], точность диагностики не превышает 62–86 % [14], возможности ее ограничены [49]. Для гистероскопической диагностики аденомиоз является наиболее трудным видом патологии [14], верифицировать диагноз удается от 70 % [1] до 90,8 % [30].

Гистологически очаги аденомиоза представлены эпителием и цитогенной стромой, идентичной эндометрию. Эндометриальные железы представлены базальным типом строения, строма, окружающая железы, имеет цитогенный характер и состоит из фибробластных клеток с переменным содержанием коллагеновых волокон, лимфоцитов, гистиоцитов и мелких тонкостенных кровеносных сосудов [19]. Гетеротопическое смещение эндометрия объясняется активацией тканевых и лизосомальных протеаз, в том числе и коллагеназ фибробластических элементов пролиферирующей межмышечной соединительной ткани миометрия, под влиянием локальных гормональных нарушений (гиперэстрогения); характеризуется скоп-

лением тканевых базофилов вокруг эндометриодных гетеротопий, продуцирующих биологически активные вещества: серотонин, гистамин и др. По данным Inagaki N. и соавт. при аденомиозе в полости матки отмечается не только повышение уровня металлопротеиназ (MMP-2 и MMP-9), но и TGF- β 1 (трансформирующий фактор роста β), IL-1 β (интерлейкин) [64].

Развитие очагов эндометриоза в мышечной стенке матки при аденомиозе связано с активацией системных и локальных воспалительных реакций, обусловленных Th-1 (Т-хелперы 1) типом иммунного ответа. Это проявляется увеличением количества активированных лимфоцитов с маркером CD25+ (CD — кластер дифференцировки), как хелперов (CD4+CD25+), так и NK-клеток (NK — натуральные киллерные) (CD16+CD25+) в крови, что сопровождается усилением синтеза и продукции IFN- γ (интерферон). В эндометрии имеет место увеличение активированных CD20+HLA-DR+ и повышение количества различных субпопуляций NK-клеток в эндометрии, которое сопровождается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов эндометриальными макрофагами [10].

По данным Сотниковой Н. Ю. и соавт. выявленные изменения в субпопуляциях NK-клеток сопровождаются нарушением цитотоксической функции этих клеток, что сочетается со снижением этой функции специфических цитотоксических лимфоцитов CD8+, так как авторами выявлено снижение экспрессии HLA II класса (HLA-DQ) эндометриодными клетками [26]. При аденомиозе отмечено повышение НСТ (бактерицидность) позитивных нейтрофилов.

В очаге аденомиоза снижено количество CD8+-лимфоцитов, В- (CD20+), В1-лимфоцитов (CD20+CD5+), активированных В-клеток (CD20+CD25+ и CD20+HLA-DR+), однако повышено содержание Т-хелперов как экспрессирующих внутриклеточно IL-4, так и синтезирующих IFN- γ , NK-клеток CD16+ и CD56+ [10].

В эндометрии увеличено количество Т-хелперов, экспрессирующих внутриклеточно IL-2, снижено содержание Т-хелперов, синтезирующих IL-4. Как и при наружном генитальном эндометриозе (НГЭ), в эндометрии при аденомиозе увеличено количество как зрелых Т-лимфоцитов с маркером CD25+, так и Т-хелперов CD4+CD25+, также увеличено количество зрелых Т-лимфоцитов CD3+HLA-DR+ [37]. По данным Брагина Б. И. количество В-клеток CD20+, CD20+CD5+ и CD20+HLA-DR+ снижено, а В-клеток CD20+CD25+ повышено, также повышено содержание NK-клеток CD16+, CD16+CD25+ и CD56+ [10].

Содержание факторов роста и уровни рецепции половых стероидов в эндометрии при аденомиозе сходны с НГЭ. При аденомиозе в эндометрии в фолликулярную фазу уровень RE (рецепторы эстрогенов) и RP (рецепторы прогестерона) выше, чем в лютеиновую фазу цикла. Концентрация RE повышена и в фолликулярную, и в лютеиновую фазы цикла. В миометрии и очагах аденомиоза экспрессия IGF-I-R (рецептор инсулиноподобного фактора роста 1) в фолликулярную фазу выше, чем в лютеиновую фазу цикла, в эндометрии различия не выявлены. Экспрессия EGF-R (рецептор фактора роста фибробластов) в эндометрии в фолликулярную фазу в 2 раза выше, чем в лютеиновую фазу цикла. Не выявлено различий в экспрессии EGF-R в очагах аденомиоза и миометрия на протяжении менструального цикла [45].

Железистый эпителий в эндометриодных гетеротопиях при аденомиозе характеризуется низкой функциональной активностью, поскольку уровень рецепторов половых стероидов, особенно RP, в них снижен, независимо от уровня половых стероидов в крови [19]. По мнению Стрижкова А. М., Давыдова А. И. структурно-функциональные особенности железистого эпителия генетически запрограммированы, подверженность их гормональному влиянию является вторичной, обусловленной дифференцировкой клеток [36]. Под влиянием прогестерона в очагах аденомиоза не происходит полноценной секреторной трансформации, которая присутствует в эндометрии [17]. При гистохимическом исследовании в клетках железистого эпителия очагов аденомиоза в секреторную фазу цикла количество гликогена незначительно, однако имеет место высокий уровень экспрессии РНК, что подтверждает слабое влияние прогестерона. Очаги аденомиоза характеризуются как локальной, так и распространенной гетерогенностью функционального состояния железистого и стромального компонентов [1], при этом уровень рецепции эстрогенов и прогестерона также характеризуется асинхронностью и мозаичностью [27]. Эти изменения авторы объясняют автономностью и относительной гормональной независимостью очагов аденомиоза. Циклические изменения в очагах аденомиоза неполноценны и, по мнению Thomas E. J., зависят от уровня их клеточной дифференцировки, а не от гормональной стимуляции [42, 63]. Novak E. R. и соавт. отмечают, что ткань в очагах аденомиоза чувствительна к эстрогенам, но не реагирует на прогестерон [57], что косвенно подтверждается данными Тамауа Т. и соавт., которые выявили постоянные уровни экспрессии RE, RA (рецепторы андрогенов) при значительном снижении или отсутствии экспрессии RP [60].

Таким образом, особенностью эндометрия при аденомиозе является функциональная несостоятельность при нормальной экспрессии рецепторов эстрогенов, приводящая к неадекватной передаче сигнала и индукции эстрогенчувствительных генов, в конкретном случае — гена рецепторов прогестерона [7] и, как следствие, снижение или отсутствие экспрессии рецепторов прогестерона [28, 54].

Отсутствие циклических колебаний в очагах аденомиоза содержания RE, RP, RA и RG (кортикостероидов) отметили Краснопольский В. И. и соавт. [21]. Однако Куценко И. И. при изучении морфологических особенностей очагов аденомиоза у 66,6 % больных выявил пролиферирующий аденомиоз [23]. Реакция очагов аденомиоза на эстрогены, способствующая преобладанию пролиферативного эпителия, сопровождающаяся митотической активностью, отмечена Железновым Б. И., Стрижаковым А. Н. [17]. Печеникова В. А., отметившая мозаичность экспрессии RE и RP, сопровождающуюся гормонально инертными и активными формами аденомиоза, высказывает мнение о возможном сохранении гормональной чувствительности неактивного аденомиоза [27].

В очагах аденомиоза выявлены высокая пролиферативная активность и низкий уровень апоптоза стромальных и эпителиальных клеток, что по молекулярно-биологическим особенностям приближает их к гиперплазированному эндометрию [25].

Установлено, что на поверхности стромальных клеток эутопического и эктопического эндометрия снижена экспрессия Fas-антигена (трансмембранная молекула суперсемейства рецепторов факторов некроза опухолей) и повышена экспрессия FasL (CD95L — лиганд Fas, взаимодействие которого с Fas индуцирует апоптоз), что свидетельствует о нарушении готовности этих клеток к апоптозу и может быть одним из механизмов, обуславливающих способность клеток очагов аденомиоза избежать атаки со стороны цитотоксических лимфоцитов [3], отправив их в апоптоз при условии экспрессии ими CD95+ или Fas-антигена. Выявлена повышенная экспрессия mRNA (матричная рибонуклеиновая кислота) TGF- β [29]. Таким образом, при нормальной экспрессии рецепторов эстрогенов и нормальном уровне эстрадиола в крови при аденомиозе имеет место нарушение баланса процессов пролиферации и апоптоза клеток очагов в сторону пролиферации, следствием чего может явиться толерантность к прогестерону [52].

Гиперпластические процессы эндометрия были выявлены у 31,4–32,7 % больных с аденомиозом [8, 36]. Среди гиперпластических процессов преобладали железистая или железисто-кистозная гиперплазия (ЖКГ) в сочетании с полипами эн-

дометрия (56,2 % больных), железистые полипы эндометрия на фоне неизменной слизистой тела матки (25–51 %) [36, 38]. При изучении рецепции половых стероидов в фиброзно-железистом полипе эндометрия и эндометрии с задержкой развития была выявлена низкая пролиферативная активность и в железах и в строме. Уровень RE и PR был высок и соответствовал пролиферативному эндометрию [59]. В периферической крови и аспирате из полости матки при полипах и ЖКГ эндометрия выявлено снижение экспрессии гена PTEN (способствующего дефосфорилированию липидов, в частности, PIP-3 (фосфотидил-инозитол (3, 4, 5) трифосфат), основная мишень PI3K (фосфотидил-инозитол-3'-киназы), участвующего в регуляции клеточного цикла и апоптоза). Отмечено понижение активности функции ферментов стероидогенеза цитохрома P450 — CYP19 (эстрогенсинтетаза), CYP17 (17 α -гидроксилаза) и KOMT (катехол-О-метилтрансфераза) [35].

Повышение экспрессии bcl-2 (протоонкоген, кодирует цитоплазматический и мембранный белок клеток, ингибирующий апоптоз) и прекращение апоптоза является важным механизмом, лежащим в основе патогенеза эндометриальных полипов. Так повышение экспрессии bcl-2, выявленное в фолликулярную фазу цикла при сниженном или почти отсутствующем уровне RP приводит к тому, что в течение поздней секреторной фазы полип, имея повышенную экспрессию RE, не сбрасывается эндометрием в течение менструации [61]. При наличии эндометриальных полипов, так же как и при аденомиозе, в полости матки выявлено повышение уровня IFN- γ , содержания металлопротеиназ и IL-1 β [64].

Стрижаков А. Н. и Давыдов А. И. придают самостоятельное значение рецидивирующей гиперплазии в патогенезе аденомиоза как начальной стадии развития заболевания, которая инициирует гиперпластические изменения в других тканях матки и способствует высокой сочетаемости аденомиоза с доброкачественной патологией эндометрия [15, 36]. Гиперплазированный, интенсивно развивающийся эндометрий обладает повышенной инвазивной активностью и становится фактором риска развития гиперпластических процессов в миометрии [32, 33].

Наиболее часто при аденомиозе диагностируется миома матки [1, 4, 8, 39], что отражает наличие общих патогенетических факторов в формировании и развитии этих заболеваний [12, 17, 20]. В яичниках гиперпластические процессы при аденомиозе наблюдаются в 2 раза чаще, чем в эндометрии [19]. Отмечена прямая зависимость между частотой гиперпластических процессов в яичниках и степенью распространения аденомиоза.

По мнению Савицкого Г. А. «приобретение гормоннезависимости тканями органов половой сферы человека... связано с длительными нарушениями локального гормонального гомеостаза, в первую очередь, с аномалиями концентрационно-временных параметров специфической гормональной регуляции» [31, 34].

По мнению Кудриной Е. А. параллельное существование гиперпластической патологии эндометрия следует считать единым состоянием репродуктивной системы с развитием доброкачественных гиперпластических изменений гормонально зависимых органов [22].

В эндометрии и миометрии при аденомиозе, эндометриозе и миоме матки эстрогены синтезируются из андрогенов под действием фермента ароматазы (эстрогенсинтетазы), основным компонентом которой является ароматаза цитохрома P450 P45019 (CYP19). В ткани эндометрия эстрадиол превращается в катехолэстрогены (2- или 4-гидроксиэстрадиол), которые метаболизируются в семихиноны и хиноны, катализируемые цитохромами P4501A (гидроксилазы эстрогенов), способные взаимодействовать с молекулярным кислородом, образуя супероксидные радикалы. В итоге ДНК подвергается ковалентной модификации продуктами альдегидной обработки липоперекисей, гидроксильными радикалами или в результате связывания с хинонами [53]. Дериваты 2-катехолэстрогенов (2,3-хиноны) образуют с ДНК стабильные аддукты, сохраняющиеся в молекуле ДНК до репарации. Производные 4-катехолэстрогенов (3, 4-хиноны) образуют с ДНК депурирующие аддукты, оставляя после себя беспуриновые нерепарируемые участки, и способствуя тем самым «закреплению» генотоксического повреждения [55]. Катехолэстрогены (4-гидроксиэстрадиол) связываются с RE- β и вызывают повреждение ДНК. В тканях миом активность 4-гидроксилазы выше, чем активность 2-гидроксилазы, что обуславливает способность эстрогенов индуцировать процессы пролиферации. В эндометрии 4-гидроксилазы эстрогенов выявлялись преимущественно в строме [65]. Дальнейший метаболизм катехолэстрогенов протекает с участием КОМТ и глутатионтрансферазы (ГТ) с образованием неактивных и немутагенных производных. Выявлено, что активность КОМТ в эндометрии и миометрии стимулируется прогестероном [51]. Инициация опухолей под действием катехолэстрогенов возможна, когда вызванные ими повреждения ДНК затрагивают онкогены или гены-супрессоры [46].

Таким образом, эстрогены в эндометрии при аденомиозе, эндометриозе, миоме матки оказывают два механизма воздействия: промоторный (физиологический — стимуляция пролиферации) и

генотоксический (повреждение ДНК). Эстрогены обеспечивают репликацию поврежденной клетки до того, как эти повреждения будут восстановлены [24]. Генотоксический эффект на эндометрий реализуется со временем. Индуцируют генотоксические повреждения не эстрогены, циркулирующие в крови, а экстрагонадные эстрогены, то есть тканевые [58], возможно, за счет факторов лимфоцитарно-макрофагальных инфильтратов и генерации свободнорадикальных реакций [40].

Аденомиоз, миома матки, гиперпластические процессы эндометрия расцениваются как фактор риска онкологической патологии [9].

Терапия аденомиоза

Ведущее значение в терапии аденомиоза отводится гистероскопической электрокоагуляции очагов эндометриоза при небольших размерах матки и глубине железистой инвазии до 5 мм с предварительной гормонотерапией в течение 8–10 месяцев. Эффективность терапии 78–89 %, беременность наступает у 42 % женщин [2, 18].

При обширных поражениях выполняется гистероскопическая абляция (резекция), клинический эффект отмечен в 88,5 % [2].

При выраженной клинике и неэффективности гормонотерапии больным с аденомиозом выполняется оперативное вмешательство в объеме гистерэктомии.

Основой фармакотерапии манифестных форм аденомиоза является гормонотерапия с целью достижения временной аменореи [6, 43]. Лекарственные препараты, используемые для терапии аденомиоза, совпадают с лечением НГЭ (аналоги гонадотропных релизинг-гормонов, антигестагены, антигонадотропные препараты и прогестагены), но эффективность их меньше, чем при использовании традиционной гемостатической терапии [18, 41]. Необходимость назначения гормонотерапии при отсутствии гиперпластических процессов в эндометрии сомнительна.

Авторы многоцентрового исследования показали, что в 93 % случаев фармакотерапия аденомиоза малоэффективна, неэффективна или приводит лишь к временному улучшению состояния женщин [50]. По данным Рухляда Н. Н. эффективность гормональной терапии при аденомиозе составляет 66,7 %, число рецидивов после отмены препаратов достигает 83,5 % [30].

При рецидивирующей гиперплазии эндометрия и аденомиозе используется гормональная внутриматочная система «Мирена», содержащая левоноргестрел [44].

Иммунологические эффекты даназола схожи у женщин с эндометриозом и аденомиозом [47, 48, 56, 62].

С целью снижения эндогенных эстрогенов в онкологии используют ингибиторы ароматазы. Наибольший интерес представляют ингибиторы ароматазы, блокирующие только конверсию андростендиона в эстрон и тестостерона в эстрадиол. К этим препаратам относятся лекарственные вещества второго поколения селективных нестероидных ингибиторов: фадразол (CGS 16949A), летразол (CGS 20267) и анастрозол (арамидекс). Препараты не обладают прогестагенной и андрогенной активностью, не влияют на синтез альдостерона и кортизола. В гинекологии ингибиторы ароматазы не используются.

Таким образом, из представленного обзора очевидно, что внутренний эндометриоз — тяжелое заболевание, характеризующееся морфофункциональной перестройкой эутопического эндометрия, наличием очагов аденомиоза, резистентных к регуляторным влияниям как эндокринной, так и иммунной систем, характеризующихся дисбалансом процессов пролиферации и апоптоза, нарушением структуры и функции органа, неблагоприятным прогнозом излеченности и восстановления репродуктивной функции.

Статья представлена М. И. Ярмолинской
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

Литература

1. Адамян Л. В. Эндометриозы / Адамян Л. В., Кулаков В. И. — М.: Медицина, 1998. — 320 с.
2. Алгоритм лечения больных с внутренним эндометриозом / Кузьменко Е. А., Казаков Б. А., Кузьменко В. А. [и др.] // Материалы III российского форума «Мать и дитя»: Тез. докл. — М., 2001. — С. 377–378.
3. Анциферова Ю. С. Регуляция экспрессии FAS= и FASL= молекул эндометриальными стромальными клетками при эндометриозе / Анциферова Ю. С., Сотникова Н. Ю., Посисева Л. В., Богатова И. К. // Медицинская иммунология. — 2004. — Т. 6, № 3–5. — С. 373.
4. Баскаков В. П. Клиника и лечение эндометриоза / Баскаков В. П. — Л.: Медицина, 1990. — 240 с.
5. Баскаков В. П. Состояние репродуктивной функции женщины при эндометриозе / Баскаков В. П. // Проблемы репродукции. — 1995. — № 2. — С. 15–18.
6. Баскаков В. П. Эндометриозидная болезнь / Баскаков В. П., Цвелев Ю. В., Кира Е. Ф. — СПб.: Нева-Люкс, 2002. — 452 с.
7. Бернштейн Л. М. Гормональный канцерогенез / Бернштейн Л. М. — СПб.: Наука, 2000. — 200 с.
8. Боровкова Л. В. Репродуктивная функция у больных с генитальным эндометриозом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2004. — 34 с.
9. Бохман Я. В. Онкологические аспекты эндометриоза / Бохман Я. В., Баскаков В. П., Колосов А. Е. // Акуш. и гин. — 1979. — № 10. — С. 47–49.
10. Брагин Б. И. Особенности внутриклеточного синтеза цитокинов и активация Т-хелперов на системном и локальном уровнях у женщин репродуктивного возраста при различных формах генитального эндометриоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иваново, 2004. — 19 с.
11. Брауде И. Л. Эндометриоз (аденомиоз, аденомиома) / Брауде И. Л., Малиновский М. С., Серебров А. И. // Брауде И. Л. Неоперативная гинекология / Брауде И. Л. — М.: Медицина, 1957. — С. 219–230.
12. Вихляева Е. М. Миома матки / Вихляева Е. М., Василевская Л. Н. — М.: Медицина, 1981. — 159 с.
13. Газазян М. Г. Эффективность различных видов гормональной терапии при внутреннем эндометриозе / Газазян М. Г., Иванова Т. С. // Актуальные вопросы оперативной гинекологии и репродуктологии человека: материалы 1-го Кубанского конгресса по гинекологии. — Анапа, 2001. — С. 192–193.
14. Гистероскопия / Савельева Г. М., Бреусенко В. Г., Каплушева Л. М. [и др.] — М.: ГЗОТАР Медицина, 1999. — 176 с.
15. Дамиров М. М. Аденомиоз: клиника, диагностика и лечение / Дамиров М. М. — М.: Триада, 2002. — 294 с.
16. Демидов В. Н. Эхография органов малого таза у женщин: практическое пособие. Вып. 1. Эндометриоз / Демидов В. Н., Гус А. И., Адамян Л. В., Хачатрян А. К. — М.: НИКИЭТ, 1997.
17. Железнов Б. И. Генитальный эндометриоз / Железнов Б. И., Стрижаков А. Н. — М.: Медицина, 1985. — 160 с.
18. Каплушева Л. М. Эффективность современных методов лечения внутреннего эндометриоза (аденомиоза) / Каплушева Л. М., Бреусенко В. Г. // Ж. акуш. жен. болезн. — 2002. — Т. LI, Вып. 3. — С. 73–77.
19. Кондриков Н. И. Аденомиоз: некоторые клиничко-морфологические особенности / Кондриков Н. И., Адамян Л. В., Могиревская О. А., Бобкова М. В. // Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки (с курсом эндоскопии): материалы международного конгресса. — М., 1997. — Т. 2. — С. 13–15.
20. Кондриков Н. И. Структурно-функциональные основы гиперпластических изменений эндометрия женщин: дис. ... д-ра. мед. наук. — М., 1991. — 370 с.
21. Краснополяский В. И. Изменение рецепторов стероидных гормонов при распространенных формах генитального эндометриоза, гиперпластических и злокачественных процессах / Краснополяский В. И., Ищенко А. И., Кузьмина З. В., Герштейн Е. С. // Акуш. и гин. — 1994. — № 5. — С. 35–38.
22. Кудрина Е. А. Современные подходы к патогенезу, диагностике и лечению генитального эндометриоза: дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1999. — 280 с.
23. Куценко И. И. Клиничко-морфологическая диагностика и особенности лечения различных по активности форм генитального эндометриоза: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. — М., 1995. — 52 с.
24. Моисеенко В. М. Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы / Моисеенко В. М., Семиглазов В. Ф., Тюляндин С. А. — СПб.: Грифон, 1997. — 255 с.
25. Новый взгляд на природу эндометриоза (аденомиоза) / Сидорова И. С., Коган Е. А., Заиратьянц О. В. [и др.] // Акуш. и гин. — 2002. — № 3. — С. 32–38.

26. Особенности популяционного состава и функциональной активности иммунокомпетентных клеток периферической крови у женщин с различными формами эндометриоза / Сотникова Н. Ю., Посисеева Л. В., Анциферова Ю. С. [и др.] // Акуш. и гин. — 1999. — № 6. — С. 33–36.
27. Печеникова В. А. Клиника, морфофункциональная характеристика аденомиоза и его опухолевой трансформации: дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2005. — 180 с.
28. Резников А. В. Физиологические аспекты рецепции андрогенов / Резников А. В. // Физиология гормональной рецепции / Ред. Шалапина В. Г. — Л.: Наука, 1986.
29. Роль локальных иммунных нарушений в формировании очагов эндометриоза / Анциферова Ю. С., Сотникова Н. Ю., Посисеева Л. В. [и др.] // Russian Journal of immunology. — 2005. — Vol. 9, Suppl. 2. — С. 187–188.
30. Рухляда Н. Н. Диагностика и лечение манифестного аденомиоза / Рухляда Н. Н. — СПб.: ЭЛБИ, 2004. — 204 с.
31. Савицкий Г. А. Локальная гиперэстроидемия матки как основной фактор патогенеза прогрессирования гормонзависимых гиперпластических процессов эндометрия и миометрия / Савицкий Г. А. // Состояние и пути совершенствования специализированной акушерско-гинекологической помощи: Сб. трудов. — Л., 1987. — С. 49.
32. Савицкий Г. А. Локальная гормонемия и некоторые гиперпластические процессы матки / Савицкий Г. А., Герман М. С. — Кишинев: Шниинца, 1987. — 146 с.
33. Савицкий Г. А. Локальная гормонемия матки и гиперпластические процессы эндометрия / Савицкий Г. А., Свечникова Ф. А. // Акуш. и гин. — 1985. — № 11. — С. 37–41.
34. Савицкий Г. А. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии) / Савицкий Г. А., Савицкий А. Г. — СПб.: ЭЛБИ, 2000. — 240 с.
35. Семенова Е. Д. Роль опухолевых супрессоров в развитии гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе / Семенова Е. Д., Кипич Н. В., Кулагина Н. В. // Russian Journal of immunology. — 2005. — Vol. 9, Suppl. 2. — P. 208.
36. Стрижаков А. Н. Эндометриоз: клинические и теоретические аспекты / Стрижаков А. Н., Давыдов А. И. — М.: Медицина, 1996. — 330 с.
37. Ткаченко Э. Р. Комбинированное лечение распространенных форм генитального эндометриоза и его влияние на иммунную систему: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1995.
38. Уварова Е. В. Клинико-патогенетическое обоснование врачебной тактики при сочетанных доброкачественных гиперпластических процессах матки у больных репродуктивного возраста / Уварова Е. В. // Акуш. и гин. — 1989. — № 7. — С. 19–24.
39. Уварова Е. В. Сочетанная доброкачественная патология эндо- и миометрия у больных репродуктивного возраста: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. — М., 1993. — 46 с.
40. Ability of lymphocytes infiltrating breast-cancer tissue to convert androstenedione / Berstein L. M., Poroshina T., Zimarina T. [et al.] // Int. J. Cancer. — 1998. — Vol. 77. — P. 485–487.
41. Barbieri R. L. Endometriosis and the estrogen threshold theory. Relation to surgical and medical treatment / Barbieri R. L. // J. Reprod. Med. — 1998. — Vol. 43, N 3. — P. 287–292.
42. Bergqvist A. Oestrogen and progesterone receptors in endometriotic tissue and endometrium: comparison according to localisation and recurrence / Bergqvist A., Ferno M. // Fertility and Sterility. — 1993. — Vol. 69. — P. 63–68.
43. Bergqvist A. Changes in quality of life after hormonal treatment of endometriosis / Bergqvist A., Theorell T. // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2001. — Vol. 80. — P. 628–637.
44. Cameron I. T. The levonorgestrel intrauterine system: the benefits of reduced bleeding / Cameron I. T. // Eur. J. Contracept. Reprod. Health. Care. — 2001. — Vol. 6. — P. 27–32.
45. Changes in the concentration of receptors of insulin-like growth factor-1, epithelial growth factor, oestrogens and progestagens in adenomyosis foci, endometrium and myometrium of women during menstrual cycle / Konopka B., Skasko E., Kluska A. [et al.] // Eur. J. Gynaecol. Oncol. — 1998. — Vol. 19, N 1. — P. 92–97.
46. Cavalieri E. L. Initiation of cancer and other diseases by catechol ortho-quinones: a unifying mechanism / Cavalieri E. L., Rogan R. C., Chakrarti D. // Cell. Mol. Life Sci. — 2002. — Vol. 59. — P. 665–681.
47. Effects of danazol at the immunologic level in patients with adenomyosis, with special reference to autoantibodies: a multi-center cooperative study / Ota H., Maki M., Shidara Y. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1992. — Vol. 167. — P. 481–486.
48. Hill J. A. Immunosuppressive effects of danazol in vitro / Hill J. A., Barbieri R. L., Anderson D. J. // Fertil. Steril. — 1987. — Vol. 48. — P. 414–418.
49. Hulka C. A. Sonographic findings in patients with adenomyosis: can sonography assist in predicting extent of disease? / Hulka C. A., Hall D. A., McCarthy K., Simeone J. // Am. J. Roentgenol. — 2002. — Vol. 179, N 2. — P. 379–383.
50. Jones K. D. Endometriosis on medical treatment is misleading / Jones K. D., Sutton C. // BMJ. — 2002. — Vol. 12. — P. 324–329.
51. Kennedy J. A. Effect of progesterone on metabolism of noradrenaline by rabbit uterine endometrium and myometrium / Kennedy J. A. // Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. — 1986. — Vol. 333, N 4 — P. 368–376.
52. Kiess W. Hormonal control of programmed cell death apoptosis / Kiess W., Gallaher B. // Eur. J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 138. — P. 482–491.
53. Liehr J. G. Hormone-associated cancer: mechanistic similarities between human breast cancer and estrogen-induced kidney carcinogenesis in hamsters / Liehr J. G. // Environ. Health Perspect. — 1997. — Vol. 105, Suppl. 3. — P. 565–569.
54. Manni A. Uterine oestrogen and progesterone receptors in the ovariectomized rat / Manni A., Baker R., Arafah B. M., Pearson O. H. // J. Endocrinol. — 1981. — Vol. 91, N 2. — P. 281–287.
55. Molecular origin of cancer: catechol estrogen 3,4-quinones as endogenous tumor initiators / Cavalieri E. L., Stack D. E., Devanesan P. D. [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. — 1997. — Vol. 94. — P. 10937–10942.

56. *Mori H.* Danazol suppresses the production of interleukin-1b and tumor necrosis factor by human monocytes / Mori H., Nakagawa M., Itoh N., Tamaya T. // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 1990. — Vol. 24. — P. 45–50.
57. *Novak E. R.* Adenomyosis uteri / Novak E. R., Woodruff J. D. // *Gynecologic and obstetric pathology.* — Philadelphia: WB Saunders Co, 1974. — P. 261.
58. *Santen R. J.* Biological basis of the carcinogenic effects of estrogens / Santen R. J. // *J. Obstet. and Gynecol. Surv.* — 1998. — Vol. 53, Suppl. — P. 18–21.
59. Steroid receptors and proliferative activity in non-neoplastic and neoplastic endometria / Pickartz H., Beckmann R., Fleige B. [et al.] // *Virchows. Arch. Pathol. Anat. Histopathol.* — 1990. — Vol. 417, N 2. — P. 163–171.
60. Steroid receptor levels and histology of endometriosis and adenomyosis / Tamaya T., Motoyama T., Ohono Y. [et al.] // *Fertility and Sterility.* — 1979. — Vol. 31, N 4. — P. 396–400.
61. *Taylor L. J.* The differential expression of oestrogen receptors, progesterone receptors, Bcl-2 and Ki67 in endometrial polyps / Taylor L. J., Jackson T. L., Reid J. G., Duffy S. R. // *Br. J. Obstet. Gyn.* — 2003. — Vol. 110, N 9. — P. 794–798.
62. The development of cytotoxicity in peritoneal macrophages from women endometriosis / Braun D. P., Gebel H., Rotman C. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1992. — Vol. 57, N 6. — P. 1203–1210.
63. *Thomas E. J.* Endometriosis and infertility / Thomas E. J. // *Modern Approaches to Endometriosis* / Ed. E. Thomas, J. Rock. — London: Kluwer academic publishers, 1991. — P. 113–128.
64. Uterine cavity matrix metalloproteinases and cytokines in patients with leiomyoma, adenomyosis or endometrial polyp / Inagaki N., Ung L., Otani T. [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2003. — Vol. 111, N 2. — P. 197–203.
65. *Zhu B. T.* Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspectives / Zhu B. T., Conney A. H. // *Carcinogenesis.* — 1998. — Vol. 19. — P. 1–27.

FEATURES OF MORPHOFUNCTIONAL STATE OF ENDOMETRIUM, LOCAL AND SYSTEM IMMUNITY IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH INTERNAL ENDOMETRIOSIS (ADENOMYOSIS) AND MODERN METHODS OF THERAPY

Mikhina E. A., Davidova N. I., Ellinidi V. N., Kalinina N. M.

■ **Summary:** The article reviews the scientific publications, dedicated to state of local immunity, role sex steroid hormones and their receptors in ectopic and eutopic endometrium in women with internal endometriosis, holding adenomyosis in breakdown of reproductive function, modern diagnostic methods and therapy.

■ **Key words:** adenomyosis; the endometrium; sex steroid hormones and their receptors; local and systematic immunity