

© Коллектив авторов, 2024

Т.А. ПОНОМАРЕВА^{1,2}, О.Б. АЛТУХОВА^{1,2}, И.В. ПОНОМАРЕНКО², М.И. ЧУРНОСОВ²

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ И ФАКТОРАХ РИСКА ЭНДОМЕТРИОЗА

¹ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, Россия

²ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

Одним из гинекологических заболеваний, имеющих высокую медицинскую, социальную и экономическую значимость, является эндометриоз. Наряду с миомой матки и воспалительными заболеваниями органов малого таза, эндометриоз входит в тройку наиболее распространенных гинекологических заболеваний в Российской Федерации. Проведенный анализ литературных данных позволяет заключить, что риск развития эндометриоза связан с воздействием различных факторов, таких как ранний возраст менархе, обильные и длительные менструации, короткий менструальный цикл, низкий паритет, оперативные роды в анамнезе, низкий индекс массы тела, сексуальная активность во время менструации, снижение физической активности, хронические воспалительные заболевания органов малого таза, аномалии развития матки, воздействие факторов окружающей среды, курение, повышенное употребление алкоголя, кофеина, красного мяса, низкий уровень витамина D, полиморфизм генов-кандидатов. В патогенез эндометриоза вовлечены различные анатомические, гормональные, иммунологические, экологические и генетические факторы.

Заключение: Несмотря на большое количество проведенных исследований, конечные причины развития эндометриоза остаются неизвестными. Существует множество теорий, объясняющих механизмы возникновения эндометриозных очагов, однако эндометриоз продолжает оставаться загадочным заболеванием, что диктует необходимость и актуальность продолжений исследований в этой области.

Ключевые слова: эндометриоз, факторы риска, гинекология, патогенез.

Вклад авторов: Пономарева Т.А. — поиск и анализ литературы, обобщение данных, написание текста рукописи; Пономаренко И.В. — редактирование текста рукописи; Алтухова О.Б. — разработка концепции и плана статьи; Чурносков М.И. — рецензирование, финальное редактирование.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование: Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Пономарева Т.А., Алтухова О.Б., Пономаренко И.В., Чурносков М.И. Современные представления о механизмах развития и факторах риска эндометриоза. *Акушерство и гинекология*. 2024; 7: 12-20 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2024.110>

© A group of authors, 2024

Т.А. PONOMAREVA^{1,2}, O.B. ALTUKHOVA^{1,2}, I.V. PONOMARENKO², M.I. CHURNOSOV²

NOVEL CONCEPTS IN THE PATHOGENESIS AND RISK FACTORS OF ENDOMETRIOSIS

¹St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia

²Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Endometriosis is one of the most important gynecological diseases in terms of medical, social and economic importance. Along with uterine fibroids and pelvic inflammatory diseases, endometriosis is one of the three most common gynecologic diseases in the Russian Federation. A review of the literature reveals that the risk of endometriosis development is associated with various factors such as early menarche, heavy and prolonged menstrual bleeding, short menstrual cycle, low parity, operative delivery in the history, low body mass index, sexual activity during menstruation, decreased physical activity, pelvic inflammatory diseases, uterine anomalies, exposure to environmental factors, smoking, excessive consumption of alcohol, coffee, red meat, low vitamin D levels, polymorphism of candidate genes. Various anatomical, hormonal, immunologic, environmental, and genetic factors are involved in the pathogenesis of endometriosis.

Conclusion: Despite the large amount of research that has been conducted, the ultimate causes of endometriosis are still unknown. The mechanisms of endometrioid foci are the subject of numerous theories, yet endometriosis remains an enigmatic disease that demands further research.

Keywords: *endometriosis, risk factors, gynecology, pathogenesis.*

Authors' contributions: Ponomareva T.A. — literature search and analysis, evidence summary, writing the text of the manuscript; Ponomarenko I.V. — editing the text of the manuscript; Altukhova O.B. — developing the concept and design of the article; Churnosov M.I. — reviewing, final editing.

Conflicts of interest: Authors declare lack of the possible conflicts of interest.

Funding: The study was conducted without sponsorship.

For citation: Ponomareva T.A., Altukhova O.B., Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Novel concepts in the pathogenesis and risk factors of endometriosis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2024; (7): 12-20 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2024.110>

Одним из гинекологических заболеваний, имеющих высокую социальную значимость, является эндометриоз, который связан с дальнейшим развитием бесплодия, хронических тазовых болей, нарушений менструального цикла, аномальных маточных кровотечений, что приводит к снижению качества жизни [1]. Во всем мире эндометриоз встречается примерно у 10% женщин репродуктивного возраста. Его частота имеет тенденцию к увеличению и варьирует в разных популяциях от 2 до 27% (в среднем 10–15%) [2, 3]. Наряду с миомой матки и воспалительными заболеваниями органов малого таза, эндометриоз входит в тройку наиболее распространенных гинекологических заболеваний в Российской Федерации [3].

В зависимости от локализации процесса эндометриоз подразделяют на генитальный и экстрагенитальный. В свою очередь, генитальный эндометриоз делится на аденомиоз, или эндометриоз тела матки, и наружный эндометриоз (эндометриоз шейки матки, влагалища, ретроцервикальной области, яичников, маточных труб, брюшины, промежности, прямокишечно-маточного углубления) [4]. Сообщается о редких случаях эндометриоза желудочно-кишечного тракта, костей, позвонков, центральной нервной системы и легких [5].

Эндометриоз является мультифакториальным заболеванием, что подтверждается в ходе многочисленных исследований [6, 7]. Появление эндометриоза связывают с воздействием анатомических, гормональных, иммунологических, экологических, эпигенетических и генетических факторов [6]. Наличием такого большого и разнородного количества причин объясняется вариабельность клинических признаков (от бессимптомных форм до выраженных проявлений) и локализаций данного заболевания [7]. Поэтому понимание множественных патогенетических путей, лежащих в основе развития эндометриоза, а также факторов риска его развития, имеет первостепенное значение для профилактики, диагностики, лечения и прогноза заболевания.

Теории возникновения эндометриоза

Изучение патогенеза эндометриоза насчитывает не один десяток лет. До настоящего времени, согласно литературным данным, предложено множество теорий развития данного заболевания: теория ретроградной менструации, доброкачественно-метастазирования, гормональная, иммунологи-

ческая теории, теория целомической метаплазии, стволовых клеток, эпителиально-мезенхимального перехода, повреждения и восстановления тканей, наследственной предрасположенности [1].

Теория ретроградной менструации

Понятие «эндометриоз» впервые было введено Сэмпсоном в 1927 г. На основании клинических и анатомических наблюдений Сэмпсоном была представлена теория происхождения эндометриоза, которая предполагала возникновение заболевания из-за рефлюкса эутопических фрагментов эндометрия через фаллопиевы трубы во время менструации с последующей их адгезией с мезоэпителиальными клетками брюшины и имплантацией [8]. Известно, что рефлюксная менструация ткани эндометрия в брюшную полость отмечается у 90% женщин, однако, эндометриоз встречается только приблизительно в 10% случаев [9]. Данный факт объясняется тем, что эндометриоз развивается в случае снижения процессов апоптоза в эндометриоидных стромальных и эпителиальных клетках. Снижение апоптоза может быть связано с патологической экспрессией стероидогенного фактора-1 (SF-1), участвующего в биосинтезе эстрадиола, и эстрогеновых рецепторов β (ER β), которые регулируют антиапоптозные эффекты эстрадиола [10]. Однако данный механизм описывает развитие эндометриоидных гетеротопий в брюшной полости, оставляя без объяснения развитие аденомиоза.

Теория доброкачественного метастазирования

В том же году Сэмпсоном была предложена теория доброкачественного метастазирования эндометриоидной ткани [8]. Это теория развития эндометриоидных гетеротопий в результате гематогенной или лимфатической диссеминации эндометриальных клеток [11]. Отток лимфы из тела матки в яичники дает объяснение возникновению эндометриом. Также в пользу данной теории говорят неоднократно описанные случаи эндометриоза лимфатических узлов, которые встречаются у 6–7% женщин при лимфаденоматозии [12]. Основным преимуществом данной теории является объяснение с ее помощью возникновения эндометриоза в лимфатических узлах отдаленных органов, таких как легкие, плевра, кости и головной мозг [5].

Гормональная теория

Известно, что у пациенток с эндометриозом отмечается аномальное функционирование системы гипо-

таламус-гипофиз-яичники [13]. Процессы возникновения и распространения эндометриоидных гетеротопий сопровождаются изменениями концентрации эстрадиола, прогестерона, лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов в сыворотке крови пациенток [14]. В очагах эндометриоза отмечается сверхэкспрессия ER β с аномально низким числом прогестероновых рецепторов (PR), рецепторов ЛГ (LHR) и ФСГ (FSHR) [15].

Одну из ключевых ролей в патогенезе эндометриоза играет продукция эстрогена. Подавление его выработки аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), прогестинами, комбинированными оральными контрацептивами и ингибиторами ароматазы ведет к снижению проявлений эндометриоза и болевого синдрома [13]. Известно, что действие эстрогенов способствует выживаемости и персистенции эндометриоидной ткани [13]. Источником эстрогенов, оказывающих воздействие на эндометриоидную ткань, помимо эстрадиола, продуцируемого яичниками, также являются сами эндометриоидные гетеротопии, которые локально способны экспрессировать полный набор стероидогенных генов, включая ароматазу, преобразовывающую холестерин в эстрадиол [16]. Кроме того, ароматаза, синтезируемая в организме (гонады, периферическая жировая ткань и др.), способна катализировать превращение андростендинона в эстрон, который в последующем достигает эндометриоидной ткани гематогенным путем. Повышенная выработка эстрогенов запускает петлю обратной положительной связи, которая приводит к повышенной экспрессии ароматазы, фермента циклооксигеназы 2 типа (ЦОГ-2, COX-2), простагландина E₂ (PGE₂) в эндометриоидной ткани. Вследствии повышенный уровень PGE₂ дополнительно стимулирует активность ароматазы [15].

По данным зарубежных исследований, в эндометриоидной ткани ER α имеет нормальный уровень экспрессии по сравнению с нормальным эндометрием. Напротив, ER β сверхэкспрессируется, определяя инверсию соотношения ER β к ER α по сравнению с эутопическим эндометрием [15]. На этом основаны предположения, что высокая концентрация эстрогенов, а также сверхэкспрессия ER β участвуют в развитии эндометриоидной ткани. ER β участвуют в ингибировании и нарушении передачи сигналов апоптоза, а также способны улучшать выживаемость клеток и ускользание клеток от иммунного ответа. В то же время ER β связан с активацией инвазии и прогрессирования эндометриоидных имплантатов [16].

Согласно литературным данным, для эндометриоидной ткани характерны резистентность к прогестерону и способность к синтезу значительного количества прогестерона [17]. Основным механизмом при этом является подавление прогестероновых рецепторов (PR). Концентрация провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-1 β , участвующих в хроническом воспалении и механизмах, называемых «повреждение и восстановление тканей» (Tissue Injury and Repair, TIAR), напрямую коррелирует с экспрессией PR. Также немаловажной является активация фактора NF κ B, который способен посредством передачи сигналов

воспаления подавлять PR. В нормальном эндометрии действие прогестерона вызывает дифференцировку эпителиальных и стромальных клеток эндометрия (децидуализация) [18]. При эндометриозе отмечается недостаточная дифференциация стромы, что является одним из ключевых процессов патогенеза заболевания [18].

Иммунологическая теория

Немаловажную роль в патогенезе эндометриоза играет иммунная система организма женщины. По данным авторов, имеется зависимость между встречаемостью эндометриоза и наличием аутоиммунных заболеваний у женщин, таких как системная красная волчанка, синдром Шегрена, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, болезнь Аддисона и другие [19]. Проведенные исследования указывают, что различные иммунные нарушения (повышенный уровень перитонеальных нейтрофилов и макрофагов, сниженная цитотоксическая функция естественных клеток-киллеров, aberrантное количество T- и B-лимфоцитов) могут способствовать ускользанию эндометриоидных клеток от иммунного надзора, что способствует росту, поддержанию, инвазии и ангиогенезу эндометриоидных очагов [20].

Известно, что наличие эндометриоидных гетеротопий в брюшной полости способно вызывать воспалительный ответ, сопровождаемый выработкой цитокинов, простагландинов и инфильтрацией иммунными клетками. Именно процессы воспаления впоследствии способны приводить к боли, ремоделированию окружающих тканей, образованию спаек и бесплодию. Согласно данным различных авторов, вышеописанные процессы в основном индуцируются эстрадиолом и регулируются ER β [21]. При этом, несмотря на большее количество проведенных исследований, нет однозначного ответа на вопрос: «Является ли воспалительный процесс первопричиной развития эндометриоидных гетеротопий или же очаги эндометриоза способны индуцировать воспалительные реакции в организме?»

Наряду с клетками эндометриоидных гетеротопий, перитонеальные макрофаги активно продуцируют различные цитокины, которые участвуют в регуляции активности матриксных металлопротеиназ (MMPs). MMPs представляет собой группу ферментов, которые участвуют в расщеплении компонентов внеклеточного матрикса. По данным различных авторов, у больных эндометриозом отмечается повышение MMPs, которые способствуют инвазии эндометриоидных гетеротопий в подлежащие ткани и индуцируют процессы неоангиогенеза [22].

Теория целомической метаплазии

Теория целомической метаплазии, впервые выдвинутая в 1887 г. Ивановым Н.С. и в последующем дополненная Meuer R. в 1903 г., предполагает развитие эндометриоидных очагов в результате соматических мутаций в клетках мезотелия тазовой брюшины или эпителия яичников, а также дает объяснение происхождения эндометриом яичника. Согласно данной теории, мезотелий, происходящий из целомического эпителия, покрывающего яичник, способен инва-

гинировать в кору яичника и в последующем путем метаплазии трансформироваться в эндометриоидный очаг [23]. Данная теория объясняет возникновение эндометриоза у женщин с агенезией мюллерова протока, отсутствием или гипоплазией матки, а также выявленных случаев эндометриоза у мужчин [24].

Теория стволовых клеток

Одной из наиболее многообещающих теорий является происхождение эндометриоидных поражений из эмбриональных стволовых клеток (СК) [25]. Эндометрий человека подвержен глубоким изменениям структуры и функции ткани во время менструального цикла (в фазу поздней секреции и десквамации уменьшается высота эндометрия, строма функционального слоя сморщивается, усиливается складчатость стенок желез, нарастают явления гипоксии и некроза, происходит отторжение некротизированных отделов функционального слоя эндометрия). В процессе последующего восстановления эпителиальных желез и стромы вовлечены стволовые клетки-предшественники в базальном слое, хотя некоторые исследования предполагают, что источником СК является костный мозг [26].

Согласно данной теории, возникновение эндометриоидных очагов происходит за счет рефлюкса менструальной крови, содержащей популяцию взрослых СК, или путем лимфогенного или гематогенного распространения СК из эндометрия [25]. Данной теорией можно объяснить патогенетические механизмы возникновения эндометриоза вне брюшной полости. Также в пользу данной теории говорит предположение о том, что СК эндометрия могут быть вовлечены в патогенез препубертатного и подросткового эндометриоза [27].

Высказываются предположения, что попадание СК в брюшную полость происходит путем их ретроградного заброса вследствие неонатальных кровотечений у новорожденных [28]. В литературе имеется достаточно данных о том, что менструальноподобные кровотечения возникают у новорожденных в первые 2 недели после рождения. Данное явление связано с массивным падением уровня стероидных гормонов, циркулирующих у плода, которое следует за отслойкой плаценты. Однако это быстрое снижение уровня стероидных гормонов происходит у всех новорожденных женского пола, тогда как истинные кровотечения возникают лишь у небольшой части из них [29]. Из-за наличия цервикальной слизи пробки у новорожденных неонатальное кровотечение может сопровождаться ретроградным забросом мезенхимальных СК/клеток-предшественников. При этом СК длительное время остаются «спящими» под покровом брюшины, пока в ходе менархе повышение уровня эстрадиола не активирует их, чтобы запустить рост эктопического эндометрия, что приведет к возникновению эндометриоза [28].

Теория эпителиально-мезенхимального перехода

Наиболее перспективной в раскрытии процессов формирования аденомиоза является теория эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). Под ЭМП понимают приобретение мезенхимального

фенотипа дифференцированными эпителиальными клетками [30]. Известно, что ЭМП участвует в процессах эмбриогенеза, при заживлении ран, а также при циклическом изменении эндометрия во время менструального цикла. На ранних стадиях формирования аденомиоза в зоне контакта базального слоя эндометрия с миометрием отмечаются изменения, сходные с ЭМП. Клетки базального слоя в результате дедифференцировки приобретают функциональные и фенотипические признаки миофибробластов, которые способны к миграции и инвазии. Образуется пограничная зона, в которой четкая граница между эндометрием и миометрием исчезает и смещается вглубь ткани миометрия. Таким образом, формируется очаг аденомиоза [31].

Теория повреждения и восстановления тканей

Согласно данной теории, сократительная активность матки вызывает микротравмы базального слоя эндометрия, что приводит к локальному производству эстрогенов и запуску механизма TIAР. При ретроградном забросе менструальной крови фрагменты базального слоя эндометрия вызывают хроническое воспаление и запуск TIAР, что приводит к активации продукции эстрогенов, пролиферации и инфильтративному росту, переходящим в эндометриоз [32]. Однако данная теория является противоречивой и вызывает множество вопросов. Во-первых, на сегодняшний день отмечается отсутствие эпидемиологических исследований, подтверждающих данную теорию. Во-вторых, нет объяснений наличия эндометриоза лишь у небольшого процента женщин, несмотря на высокую распространенность сократительной активности матки во время менструации.

Теория наследственной предрасположенности

Важное значение в развитии эндометриоза, согласно многочисленным исследованиям, принадлежит наследственным факторам [33, 34]. Показано, что у родных сестер пациенток с эндометриозом распространенность данного заболевания повышена в 5,2 раза, у двоюродных сестер – в 1,56 раза по сравнению со средней в популяции [33]. Результаты исследования близнецов показывают более высокую конкордантность по эндометриозу у монозиготных близнецов (0,52), чем у дизиготных (0,19) [34]. Вклад генетических факторов в развитие эндометриоза, оцененный на основе данных о близнецах, составляет около 50% [33, 34].

По данным многочисленных ассоциативных исследований, выполненных как на полногеномном уровне, так и на уровне групп генов-кандидатов, установлено более 190 локусов, ассоциированных с развитием эндометриоза [35]. Согласно проведенным полногеномным исследованиям (Genome-Wide Association Studies, GWAS), лишь малая часть выявленных полиморфных локусов ассоциирована с данным заболеванием в двух GWAS (rs71575922 *SYNE1*, rs7412010 *CDC42*, rs11674184 *GREB1*, rs1537377 *CDKN2B-AS1*, rs1903068 *KDR*, rs2235529 *WNT4*), и один полиморфный локус – rs12700667 *TSEN15P3/MIR148A* – в четырех исследованиях.

Расположенные в регионе двух генов *GREB1* и *WNT4* полиморфные локусы (rs11674184, rs13394619, rs35417544 *GREB1*; rs2235529, rs12037376, rs7521902 *WNT4*) ассоциированы с эндометриозом в нескольких GWAS. Следует отметить, что связь основной части GWAS-значимых полиморфных локусов (более 95%) с эндометриозом не подтверждена в других независимых исследованиях, что свидетельствует о необходимости проведения дальнейших генетических исследований эндометриоза [35].

По данным современной литературы, отмечена значительная роль эпигенетических факторов в развитии очагов эндометриоза. Проведенные исследования направлены на изучение роли микро-РНК (miRNA), факторов транскрипции, регуляторных белков, модификаций гистонов (фосфорилирование, метилирование и др.), гипо- и гиперметилирования ДНК, регуляторных мотивов ДНК и пр. в развитии эндометриозидных гетеротопий [36].

Факторы риска развития эндометриоза

В результате проведенных многочисленных исследований выявлен ряд факторов, определяющих риск развития эндометриоза: ранний возраст менархе, обильные и длительные менструации, короткий менструальный цикл, низкий паритет, оперативные роды в анамнезе, низкий индекс массы тела (ИМТ), сексуальная активность во время менструации, снижение физической активности, хронические воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), аномалии развития матки, воздействие факторов окружающей среды, курение, повышенное употребление алкоголя, кофеина, красного мяса, низкий уровень витамина D, наследственные факторы [37–65].

Важное значение в развитии эндометриоза имеют факторы, связанные с ретроградным забросом менструальной крови [37]. Так, в основе повышения риска ретроградного заброса эндометрия лежат ранний возраст менархе, низкий паритет (за счет увеличение количества менструаций в течение жизни женщины), сексуальная активность во время менструации, низкий ИМТ и снижение физической активности (за счет повышения числа ановуляторных циклов у спортсменок и женщин с высоким ИМТ).

Результаты взаимосвязи раннего менархе с последующим развитием эндометриоза носят противоречивый характер. В ряде работ описано повышение риска развития эндометриоза у женщин с ранним менархе [38]. Метаанализ 18 публикаций, проведенный Nnoaham K.E. et al., показал увеличение риска развития эндометриоза при раннем менархе [39]. Однако некоторые работы не связывают возраст менархе с развитием данного заболевания [40]. По данным анализа, проведенного в 2023 г. Mollazadeh S. et al. на выборке, включающей 3641 женщину (2251 больная эндометриозом и 1390 – контроля), установлено, что сексуальная активность во время менструации является фактором, влияющим на развитие эндометриоза [41]. Согласно литературным данным, определяется зависимость между низким ИМТ, повышенной физической активностью и риском развития эндометриоза [42].

В метаанализе, проведенном в 2017 г. Liu Y. et al., установлено снижение риска развития эндометриоза (OR=0,67) при увеличении ИМТ на каждые 5 кг/м², что говорит об уменьшении риска развития данной патологии у женщин с высоким ИМТ [43]. Авторы связывают это с наличием у женщин с нарушением жирового обмена большего числа ановуляторных циклов и значительных задержек менструации, что, в свою очередь, ведет к снижению вероятности ретроградной менструации [44]. Однако существуют работы, опровергающие связь ИМТ с развитием эндометриоза. В ряде исследований показано, что физическая активность снижает риск развития гинекологических заболеваний [45].

Ряд авторов отмечают, что наличие обильных и длительных менструаций является фактором риска развития эндометриоза вследствие наличия большого количества крови и слушенной ткани эндометрия на нижних отделах брюшной полости при частых повторяющихся овуляторных менструальных циклах [46]. Известно, что в процессе менструации происходит отделение функционального слоя эндометрия от базального. При этом в базальном слое содержится большое количество СК, дающих начало «новому» функциональному слою во время пролиферативной фазы менструального цикла [47]. Существует предположение, что в результате эпигенетических нарушений в сосудистой системе происходит нарушение процесса разделения между этими двумя слоями (функциональным и базальным), что способствует более глубокому пролеганию границы их разделения. Смещение данной границы способно в последующем привести к ретроградному забросу менструальной крови, богатой СК эндометрия, что также благоприятствует развитию эндометриоза [48].

Известно, что повышенная частота эндометриоза встречается у женщин с аномалиями развития матки, шейки матки и влагалища [49]. Корреляция между эндометриозом и пороками развития матки, связанными с развитием синдрома обструкции (перегородки влагалища, атрезия шейки матки и др.), обусловлена повышением вероятности ретроградного заброса менструальной крови. Наличие эндометриоза у женщин с пороками развития, связанными с отсутствием наличия ткани эндометрия (аплазия матки), объясняется теорией целомической метаплазии [50]. Однако некоторые авторы не отмечают достоверных различий по распространенности эндометриоза у пациенток с пороками развития и без [51].

В ряде исследований отмечается, что эндометриоз чаще встречается у женщин, которые имеют в анамнезе спонтанные аборт и оперативные роды, в связи с возможным занесением элементов эндометрия в брюшную полость в ходе оперативного вмешательства [52]. Наличие клеток эндометрия в брюшине и брюшной полости вызывает воспалительный ответ, который запускает «дефектный» иммунологический ответ, что препятствует удалению «заброшенных» или «занесенных» эндометриальных клеток и способствует имплантации и росту эндометриозидных очагов [21].

Воспаление, вызванное иммунной дисрегуляцией, является одним из ключевых процессов патогенеза

эндометриоза [20]. В подтверждение иммунологической теории развития эндометриоза имеются данные о повышении вероятности развития эндометриоза у женщин с хроническими ВЗОМТ. В ходе общенационального когортного исследования с участием 84150 человек в Китайской народной республике было показано, что вероятность развития эндометриоза у пациенток с эндометритом была в 1,5 раза выше, чем у контрольной группы [53]. Кроме того, выделенные в ходе воспалительной реакции факторы и вещества способны индуцировать перерождение мезотелия брюшины в эндометриоидные очаги, что также согласуется с теорией целомической метаплазии [21]. Данный факт подтверждается повышенной распространенностью эндометриоза брюшины у пациенток с хроническими ВЗОМТ [54].

В последнее время отечественными и зарубежными авторами активно обсуждается роль снижения уровня витамина D на тяжесть течения эндометриоза и вероятность его развития. По данным некоторых авторов, отмечается повышение риска развития эндометриоза у пациенток с гиповитаминозом D [55]. Известно, что витамин D влияет на локальную активность иммунных клеток и цитокинов, недостаточную стимуляцию макрофагов, участвующих в патогенезе развития эндометриоза [56]. При этом в некоторых источниках отмечается, что не существует причинно-следственной связи между гиповитаминозом D и развитием заболевания [57].

В последние годы широко исследуется связь развития эндометриоза с воздействием пластификаторов, которые достаточно часто используются при производстве предметов повседневного обихода [58]. Согласно теории целомической метаплазии, клетки висцеральной и париетальной брюшины или эпителия яичников подвергаются метапластической трансформации в результате соматических клеточных мутаций [23]. К возникновению таких мутаций приводит совокупное влияние мутагенных факторов, к которым можно отнести и фталатные эфиры, стойкие хлорорганические загрязнители, перфторхимические вещества [58]. Ряд исследований доказывает, что воздействие различных токсических веществ на плод женского пола увеличивает вероятность развития эндометриоза [59]. До 70-х гг. XX столетия для предотвращения преждевременных родов активно применялся диэтилстилбестрол, пока не было доказано его тератогенное действие [60]. По данным проспективного когортного исследования, в котором участвовали 84 446 женщин в возрасте от 25 до 42 лет, частота эндометриоза увеличилась на 80% среди женщин, подвергшихся воздействию диэтилстилбестрола внутриутробно. Интересно, что женщины, рожденные от двойни, имели дополнительно повышенный риск эндометриоза, что могло быть связано с более высокими концентрациями эстрогенов, которые обычно сопровождают такие беременности [61]. Связь между внутриутробным воздействием диэтилстилбестрола и риском развития эндометриоза была подтверждена и в других исследованиях [62].

Неоднозначной и обсуждаемой остается взаимосвязь употребления различного вида продуктов

и степени подверженности эндометриозу. Первое исследование, проведенное в 2004 г. Parazzini F. et al., показало взаимосвязь употребления зеленых овощей, красного мяса с последующим развитием эндометриоза. Итальянскими учеными было доказано, что у женщин с лапароскопически подтвержденным диагнозом эндометриоза употребление большого количества зеленых овощей привело к снижению риска развития заболевания, в отличие от употребления красного мяса, которое показало обратный эффект [63]. Впоследствии эти данные были подтверждены в более позднем исследовании Yamamoto A. et al., где показано, что потребление красного мяса 2 раза в день приводит к увеличению риска развития эндометриоза на 56% в сравнении с контрольной группой [64].

Некоторые исследования связывают употребление алкоголя, кофеина, курение с повышением риска развития эндометриоза [65]. Так, в исследовании Schliep K.C. et al. было высказано предположение, что потребление кофеина влияет на развитие гинекологических заболеваний из-за его способности влиять на эстрадиол [66]. Однако метаанализ, включающий 8 исследований, не обнаружил доказательств того, что потребление кофеина увеличивает риск развития эндометриоза [67]. Аналогично, противоречивые данные получены о влиянии употребления алкоголя и курения на подверженность эндометриозу [65].

До настоящего времени проведено множество ассоциативных исследований полиморфизма генов-кандидатов разных групп с эндометриозом [68–72]. Однако полученные многими авторами результаты зачастую неоднозначны, противоречивы и не находят подтверждения в последующих исследованиях.

Таким образом, среди потенциальных факторов риска развития эндометриоза могут быть выделены: ранний возраст менархе, обильные и длительные менструации, короткий менструальный цикл, низкий паритет, оперативные роды в анамнезе, низкий ИМТ, сексуальная активность во время менструации, снижение физической активности, хронические ВЗОМТ, аномалии развития матки, воздействие факторов окружающей среды, курение, повышенное употребление алкоголя, кофеина, красного мяса, низкий уровень витамина D, наследственные факторы (полиморфные варианты генов-кандидатов *SYNE1*, *WNT4*, *CDC42* и др.). Однако, несмотря на обширность исследований, полученные данные не всегда однозначны и согласуются между собой. Поэтому дальнейшее выявление причин и факторов, способствующих возникновению эндометриоза, является одним из приоритетных направлений для дальнейших исследований.

Заключение

Итак, эндометриоз является мультифакториальным заболеванием, что подтверждается в ходе многочисленных исследований. Появление эндометриоза является результатом воздействия анатомических, гормональных, иммунологических, экологических и генетических факторов. Однако, несмотря

на количество проведенных исследований, конечные причины развития данной патологии остаются неизвестными. Существует множество теорий, объясняющих механизмы возникновения эндометриодных очагов, однако эндометриоз продолжает оставаться загадочным заболеванием, что диктует необходимость и актуальность продолжения исследований в этой области.

Литература/References

- Laganà A.S., Garzon S., Götte M., Viganò P., Franchi M., Ghezzi F. et al. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(22): 5615. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms20225615>.
- Zondervan K.T., Becker C.M., Missmer S.A. Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(13): 1244-56. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1810764>.
- Адамян Л.В., Арсланян К.Н., Логинова О.Н., Манукян Л.М., Харченко Э.И. Иммунологические аспекты эндометриоза: обзор литературы. *Лечащий врач.* 2020; 4: 37. [Adamyán L.V., Arslanyan K.N., Logínova O.N., Manukyan L.M., Kharchenko E.I. Immunological aspects of endometriosis. literature review. *Lechashchii Vrach.* 2020; (4): 37. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.26295/OS.2020.29.10.007>.
- Andres M.P., Arcoverde F.V., Souza C.C., Fernandes L.F., Abrão M.S., Kho R.M. Extrapelvic endometriosis: A systematic review. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2020; 27(2): 373-89. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2019.10.004>.
- Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Редкие формы эндометриоза. *Проблемы репродукции.* 2022; 28(1): 45-53. [Adamyán L.V., Andreeva E.N. The rarest forms of endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2022; 28(1): 45-53. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.17116/repro20222801145>.
- Пonomarenko И.В., Polonikov A.B., Чурносое М.И. Молекулярные механизмы и факторы риска развития эндометриоза. *Акушерство и гинекология.* 2019; 3: 26-31. [Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Molecular mechanisms of and risk factors for endometriosis. *Obstetrics and Gynecology.* 2019; (3): 26-31. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.3.26-31>.
- Андреев А.Е., Клейменова Т.С., Дробинцева А.О., Полякова О.Л., Кветной И.М. Сигнальные молекулы, вовлеченные в образование новых нервных окончаний при эндометриозе (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2019; 5(1): 94-107. [Andreev A.E., Kleimenova T.S., Drobintseva A.O., Polyakova O.L., Kvetnoy I.M. Signal molecules involved in the formation of new nerve endings in endometriosis (review). *Research Results in Biomedicine.* 2019; 5(1): 94-107. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-7>.
- Sampson J.A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1927; 14:422-69. [https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(15\)30003-x](https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(15)30003-x).
- Kapoor R., Stratopoulou C.A., Dolmans M.M. Pathogenesis of endometriosis: new insights into prospective therapies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(21): 11700. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms222111700>.
- Huang E., Wang X., Chen L. Regulated cell death in endometriosis. *Biomolecules.* 2024; 14(2): 142. <https://dx.doi.org/10.3390/biom14020142>.
- Tsamantioti E.S., Mahdy H. Endometriosis. *StatPearls.* 2023.
- Li J., Liu Y.D.K., Xiao L., He X., Dai F., Tang J. Endometriosis in para-aortic lymph node resembling a malignancy: a case report and literature review. *BMC Womens Health.* 2022; 22(1): 101. <https://dx.doi.org/10.1186/s12905-022-01659-4>.
- Monnin N., Fattet A.J., Koscinski I. Endometriosis: update of pathophysiology, (Epi) genetic and environmental involvement. *Biomedicines.* 2023; 11(3): 978. <https://dx.doi.org/10.3390/biomedicines11030978>.
- Головченко И.О. Генетические детерминанты уровня половых гормонов у больных эндометриозом. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2023; 9(1): 5-21. [Golovchenko I.O. Genetic determinants of sex hormone levels in endometriosis patients. *Research Results in Biomedicine.* 2023; 9(1): 5-21. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1>.
- Yilmaz B.D., Bulun S.E. Endometriosis and nuclear receptors. *Hum. Reprod. Update.* 2019; 25(4): 473-85. <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmz005>.
- Bulun S.E., Yilmaz B.D., Sison C., Miyazaki K., Bernardi L., Liu S., Kohlmeier A. et al. Endometriosis. *Endocr. Rev.* 2019; 40: 1048-79. <https://dx.doi.org/10.1210/er.2018-00242>.
- Clemenza S., Capezzuoli T., Eren E., Garcia Garcia J.M., Vannuccini S., Petraglia F. Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis. *Minerva Obstet. Gynecol.* 2023; 75(3): 288-97. <https://dx.doi.org/10.23736/s2724-606x.22.05157-0>.
- Marquardt R.M., Kim T.H., Shin J.H., Jeong J.W. Progesterone and estrogen signaling in the endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(15): 3822. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms20153822>.
- Abramiuk M., Grywalska E., Matkowska P., Sierawska O., Hryniewicz R., Niedźwiedzka-Rystwej P. The role of the immune system in the development of endometriosis. *Cells.* 2022; 11(13): 2028. <https://dx.doi.org/10.3390/cells11132028>.
- Chen S., Liu Y., Zhong Z., Wei C., Liu Y., Zhu X. Peritoneal immune microenvironment of endometriosis: role and therapeutic perspectives. *Front. Immunol.* 2023; 14:1134663. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1134663>.
- Hu L., Zhang J., Lu Y., Fu B., Hu W. Estrogen receptor beta promotes endometrial stromal cells. *J. Reprod. Immunol.* 2022; 151: 103513. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2022.103513>.
- Григоркевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2019; 2: 3-16. [Grigorkevich O.S., Mokrov G.V., Kosova L.Yu. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2019; (2): 3-16. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.24411/2587-7836-2019-10040>.
- Signorile P.G., Viceconte R., Baldi A. New insights in pathogenesis of endometriosis. *Front. Med. (Lausanne).* 2022; 9: 879015. <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.879015>.
- Freytag D., Mettler L., Maass N., Günther V., Alkatout I. Uterine anomalies and endometriosis. *Minerva Med.* 2020; 111(1): 33-49. <https://dx.doi.org/10.23736/s0026-4806.19.06341-9>.
- Maruyama T. A revised stem cell theory for the pathogenesis of endometriosis. *J. Pers. Med.* 2022; 12(2): 216. <https://dx.doi.org/10.3390/jpm12020216>.
- Фархат К.Н., Савилова А.М., Макиян З.Н., Адамян Л.В. Эндометриоз: роль стволовых клеток в развитии заболевания (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2016; 22(1): 20-7. [Farkhat K.N., Savilova A.M., Makiyan Z.N., Adamyán L.V. The role of stem cells in the pathogenesis of endometriosis (a review). *Russian Journal of Human Reproduction.* 2016; 22(1): 20-7. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.17116/repro201622120-27>.
- Shim J.Y., Laufer M.R. Adolescent endometriosis: an update. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2020; 33(2): 112-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpjg.2019.11.011>.
- Tandashvili L., Gvenetadze A., Iremadze L., Tanos V. Neonatal uterine bleeding as a precursor to endometriosis in adulthood. *Afr. J. Reprod. Health.* 2022; 26(8): 83-8. <https://dx.doi.org/10.1186/isrcn60023255>.
- Ogawa K., Khan K.N., Kuroboshi H., Koshiba A., Shimura K., Tajiri T. et al. Is neonatal uterine bleeding responsible for early-onset endometriosis? *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2023; 21(1): 56. <https://dx.doi.org/10.1186/s12958-023-01099-1>.
- Owusu-Akyaw A., Krishnamoorthy K., Goldsmith L.T., Morelli S.S. The role of mesenchymal-epithelial transition in endometrial function. *Hum. Reprod. Update.* 2019; 25(1): 114-33. <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmy035>.
- Украинец Р.В., Корнева Ю.С. Трансцеломическая и лимфогематогенная диссеминация эндометриодных гетеротопий – механизм формирования экстрагенитальных форм эндометриоза. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2021; 10(1): 85-91. [Ukrainets R.V., Korneva YU.S. Transcoelomic and lymphohematogenous dissemination of endometrioid heterotopias is a

- mechanism for the formation of extragenital forms of endometriosis. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2021; 10(1): 85-91. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18499/2225-7357-2021-10-1-85-91>.
32. *Habiba M., Benagiano G., Guo S.W.* An Appraisal of the Tissue Injury and Repair (TIAR) theory on the pathogenesis of endometriosis and adenomyosis. *Biomolecules*. 2023; 13(6): 975. <https://dx.doi.org/10.3390/biom13060975>.
 33. *Stefansson H., Geirsson R.T., Steinhorsdottir V., Jonsson H., Manolescu A., Kong A.* et al. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. *Hum. Reprod*. 2002; 17(3): 555-9. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/17.3.555>.
 34. *Montgomery G.W.* The genetics of endometriosis. *Twin Res. Hum. Genet*. 2020; 23(2): 103-14. <https://dx.doi.org/10.1017/thg.2020.36>.
 35. *Пономарева Т.А., Алтухова О.Б., Пономаренко И.В., Чурносоев М.И.* Роль генетических факторов в формировании эндометриозных поражений. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2023; 17(4): 443-54. [Ponomareva T.A., Altukhova O.B., Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. The role of genetic factors in developing endometrioid lesions. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023; 17(4): 443-54. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.434>.
 36. *Lu R.H., Zhu J.W., Xue Q.* Research progress on epigenetics in endometriosis. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2023; 45(1): 124-128.
 37. *Blass I., Sahar T., Shraibman A., Ofer D., Rappoport N., Linial M.* Revisiting the risk factors for endometriosis: A Machine Learning Approach. *J. Pers. Med*. 2022; 12(7): 1114. <https://dx.doi.org/10.3390/jpm12071114>.
 38. *Parazzini F., Esposito G., Tozzi L., Noli S., Bianchi S.* Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2017; 209: 3-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.04.021>.
 39. *Nnoaham K.E., Webster P., Kumbang J., Kennedy S.H., Zondervan K.T.* Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Fertil. Steril*. 2012; 98(3): 702-12. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.035>.
 40. *Ashrafi M., Sadatmahalleh S.J., Akhoond M.R., Talebi M.* Evaluation of risk factors associated with endometriosis in infertile women. *Int. J. Fertil. Steril*. 2016; 10(1): 11-21.
 41. *Mollazadeh S., Mirzaei Najmabadi K., Mirghafourvand M., Latifnejad Roudsari R.* Sexual activity during menstruation as a risk factor for endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Fertil. Steril*. 2023; 17(1): 1-6. <https://dx.doi.org/10.1186/s12978-021-01276-8>.
 42. *Aarestrup J., Jensen B.W., Ulrich L.G., Hartwell D., Trabert B., Baker J.L.* Birth weight, childhood body mass index and height and risks of endometriosis and adenomyosis. *Ann. Hum. Biol*. 2020; 47(2): 173-180. <https://dx.doi.org/10.1080/03014460.2020.1727011>.
 43. *Liu Y., Zhang W.* Association between body mass index and endometriosis risk: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8(29): 46928-36. <https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.14916>.
 44. *Tang Y., Zhao M., Lin L., Gao Y., Chen G.Q., Chen S.* et al. Is body mass index associated with the incidence of endometriosis and the severity of dysmenorrhoea: a case-control study in China? *BMJ Open*. 2020; 10(9): 037095. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037095>.
 45. *Vercellin P., Buggio L., Somigliana E., Barbara G., Vigand P., Fedele L.* Attractiveness of women with rectovaginal endometriosis: a case-control study. *Fertil. Steril*. 2013; 99(1): 212-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.08.039>.
 46. *Wei M., Cheng Y., Bu H., Zhao Y., Zhao W.* Length of menstrual cycle and risk of endometriosis: a meta-analysis of 11 case-control studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(9): e2922. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000002922>.
 47. *Critchley H.O.D., Maybin J.A., Armstrong G.M., Williams A.R.W.* Physiology of the endometrium and regulation of menstruation. *Physiol. Rev*. 2020; 100(3): 1149-79. <https://dx.doi.org/10.1152/physrev.00031.2019>.
 48. *Баранов В.С.* Критические периоды развития эндометриоза. *Экологическая генетика*. 2018; 16(2): 36-9. [Baranov V.S. Sensitive periods in development of endometriosis. *Ecological Genetics*. 2018; 16(2): 36-9. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.17816/ecogen16236-39>.
 49. *Фархат К.Н., Адамян Л.В.* Аномалии развития матки и влагалища в сочетании с эндометриозом: тактика ведения и хирургическая коррекция. *Акушерство и гинекология*. 2016; 5: 96-102. [Farhat K.N., Adamyan L.V. Anomalies of the uterus and vagina in combination with endometriosis: management tactics and surgical correction. *Obstetrics and Gynecology*. 2016; (5): 96-102. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.5.96-102>.
 50. *Piriyev E., Römer T.* Coincidence of uterine malformations and endometriosis: a clinically relevant problem? *Arch. Gynecol. Obstet*. 2020; 302(5): 1237-41. <https://dx.doi.org/10.1007/s00404-020-05750-9>.
 51. *Freytag D., Mettler L., Maass N., Günther V., Alkatout I.* Uterine anomalies and endometriosis. *Minerva Med*. 2020; 111(1): 33-49. <https://dx.doi.org/10.23736/S0026-4806.19.06341-9>.
 52. *Киселев В.И., Сидорова И.С., Унянян А.Л., Муйжнек Е.Л.* Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. *Медпрактика-М*; 2010. 468 с. [Kiselev V.I., Sidorova I.S., Unanyan A.L., Muizhnek E.L. Hyperplastic processes of the organs of the female reproductive system: theory and practice. *Medpraktika-M*; 2010. 468p. (in Russian)].
 53. *Lin K.Y., Chang C.Y., Lin W.C., Wan L.* Increased risk of endometriosis in patients with endometritis - a nationwide cohort study involving 84,150 individuals. *Ginekol. Pol*. 2020; 91(4): 193-200. <https://dx.doi.org/10.5603/GP.2020.0040>.
 54. *Tai F.W., Chang C.Y., Chiang J.H., Lin W.C., Wan L.* Association of pelvic inflammatory disease with risk of endometriosis: a nationwide cohort study involving 141,460 individuals. *J. Clin. Med*. 2018; 7(11): 379. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm7110379>.
 55. *Giampaolino P., Della Corte L., Foreste V., Bifulco G.* Is there a relationship between vitamin D and endometriosis? An overview of the literature. *Curr. Pharm. Des*. 2019; 25(22): 2421-7. <https://dx.doi.org/10.2174/1381612825666190722095401>.
 56. *Ursache A., Lozaneanu L., Bujor I.E., Mandici C.E., Boiculescu L.V., Bausic A.G.* et al. Vitamin D-the iceberg in endometriosis-review and meta-analysis. *J. Pers. Med*. 2024; 14(1):119. <https://dx.doi.org/10.3390/jpm14010119>.
 57. *Kalaitzopoulos D.R., Samartzis N., Daniilidis A., Leeners B., Makieva S., Nirgianakis K.* et al. Effects of vitamin D supplementation in endometriosis: a systematic review. *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2022; 20(1): 176. <https://dx.doi.org/10.1186/s12958-022-01051-9>.
 58. *Kim J.H., Kim S.H.* Exposure to phthalate esters and the risk of endometriosis. *Dev. Reprod*. 2020; 24(2): 71-8. <https://dx.doi.org/10.12717/dr.2020.24.2.71>.
 59. *Cai W., Yang J., Liu Y., Bi Y., Wang H.* Association between phthalate metabolites and risk of endometriosis: a meta-analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019; 16(19): 3678. <https://dx.doi.org/10.3390/ijerph16193678>.
 60. *Лизнева Д.В., Синицына А.И.* Влияние ксеноэстрогенов, фитоэстрогенов, лекарственных эстрогенов на репродуктивное и соматическое здоровье человека (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2012; 4: 16-22. [Lizneva D.V., Sinitsyna A.I. The impact of xenoestrogens, phytoestrogens and pharmaceutical estrogens on human health (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2012; (4):16-22. (in Russian)].
 61. *Benagiano G., Brosens I.* In utero exposure and endometriosis. *J. Matern. Fetal Neonatal Med*. 2014; 27(3): 303-8. <https://dx.doi.org/10.3109/14767058.2013.814630>.
 62. *Caporossi L., Capanna S., Viganò P., Aleri A., Papaleo B.* From environmental to possible occupational exposure to risk factors: what role do they play in the etiology of endometriosis? *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021; 18(2): 532. <https://doi.org/10.3390/ijerph18020532>.
 63. *Parazzini F., Chiaffarino F., Surace M., Parazzini F., Chiaffarino F., Surace M.* et al. Selected food intake and risk of endometriosis. *Hum. Reprod*. 2004; 19(8): 1755-59. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deh395>.
 64. *Yamamoto A., Harris H.R., Vitonis A.F., Chavarro J.E., Missmer S.A.* A prospective cohort study of meat and fish consumption and endometriosis risk. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2018; 219(2): 178.e1-178.e10. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2018.05.034>.

65. Kechagias K.S., Katsikas Triantafyllidis K., Kyriakidou M., Giannos P., Kalliala I., Veroniki A.A. et al. The relation between caffeine consumption and endometriosis: an updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2021; 13(10): 3457. <https://dx.doi.org/10.3390/nu13103457>.
66. Schliep K.C., Schisterman E.F., Mumford S.L., Pollack A.Z., Zhang C., Ye A., Stanford J.B. et al. Caffeinated beverage intake and reproductive hormones among premenopausal women in the BioCycle Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012; 95(2): 488-97. <https://dx.doi.org/10.3945/ajcn.111.021287>.
67. Chiaffarino F., Bravi F., Cipriani S., Parazzini F., Ricci E., Vigano P. et al. Coffee and caffeine intake and risk of endometriosis: a meta-analysis. *Eur. J. Nutr.* 2014; 53(7):1573-9. <https://dx.doi.org/10.1007/s00394-014-0662-7>.
68. Радзинский В.Е., Атухова О.Б. Молекулярно-генетические детерминанты бесплодия при генитальном эндометриозе. Научные результаты биомедицинских исследований. 2018; 4(3): 28-37. [Radzinsky V.E., Altuchova O.B. Molecular-genetic determinants of infertility in genital endometriosis. *Research Results in Biomedicine*. 2018; 4(3): 28-37. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3>.
69. Golovchenko I., Aizikovich B., Golovchenko O., Reshetnikov E., Churnosova M., Aristova I. et al. Sex hormone candidate gene polymorphisms are associated with endometriosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(22): 13691. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms232213691>.
70. Christofolini D.M., Mafrá F.A., Catto M.C., Bianco B., Barbosa C.P. New candidate genes associated to endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.* 2019; 35(1): 62-5. <https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2018.1499090>.
71. Ponomarenko M.S., Reshetnikov E.A., Churnosova M.M., Reshetnikova Yu.N., Churnosov V.I., Ponomarenko I.V. Comorbidity and syntropy of benign proliferative diseases of the female reproductive system: non-genetic, genetic, and epigenetic factors (review). *Research Results in Biomedicine*. 2023; 9(4): 544-56. <https://dx.doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-9>.
72. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Верзилина И.Н., Чурновос М.И. Молекулярно-генетические детерминанты развития эндометриоза. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18(1): 82-6. [Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Verzilina I.N., Churnosov M.I. Molecular-genetic determinants of the development of endometriosis. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019; 18(1): 82-6. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2019-1-82-86>.

Поступила 27.04.2024

Принята в печать 01.07.2024

Received 27.04.2024

Accepted 01.07.2024

Сведения об авторах:

Пономарева Татьяна Андреевна, аспирант кафедры медико-биологических дисциплин, НИУ «БелГУ», 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; врач акушер-гинеколог, Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, 308007, Россия, Белгород ул. Некрасова, д. 8/9, rybaarbusova@icloud.com, <https://orcid.org/0009-0007-8533-9319>

Алтухова Оксана Борисовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, НИУ «БелГУ», 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; заведующая отделением гинекологии, Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, ул. Некрасова, 308007, Россия, Белгород ул. Некрасова, д. 8/9, altuchova_o@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4674-8797>

Пономаренко Ирина Васильевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры медико-биологических дисциплин, НИУ «БелГУ», 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85, ponomarenko_i@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>

Чурновос Михаил Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин, НИУ «БелГУ», 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85, +7(4722)30-14-03, churnosov@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>

Автор, ответственный за переписку: Татьяна Андреевна Пономарева, rybaarbusova@icloud.com

Authors' information:

Tatyana A. Ponomareva, PhD student, Department of Medical and Biological Disciplines, Belgorod National Research University, 308007, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85; obstetrician-gynecologist, Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, 308015, Russia, Belgorod, Nekrasov str., 8/9, rybaarbusova@icloud.com, <https://orcid.org/0009-0007-8533-9319>

Oksana B. Altuchova, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Belgorod National Research University, 308007, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85; Head of Gynecological Department, Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, 308015, Russia, Belgorod, Nekrasov str., 8/9, altuchova_o@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4674-8797>

Irina V. Ponomarenko, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Department of Medical and Biological Disciplines, Belgorod National Research University, 308007, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85, ponomarenko_i@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>

Mikhail I. Churnosov, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Medical and Biological Disciplines, Belgorod National Research University, 308007, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85, churnosov@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>

Corresponding author: Tatyana A. Ponomareva, rybaarbusova@icloud.com