

УДК 616.1:618.14

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-12-18

Р. В. УКРАИНЕЦ¹, Ю. С. КОРНЕВА^{1, 2}

Васкуляризация ткани эндометрия в условиях брюшной полости – важнейшее звено патогенеза эндометриоза или его «ахиллесова пята» с точки зрения лечения? (обзор литературы)

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Смоленск, Россия

214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28.

² Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Смоленский областной институт патологии», г. Смоленск, Россия

214020, Россия, г. Смоленск, пр. Гагарина, д. 27.

E-mail: ksu1546@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 25.02.19; принята к печати 19.04.19

Резюме

Рассмотрен поэтапный процесс васкуляризации ретроградно заброшенной ткани эндометрия в брюшную полость. Показана необходимость формирования специфического микроокружения и функциональной перестройки ткани эндометрия, основанной на взаимодействии мезенхимальных стволовых клеток эндометрия с перитонеальными макрофагами, что является основой адаптации к гипоксии и их выживания в новых условиях. Авторы делают акцент на сходстве адаптации ткани гетеротопии при эндометриозе с опухолевым ростом. Освещены механизмы запуска синтеза ряда ангиогенных факторов и их значимость в процессе васкуляризации ткани эндометрия как одного из ключевых звеньев патогенеза эндометриоза. Помимо этого, отражена последовательность становления сосудистого компонента коммуникационной системы: нарастание сосудистой плотности в области имплантации (показано на примере брюшинной локализации очага эндометриоза); васкуляризация ткани эндометриоидной гетеротопии за счет ангиогенеза; финальная стадия становления сосудистой сети эндометриоидного очага – васкулогенез (как механизм формирования микроциркуляторного русла с участием циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток). В последующем синтез ангиогенных факторов продолжается и активно способствует ремоделированию и увеличению плотности сосудов в ткани гетеротопии преимущественно за счет незрелых перicytes-незащищенных сосудов микроциркуляторного русла. Эти особенности представляют собой фундаментальную основу как для диагностики эндометриоза путем качественного и количественного определения факторов перитонеальной жидкости, отражающих активацию васкуляризации, так и для перспективных методов лечения эндометриоза путем активации ангиостатического эффекта в зоне патологического очага.

Ключевые слова: эндометриоз, васкуляризация, ангиогенез, васкулогенез, ангиостатический эффект

Для цитирования: Украинец Р. В., Корнева Ю. С. Васкуляризация ткани эндометрия в условиях брюшной полости – важнейшее звено патогенеза эндометриоза или его «ахиллесова пята» с точки зрения лечения? (обзор литературы). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(2):12–18. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-12-18

UDC 616.1:618.14

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-12-18

R. V. UKRAINETZ, Yu. S. KORNEVA

Vascularization of endometrial tissue in abdominal cavity – the most important link in the pathogenesis of endometriosis or its vulnerable spot in terms of treatment? (review of literature)

¹ Smolensk State Medical University, Russia, Smolensk

28 Krupskoy street, Smolensk, Russia, 214019

² Smolensk Regional Institute of Pathology, Russia, Smolensk

27 Gagarina street, Smolensk, Russia, 214020

E-mail: ksu1546@yandex.ru

Received 25.02.19; accepted 19.04.19

Summary

In this review, the stepwise mechanism of vascularization of retrogradely torn away endometrial tissue into the abdominal cavity during the formation of endometrioid heterotopy is described. The necessity of the formation of a specific microenvironment and functional rearrangement of endometrial tissue, based on the interaction of endometrial mesenchymal stem cells with peritoneal macrophages, is shown, which is the basis of adaptation to hypoxia and survival in new conditions. Attention is also paid to the similarity of tissue adaptation for endometriosis and tumor growth. The activation mechanisms for the synthesis of a number of angiogenic factors and their significance in the process of vascularization of endometrial tissue, as one of the key links in the pathogenesis of endometriosis, are highlighted. In addition, the example of the peritoneal localization of the endometriosis focus reflects the sequence of the formation of the vascular component of the communication system: an increase in vascular density in the tissue of the implantation area; vascularization of endometrioid heterotopy tissue due to angiogenesis; and the final stage of formation of the vascular network of the endometrial focus - vasculogenesis (as a mechanism for the formation of the microvasculature with the participation of circulating endothelial progenitor cells). Subsequently, the synthesis of angiogenic factors continues and actively contributes to the remodeling and increase in vascular density in the heterotopic tissue. The most important is that the increase in vascular density occurs mainly due to the immature pericyte-unprotected vessels of the microvasculature. These features constitute a fundamental basis for the diagnosis of endometriosis through the qualitative and quantitative determination of some factors in the peritoneal fluid, reflecting activation of vascularization, and for future methods of treating endometriosis by activating an angiostatic effect in the area of the pathological focus.

Keywords: endometriosis, vascularization, angiogenesis, vasculogenesis, angiostatic effect

For citation: Ukrainets R. V., Korneva Yu. S. Vascularization of endometrial tissue in abdominal cavity – the most important link in the pathogenesis of endometriosis or its vulnerable spot in terms of treatment? (review of literature). *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2019;18(2):12–18. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-12-18

Введение

Выживание любой ткани нашего организма требует стабильно работающей коммуникационной системы для поддержания ее гомеостаза. В эмбриональный период для сосудистой системы, ввиду ее генетически обусловленной «гибкости», характерна васкуляризация всех вновь образующихся органов и тканей, во взрослом организме эта способность частично сохраняется. Пусковым моментом для этого является появление очага повышенной метаболической активности в ткани на фоне гипоксии, требующей формирования индивидуального сосудистого русла. Эти принципы лежат в основе развития, созревания и репарации органов и тканей в норме, а также при различных патологических процессах, в том числе при таком «загадочном» заболевании, как эндометриоз, этиология и патогенез которого до сих пор до конца не раскрыты. Особого внимания заслуживает изучение васкуляризации эндометриoidных гетеротопий, так как в рамках имплантационной теории возникновения данного заболевания активация ангиогенеза и васкулогенеза является неотъемлемой составляющей, а способность избирательного ингибирования этих процессов на сегодняшний момент рассматривается в качестве эффективной стратегии лечения.

Механизмы создания оптимальной ангиогенной среды на момент имплантации ретроградно заброшенной ткани эндометрия

В течение менструального цикла эндометрий отторгается в фазу десквамации и, согласно имплантационной теории развития эндометриоза, попадает в брюшную полость через просвет маточных труб. Какие же изменения помогают адаптироваться фрагменту ткани эндометрия в условиях новой среды и дать начало формированию эндометриoidной гетеротопии?

Первое, на что стоит обратить внимание, – это клеточный состав и состояние попавшей в брюшную полость ткани. Ретроградно заброшенный эндометрий представлен фрагментом его функционального

слоя, однако есть мнение, что в состав заброшенного фрагмента могут входить и клетки базального слоя, среди которых присутствуют мезенхимальные стволовые клетки эндометрия (МСК-Э). Исследователи отмечают, что они имеют выраженную способность к пролиферации, миграции и инвазии. Благодаря данным свойствам происходит имплантация фрагмента эндометрия в брюшной полости. Помимо этого, МСК-Э способны дифференцироваться для обеспечения как васкуло-, так и ангиогенеза [1, 2]. Однако в одиночку эта клеточная популяция не в состоянии эффективно выполнять вышеуказанные функции. Для их реализации МСК-Э должны быть в непосредственном контакте с моноцитами или макрофагами. Последние исследования показывают, что именно их совместное взаимодействие способствует достаточной секреции хемокинов CCL17 и CCL22, а также стероидных гормонов для усиления хемотаксиса регуляторных Т-лимфоцитов: было показано значительное повышение их количества в перитонеальной жидкости (ПЖ) при эндометриозе брюшины. Т-лимфоциты являются важным участником процесса формирования эндометриoidной гетеротопии, так как при действии на них IL-1 β и TNF- α происходит их функциональная перестройка. С этого момента лимфоциты ПЖ начинают активно взаимодействовать с МСК-Э, способствуя синтезу IL-8 и VEGF, активирующих ангиогенез [3]. С этого момента Т-лимфоциты также являются участниками механизма, обеспечивающего «выживание» эндометрия на ранних стадиях становления эндометриоза за счет блокирования запрограммированной клеточной гибели или апоптоза [4]. Помимо лимфоцитов, в этом процессе активное участие принимают и перитонеальные макрофаги. Современные экспериментальные работы показывают особенности изменения функциональной активности макрофагов в виде снижения фагоцитарной активности после контакта с эндометриoidными экзосомами [5]. Фагоцитарная дисфункция в отношении клеток эндометрия – один из механизмов макрофагального

влияния, обуславливающий устойчивость эктопических клеток эндометрия к апоптозу [6, 7]. Несмотря на блокировку запрограммированной клеточной гибели, часть клеток ретроградно заброшенного эндометрия все же погибает. Вследствие разрушения клеточных ядер в ПЖ попадает ядерный фактор HMGB1, который при взаимодействии с макрофагами способствует запуску как ангиогенеза, так и воспалительной реакции [8].

Ткань эндометрия прикрепляется к брюшине и вступает в непосредственный контакт с клетками области имплантации – мезотелиоцитами, активируя их [9]. Клетки мезотелия области имплантации и в непосредственной близости от нее отличаются более выраженной экспрессией канцероген-ассоциированных генов (MAPK8 и CDC6), маркеров эпителиально-мезенхимального перехода (NOTCH-1), ангиогенеза (ID-1 и ID-8) и нейрогенеза (CREB-1). Помимо этого, мезотелиоциты начинают активно вырабатывать трансформирующий фактор роста (TGF- β 1), концентрация которого повышается в ПЖ. Доказано, что TGF- β 1 способствует повышенной продукции лактата клетками мезотелия и имплантированного эндометрия [10]. С чем это связано? В этот период ткань эндометрия находится в условиях выраженной гипоксии, из-за чего активируется ряд адаптационных механизмов, основанных на временной перестройке ее метаболизма. Для ткани ретроградно заброшенного эндометрия характерна повышенная экспрессия HIF-1 α , pDK-1 и LDH- α – гликолиз-ассоциированных генов. В результате их активной работы наблюдается так называемый «эффект Варбурга», который заключается в метаболическом преобразовании глюкозы в лактат с помощью гликолиза как в ткани эндометрия, так и в области имплантации (например, в клетках мезотелия). Данная метаболическая перестройка способствует сохранению клеток будущей гетеротопии в сложившихся условиях на ранних этапах формирования эндометриоза, а выработка лактата, в свою очередь, способствует более активной ее инвазии и дополнительной активации ангиогенеза. Помимо этого, в клетках мезотелия активируется ген ID-1, отвечающий за формирование кровеносных сосудов в период эмбриогенеза и инактивированный в течение постэмбрионального периода. Экспрессия мРНК ID-1 запускается путем аутокринного воздействия мезотелиоцитов за счет секреции TGF- β 1 [11, 12]. Отметим, что данные особенности характерны как для эндометриоза, так и для злокачественных опухолей [13, 14].

Все вышеуказанные изменения являются проявлениями адаптации ретроградно заброшенного эндометрия в условиях нарастающей гипоксии, основная задача которой на этот момент – это попытка активации ангиогенеза в области имплантации. Экспериментально показано, что в условиях гипоксии ткань эндометрия путем повышения синтеза VEGF и ингибирования апоптоза проявляет склонность к инвазии [15]. Все вышеуказанные особенности являются критериями оптимальной ангиогенной среды для последующего формирования эндометриоидного очага. Интересен тот факт,

что эти же процессы лежат в основе формирования неоплазий [16].

Васкуляризация фрагмента ретроградно заброшенного эндометрия – становление полноценной эндометриоидной гетеротопии

Претерпевая ряд функциональных изменений, ретроградно заброшенная ткань эндометрия постепенно создает необходимые ей условия для эффективной васкуляризации области имплантации, обладая способностью активно синтезировать VEGF [17], чему способствует начало секреции эндометриоидной тканью стероидных гормонов [18]. VEGF и эстрадиол являются внеклеточными лигандами, активирующими сигнальный путь ERK1/2 в эндотелиоцитах, что способствует повышению их устойчивости, пролиферации и повышению подвижности в формирующейся гетеротопии. Таким образом, ткань эндометрия аутокринно обеспечивает свою васкуляризацию [19–21]. Исследователи указывают на более выраженную экспрессию клетками эндометриоидной гетеротопии мРНК VEGF-A, который в последующем активно продуцируется железами гетеротопии одновременно с увеличением количества VEGF-R в ее сосудах [22], а также на повышение концентрации данного фактора роста в ПЖ [23]. Однако источником VEGF при данной патологии являются не только клетки эндометрия, но и перитонеальные макрофаги [24], количество которых значительно увеличивается в ПЖ при становлении эндометриоза [25–27]. Помимо VEGF, в ПЖ при эндометриозе нарастает концентрация ангиогенина [28], лептина [29], урокиназного активатора плазмина, MMP-3 [30], HGF [31], IL-6, IL-8 [32] и ряда других факторов, изменяется спектр микроРНК в [33]. Известно, что miR-16-5p, miR-29c-3p и miR-424-5p являются регуляторами экспрессии VEGF-A и участвуют в ангиогенезе эндометрия [34]. Однако при прогрессировании эндометриоидного очага в ПЖ снижается концентрация микроРНК, отвечающих за контроль ангиогенеза, что способствует его выраженной активации в ткани гетеротопии [35]. Запускается активная продукция фактора ингибирования миграции макрофагов (MIF), который обладает способностью активировать митотическую активность эндотелиоцитов [36]. Также ткань эндометрия начинает синтезировать большое количество изоформ синтазы оксида азота, обладающих дополнительным ангиогенным эффектом [37, 38]. Определенный вклад в ангиогенез эндометриоидной гетеротопии вносит и высокая концентрация интегрин $\alpha_v\beta_3$, являющегося рецептором для витронектина, большое количество которого находится в сыворотке крови (в том числе и в составе гематоэндометриального конгломерата, ретроградно заброшенного в брюшную полость) [39]. По мере созревания эндометриоидной гетеротопии продолжается ее функциональная перестройка. В ходе прогрессирования эндометриоза в ПЖ отмечается динамическое снижение содержания адипонектина, основная роль которого – подавление ангиогенеза, воспалительной реакции и образования соединительной ткани [40].

Эндометриоидный очаг обладает широким спектром механизмов, обеспечивающих его выживание за счет васкуляризации с превалированием ангиогенеза. Таким образом, это приводит сначала к повышению сосудистой плотности в области имплантации и в непосредственной близости от эндометриоидного очага [32] с дальнейшим формированием сосудистой сети из области имплантации. С этого момента очаг эндометриоза посредством налаженной коммуникационной системы переходит к следующему этапу – формированию микроциркуляторного русла (МЦР) за счет васкулогенеза.

Васкулогенез ткани эндометриоидной гетеротопии

Васкулогенез в ткани ретроградно заброшенного эндометрия активируется одновременно с ангиогенезом и необходим для становления МЦР. Наблюдается прямо пропорциональное нарастающей гипоксии повышение экспрессии мРНК IL-8 клетками эндометрия [41]. Данный хемокин участвует в процессе васкулогенеза ткани эндометрия [42], а его концентрация нарастает в ПЖ по мере прогрессирования эндометриоза [32]. Ряд факторов, способствующих ангиогенезу (VEGF, TGF- β и др.), играют важную роль и в процессе васкулогенеза. Их влияния исследователи связывают с ремоделированием МЦР эндометриоидной гетеротопии [43], а также значительным увеличением в ней плотности сосудов [22, 44]. Однако васкулогенез будет полноценным лишь после успешно осуществленного ангиогенеза. В этот момент происходит анастомозирование МЦР эндометриоидной гетеротопии с подрастающими сосудами. В результате патологический очаг полностью включается в общий кровоток и продолжает развиваться. Именно после этого возможно завершение формирования стенок сосудов МЦР – восстановление внутренней сосудистой выстилки за счет циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) из костного мозга [45]. Данная клеточная популяция направляется в ткани, страдающие от гипоксии, где в последующем происходит их встраивание в поврежденную или незрелую сосудистую стенку [46]. Этот процесс находится под контролем стромального клеточного фактора-1 (SDF-1), играющего важную роль в эмбриональном развитии, а также способного стимулировать пролиферативную активность клеток и их способность к самосохранению [47]. Важно, что SDF-1 активно связывается с CXCR7 – рецепторным белком, принимающим участие как в эмбриогенезе, так и в онкогенезе, и его экспрессия значительно повышена в ткани эндометриоидной гетеротопии [48]. Таким образом, важным механизмом васкулогенеза является рекрутирование ЭПК, доля которых как составляющей МЦР эндометриоидной гетеротопии, по различным данным, колеблется от 15 [49] до 37 % [46].

Таким образом, процесс васкуляризации ретроградно заброшенного эндометрия является многоэтапной системой и ключевым звеном в становлении эндометриоидной гетеротопии. Именно новообразующаяся сосудистая сеть на сегодняшний день явля-

ется основной мишенью для создания эффективных методов диагностики и лечения эндометриоза.

Современные аспекты диагностики и лечения эндометриоза, связанные с процессами его васкуляризации

В настоящее время большие усилия направлены на поиск минимально инвазивной и чувствительной методики диагностики эндометриоза. Состав ПЖ изучен достаточно подробно, однако исследователи пока не приблизились к решению данной проблемы ввиду низкой специфичности обнаруженных в ней изменений и немалой стоимости подобных диагностических методов. В отношении эндометриоза показано, что клетки МЦР эндометриоидной гетеротопии в большом количестве экспрессируют эндоглин [50], являющийся маркером активации эндотелия. S. Hayrabedyan et al. представили достаточно удачную, по нашему мнению, методику выявления эндометриоза. Исследователи предложили эндоглин и S100A13, отражающие активацию ангиогенеза при данной патологии, в качестве диагностических маркеров, позволяющих распознать эндометриоз на ранних стадиях его формирования. Информативность данного метода обусловлена тем, что экспрессия данных маркеров отсутствует в ткани нормального эндометрия [51], что делает их достаточно специфичными.

В настоящее время ангиогенез изучается в качестве мишени для таргетной терапии эндометриоза. Более того, множество исследователей демонстрируют успешность и перспективность данного направления. Большое внимание уделяется веществам, обладающим ангиостатическим эффектом. Экспериментально показано, что их применение значительно подавляет рост и развитие эндометриоидного очага [52]. Однако эффективность применения ангиостатинов в лечении эндометриоза весьма спорна, так как данные вещества способны повлиять лишь на сосуды, не имеющие перицитов. Таким образом, возможно воздействовать на незрелые сосудистые структуры посредством блокирования ангиогенеза, но не оказывать влияние на уже сформированные сосуды [53]. Тем не менее экспериментальное применение ангиостатинов, например, эндостатина, снижает сосудистую плотность в эндометриоидной гетеротопии [54] за счет блокирования формирования незрелых кровеносных сосудов, изменения клеточного микроокружения, необходимого для ангиогенеза в гетеротопии, а также уменьшения количества нервных волокон [55]. В современной практике описаны положительные результаты лечения преимущественно ранних стадий эндометриоза при помощи подобных препаратов [56]. Данное терапевтическое направление обещает быть весьма эффективным [57, 58], ведь ряд исследований свидетельствует о преобладании именно незрелых сосудов в эндометриоидной гетеротопии [59].

Заключение

В настоящем обзоре рассмотрен многоэтапный механизм формирования сосудистой сети эндомет-

риоидного очага. Гипоксия является ведущим фактором, запускающим в ткани эндометрия ряд процессов, весьма схожих с таковыми при опухолевом росте. Становление эндометриоз-ассоциированного микроокружения, метаболическая перестройка в виде «эффекта Варбурга», активация механизмов, свойственных для эмбриогенеза и злокачественного роста, – все это направлено на выживание эндометриоидной гетеротопии в новых условиях посредством ее васкуляризации. Данный аспект патогенеза является ведущим в становлении рассматриваемой патологии и активно исследуется с точки зрения возможностей применения для диагностики, в качестве мишени для успешного терапевтического лечения, а также профилактики эндометриоза.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

- Pittatore G, Moggio A, Benedetto C, Bussolati B, Revelli A. Endometrial adult/progenitor stem cells: pathogenetic theory and new antiangiogenic approach for endometriosis therapy. *Reprod Sci*. 2014;21(3):296–304. Doi: <https://doi.org/10.1177/1933719113503405>.
- Kao AP, Wang KH, Chang CC, Lee JN, Long CY, Chen HS, Tsai CF, Hsieh TH, Tsai EM. Comparative study of human eutopic and ectopic endometrial mesenchymal stem cells and the development of an in vivo endometriotic invasion model. *Fertil Steril*. 2011;95(4):1308–1315. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.09.064>.
- Wang XQ, Zhou WJ, Luo XZ, Tao Y, Li DJ. Synergistic effect of regulatory T cells and proinflammatory cytokines in angiogenesis in the endometriotic milieu. *Hum Reprod*. 2017;32(6):1304–1317. Doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dex067>.
- Nasu K, Nishida M, Kawano Y et al. Aberrant expression of apoptosis-related molecules in endometriosis: a possible mechanism underlying the pathogenesis of endometriosis. *Reprod Sci*. 2011;18(3):206–218. Doi: <https://doi.org/10.1177/1933719110392059>.
- Sun H, Li D, Yuan M, Li Q, Zhen Q, Li N, Wang G. Macrophages alternatively activated by endometriosis-exosomes contribute to the development of lesions in mice. *Mol Hum Reprod*. 2019;25(1):5–16. Doi: <https://doi.org/10.1093/molehr/gay049>.
- Dmowski WP, Gebel H, Braun DP. Decreased apoptosis and sensitivity to macrophage mediated cytolysis of endometrial cells in endometriosis. *Hum Reprod Update*. 1998;4(5):696–701.
- McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Sharkey AM, Smith SK. Immunolocalization of the apoptosis regulating proteins Bcl-2 and Bax in human endometrium and isolated peritoneal fluid macrophages in endometriosis. *Hum Reprod*. 1997;12(1):146–152.
- Shimizu K, Kamada Y, Sakamoto A, Matsuda M, Nakatsuka M, Hiramatsu Y. High Expression of High-Mobility Group Box 1 in Menstrual Blood: Implications for Endometriosis. *Reprod Sci*. 2017;24(11):1532–1537. Doi: <https://doi.org/10.1177/1933719117692042>.
- Бурлев В. А., Ильясова Н. А., Бурлев А. В., Дубинская Е. Д. Тазовая и внебрюшинная брюшина: ангиогенная активность и апоптоз у больных с перитонеальной формой генитального эндометриоза // Проблемы репродукции. – 2010. – № 4. – С. 7–15. [Burlev VA, Il'jasova NA, Burlev AV, Dubinskaja ED. Pelvic and non-pelvic peritoneum: angiogenic activity and apoptosis in patients with peritoneal form of genital endometriosis. *Problemy reprodukcii*. 2010;4:7–15. (In Russ.)].
- Young VJ, Brown JK, Saunders PT, Duncan WC, Horne AW. The peritoneum is both a source and target of TGF- β in women with endometriosis. *PLoS One*. 2014;9(9):e106773. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106773>.
- Young VJ, Ahmad SF, Brown JK, Duncan WC, Horne AW. Peritoneal VEGF-A expression is regulated by TGF- β 1 through an ID1 pathway in women with endometriosis. *Sci Rep*. 2015;5:16859. Doi: <https://doi.org/10.1038/srep16859>.
- Марченко Л. А., Ильина Л. М. Современный взгляд на отдельные аспекты патогенеза эндометриоза // Проблемы репродукции. – 2011. – № 1. – С. 61–66. [Marchenko LA, Il'ina LM. A modern view on specific aspects of the pathogenesis of endometriosis. *Problemy reprodukcii*. 2011;1:61–66. (In Russ.)].
- Young VJ, Brown JK, Maybin J, Saunders PT, Duncan WC, Horne AW. Transforming growth factor- β induced Warburg-like metabolic reprogramming may underpin the development of peritoneal endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3450–3459. Doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1026>.
- Goteri G, Lucarini G, Montik N, Zizzi A, Stramazzotti D, Fabris G, Tranquilli AL, Ciavattini A. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α), and microvessel density in endometrial tissue in women with adenomyosis. *Int J Gynecol Pathol*. 2009;28(2):157–163. Doi: <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e318182c2be>.
- Ren QZ, Qian ZH, Jia SH, Xu ZZ. Vascular endothelial growth factor expression up-regulated by endometrial ischemia in secretory phase plays an important role in endometriosis. *Fertil Steril*. 2011;95(8):2687–2689. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.001>.
- Machado DE, Palumbo A Jr, Santos JM, Mattos RM, dos Santos TA, Seabra SH, Boldrini Lda C, Perini JA, Nasciutti LE. A GFP endometriosis model reveals important morphological characteristics of the angiogenic process that govern benign and malignant diseases. *Histol Histopathol*. 2014;29(7):903–912. Doi: <https://doi.org/10.14670/HH-29.903>.
- Kopuz A, Kurt S, Demirtas O, Toz E, Tasyurt A. Relation of peritoneal fluid and serum vascular endothelial growth factor levels to endometriosis stage. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2014;41(5):547–550.
- Shifren JL, Tseng JF, Zaloudek CJ, Ryan IP, Meng YG, Ferrara N, Jaffe RB, Taylor RN. Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(8):3112–3118.
- Arlie S, Murk W, Guzeloglu-Kayisli O, Semerci N, Larsen K, Tabak MS, Arici A, Schatz F, Lockwood CJ, Kayisli UA. The extracellular signal-regulated kinase 1/2 triggers angiogenesis in human ectopic endometrial implants by inducing angioblast differentiation and proliferation. *Am J Reprod Immunol*. 2017;78(6). Doi: <https://doi.org/10.1111/aji.12760>.
- Бурлев В. А., Дубинская Е. Д., Ильясова Н. А. и др. Ангиогенез и пролиферация в спайках брюшины малого таза у больных с перитонеальной формой эндометриоза // Проблемы репродукции. – 2011. – № 4. – С. 10–18. [Burlev VA, Dubinskaja ED, Il'jasova NA, Gasparov AS, Burlev AV. Angiogenesis and proliferation in the pelvic peritoneum adhesions in patients with peritoneal endometriosis. *Problemy reprodukcii*. 2011;4:10–18. (In Russ.)].

21. Адамян Л. В., Азнаурова Я. Б. Молекулярные аспекты патогенеза эндометриоза // Проблемы репродукции. – 2015. – № 2. – С. 66–77. [Adamjan LV, Aznaurova JaB. Molecular aspects of endometriosis. *Problemy reprodukci*. 2015;2:66–77. (In Russ.)]. Doi: <https://doi.org/10.17116/repro201521266-77>.
22. Bourlev V, Volkov N, Pavlovitch S, Lets N, Larsson A, Olovsson M. The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions. *Reproduction*. 2006;132(3):501–519.
23. Cosín R, Gilabert-Estellés J, Ramón LA, Gómez-Lechón MJ, Gilabert J, Chirivella M, Braza-Boils A, España F, Estellés A. Influence of peritoneal fluid on the expression of angiogenic and proteolytic factors in cultures of endometrial cells from women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2010;25(2):398–405. Doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dep419>.
24. Na YJ, Yang SH, Baek DW, Lee DH, Kim KH, Choi Y, Oh ST, Hong YS, Kwak JY, Lee KS. Effects of peritoneal fluid from endometriosis patients on the release of vascular endothelial growth factor by neutrophils and monocytes. *Hum Reprod*. 2006;21(7):1846–1855.
25. Koninckx PR, Kennedy SH, Barlow DH. Endometriotic disease: the role of peritoneal fluid. *Hum Reprod Update*. 1998;4(5):741–51.
26. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Milligan SA, Müller KH, Sharkey AM, Smith SK. Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids. *J Clin Invest*. 1996;98(2):482–489.
27. Machado DE, Berardo PT, Palmero CY, Nasciutti LE. 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;29:4. Doi: <https://doi.org/10.1186/1756-9966-29-4>.
28. Suzumori N, Zhao XX, Suzumori K. Elevated angiogenin levels in the peritoneal fluid of women with endometriosis correlate with the extent of the disorder. *Fertil Steril*. 2004;82(1):93–96.
29. Rathore N, Kriplani A, Yadav RK, Jaiswal U, Netam R. Distinct peritoneal fluid ghrelin and leptin in infertile women with endometriosis and their correlation with interleukin-6 and vascular endothelial growth factor. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(9):671–675. Doi: <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.920318>
30. Gilabert-Estellés J, Ramón LA, España F, Gilabert J, Vila V, Réganon E, Castelló R, Chirivella M, Estellés A. Expression of angiogenic factors in endometriosis: relationship to fibrinolytic and metalloproteinase systems. *Hum Reprod*. 2007;22(8):2120–2127.
31. Zong LL, Li YL, Ha XQ. Determination of HGF concentration in serum and peritoneal fluid in women with endometriosis. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2003;23(8):757–760.
32. Kuroda K, Kitade M, Kikuchi I, Kumakiri J, Matsuo S, Kuroda M, Takeda S. Peritoneal vascular density assessment using narrow-band imaging and vascular analysis software, and cytokine analysis in women with and without endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17(1):21–25. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2009.09.003>.
33. Mari-Alexandre J, Barceló-Molina M, Belmonte-López E, García-Oms J, Estellés A, Braza-Boils A, Gilabert-Estellés J. Micro-RNA profile and proteins in peritoneal fluid from women with endometriosis: their relationship with sterility. *Fertil Steril*. 2018;109(4):675–684.e2. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.11.036>.
34. Braza-Boils A, Salloum-Asfar S, Mari-Alexandre J, Arroyo AB, González-Conejero R, Barceló-Molina M, García-Oms J, Vicente V, Estellés A, Gilabert-Estellés J, Martínez C. Peritoneal fluid modifies the microRNA expression profile in endometrial and endometriotic cells from women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2015;30(10):2292–2302. Doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dev204>.
35. Braza-Boils A, Gilabert-Estellés J, Ramón LA, Gilabert J, Mari-Alexandre J, Chirivella M, España F, Estellés A. Peritoneal fluid reduces angiogenesis-related microRNA expression in cell cultures of endometrial and endometriotic tissues from women with endometriosis. *PLoS One*. 2013;8(4):e62370. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062370>.
36. Yang Y, Degranpré P, Kharfi A, Akoum A. Identification of macrophage migration inhibitory factor as a potent endothelial cell growth-promoting agent released by ectopic human endometrial cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12):4721–4727.
37. Goteri G, Lucarini G, Zizzi A, Rubini C, Di Primio R, Tranquilli AL, Ciavattini A. Proangiogenetic molecules, hypoxia-inducible factor-1 α and nitric oxide synthase isoforms in ovarian endometriotic cysts. *Virchows Arch*. 2010;456(6):703–710. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00428-010-0929-1>.
38. Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Endothelial nitric oxide synthase in the endometrium during the menstrual cycle in patients with endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril*. 1998;69(2):303–308.
39. Healy DL, Rogers PA, Hii L, Wingfield M. Angiogenesis: a new theory for endometriosis. *Hum Reprod Update*. 1998;4(5):736–740.
40. Takemura Y, Osuga Y, Harada M, Hirata T, Koga K, Yoshino O, Hirota Y, Morimoto C, Yano T, Taketani Y. Concentration of adiponectin in peritoneal fluid is decreased in women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2005;54(4):217–221.
41. Hsiao KY, Chang N, Lin SC, Li YH, Wu MH. Inhibition of dual specificity phosphatase-2 by hypoxia promotes interleukin-8-mediated angiogenesis in endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29(12):2747–2755. Doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deu255>.
42. Barcz E, Rózewska ES, Kaminski P, Demkow U, Bobrowska K, Marianowski L. Angiogenic activity and IL-8 concentrations in peritoneal fluid and sera in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;79(3):229–235.
43. Hayrabyan S, Kyurkchiev S, Kehayov I. FGF-1 and S100A13 possibly contribute to angiogenesis in endometriosis. *J Reprod Immunol*. 2005;67(1–2):87–101.
44. Schindl M, Birner P, Obermair A, Kiesel L, Wenzl R. Increased microvessel density in adenomyosis uteri. *Fertil Steril*. 2001;75(1):131–135.
45. Rudzitis-Auth J, Nenicu A, Nickels RM, Menger MD, Laschke MW. Estrogen Stimulates Homing of Endothelial Progenitor Cells to Endometriotic Lesions. *Am J Pathol*. 2016;186(8):2129–2142. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.04.004>.
46. Laschke MW, Giebels C, Menger MD. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle. *Hum Reprod Update*. 2011;17(5):628–636. Doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr023>.
47. Virani S, Edwards AK, Thomas R, Childs T, Tayade C. Blocking of stromal cell-derived factor-1 reduces neoangiogenesis in human endometriosis lesions in a mouse model. *Am J Reprod Immunol*. 2013;70(5):386–397. Doi: <https://doi.org/10.1111/aji.12134>.
48. Pluchino N, Mamillapalli R, Moridi I, Tal R, Taylor HS. G-Protein-Coupled Receptor CXCR7 Is Overexpressed in Human and Murine Endometriosis. *Reprod Sci*. 2018;25(8):1168–1174. Doi: <https://doi.org/10.1177/1933719118766256>.

49. Laschke MW, Giebels C, Nickels RM, Scheuer C, Menger MD. Endothelial progenitor cells contribute to the vascularization of endometriotic lesions. *Am J Pathol.* 2011;178(1):442–450. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.11.037>.
50. Kim SH, Choi YM, Chae HD, Kim KR, Kim CH, Kang BM. Increased expression of endoglin in the eutopic endometrium of women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;76(5):918–922.
51. Hayrabyan S, Kyurkchiev S, Kehayov I. Endoglin (cd105) and S100A13 as markers of active angiogenesis in endometriosis. *Reprod Biol.* 2005;5(1):51–67.
52. Dabrosin C, Gyorffy S, Margetts P, Ross C, Gaudie J. Therapeutic effect of angiostatin gene transfer in a murine model of endometriosis. *Am J Pathol.* 2002;161(3):909–918.
53. Nap AW, Griffioen AW, Dunselman GA, Bouma-Ter Steege JC, Thijssen VL, Evers JL, Groothuis PG. Antiangiogenesis therapy for endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1089–1095.
54. Zhang TT, Fang XL, Gang J. Endostatin gene therapy for endometriosis in rats. *J Int Med Res.* 2012;40(5):1840–1849.
55. Novella-Maestre E, Herraiz S, Vila-Vives JM, Carda C, Ruiz-Sauri A, Pellicer A. Effect of antiangiogenic treatment on peritoneal endometriosis-associated nerve fibers. *Fertil Steril.* 2012;98(5):1209–1217. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.07.1103>.
56. Rocha AL, Reis FM, Taylor RN. Angiogenesis and endometriosis. *Obstet Gynecol Int.* 2013;2013:859619. Doi: <https://doi.org/10.1155/2013/859619>.
57. Ozcan Cenksoy P, Oktem M, Erdem O, Karakaya C, Cenksoy C, Erdem A, Guner H, Karabacak O. A potential novel treatment strategy: inhibition of angiogenesis and inflammation by resveratrol for regression of endometriosis in an experimental rat model. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(3):219–224. Doi: <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.976197>.
58. Laschke MW, Menger MD. Anti-angiogenic treatment strategies for the therapy of endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2012;18(6):682–702. Doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dms026>.
59. Matsuzaki S, Canis M, Murakami T, Dechelotte P, Bruhat MA, Okamura K. Immunohistochemical analysis of the role of angiogenic status in the vasculature of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;76(4):712–716.

Информация об авторах

Украинец Роман Вадимович – ординатор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, e-mail: ukrainets.roman@yandex.ru.

Корнева Юлия Сергеевна – канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, e-mail: ksu1546@yandex.ru.

Author information

Ukrainets Roman V. – resident of the department of pathological anatomy in Smolensk State Medical University, e-mail: ukrainets.roman@yandex.ru.

Korneva Yulia S. – PhD, Associate Professor of the department of pathological anatomy in Smolensk State Medical University, pathologists in the Department of Clinical Pathology № 2 in Smolensk Regional Institute of Pathology, e-mail: ksu1546@yandex.ru.