

УДК 618.14-002-092

ЗНАЧЕНИЕ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

Гутикова Л. В. (*klam4@mail.ru*), Павловская М. А. (*whiteorchid1803@gmail.com*)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Цель исследования: проанализировать данные литературы и результаты собственных исследований о роли матриксных металлопротеиназ в патогенезе генитального эндометриоза.

Материалы и методы: проанализированы данные литературы об участии матриксных металлопротеиназ в патогенезе генитального эндометриоза. Иммуногистохимическим методом определена экспрессия матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) в соскобах эндометрия у 62 женщин с аденомиозом.

Результаты исследований: определена роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе эндометриоза. При клинически активном эндометриозе экспрессия ММП-9 в строме очагов аденомиоза и аутологичного гиперплазированного эндометрия оказалась выше, чем при клинически неактивном варианте заболевания.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, генитальный эндометриоз, патогенез, неопластический процесс, инвазия, иммуногистохимическое исследование.

Введение

Эндометриоз является одной из самых актуальных проблем современной гинекологии, оставаясь в ряду самых загадочных и труднообъяснимых заболеваний. Частота этой патологии, по данным разных исследователей, варьирует от 12 до 50% у женщин репродуктивного возраста. Несмотря на то, что клинические проявления заболевания хорошо известны, разработаны алгоритмы диагностики и терапии, но патогенез эндометриоза по-прежнему остается не до конца изученным [1, 10, 28].

Согласно определению большинства зарубежных и отечественных ученых, эндометриоз – это патологический процесс, который характеризуется ростом и развитием ткани, сходной по структуре и функциям с эндометрием, за пределами границ нормальной локализации слизистой оболочки тела матки [2, 28, 35].

Из многочисленных теорий развития генитального эндометриоза наиболее широкое распространение получила концепция ретроградной менструации, предложенная Sampson в 1927 г., которая предусматривает, что заболевание развивается вследствие имплантации и роста эндометриальной ткани, попадающей в брюшную полость при забросе через маточные трубы. Однако рефлюкс менструальной крови отмечается более чем у 90% женщин с проходными фаллопиевыми трубами, а эндометриоз при этом развивается далеко не у всех. Такой парадокс можно объяснить активностью эндометриоидных клеток, попавших ретроградным путем в брюшную полость, и снижением защитных свойств брюшины, определяющих способность к инвазии данных клеток. То есть предполагается, что существуют особые свойства брюшины или эндометрия, которые способствуют имплантации этих клеток и развитию заболевания [1, 4, 7, 10].

Нам представляется наиболее логичной следующая концепция развития генитального эндометриоза: клетки эндометрия попадают в брюшную полость и фиксируются на внеклеточном матриксе за счет молекул адгезии и уси-

ления экспрессии интегринов. Затем следует проникновение в ткань под действием ферментов – матриксных металлопротеиназ (ММП) с последующей пролиферацией клеток и образованием эндометриоидных гетеротопий, вызванных факторами роста и влиянием стероидных гормонов. Далее с усилением неопластического процесса, резистентности к апоптозу и индукции локальной иммуносупрессии наблюдается дальнейшее развитие эктопического очага. Следующий момент, или окончательный этап, – это активация механизмов репарации, которые могут привести к фиброзу, образованию рубцов и формированию спаек. В качестве ответной реакции на рост клеток эктопической локализации активируются сопутствующие воспалительные (хемотаксис нейтрофилов, активация комплимента) и иммунные механизмы (активация Т-клеток, секреция цитокинов и хемокинов).

Из всех компонентов перитонеальной жидкости наибольший интерес представляют перитонеальные макрофаги, так как их количество, функциональная активность и потенциал активации увеличены у женщин с эндометриозом [7]. Доказано, что эти клетки могут активироваться заброшенной менструальной кровью и активно продуцируют различные цитокины (TNF α , IL-1, -6, -8, -15, VEGF) [6, 19, 21].

Эти цитокины, в свою очередь, участвуют в регуляции активности матриксных металлопротеиназ (ММПs) – специфической группы ферментов, участвующей в расщеплении компонентов внеклеточного матрикса. У пациентов с генитальным эндометриозом (ГЭ) описано повышение активности ММП-1, 2, 3, 7, 9, 10, причем обнаружено, что уровень ферментов возрастает с увеличением тяжести и распространенности заболевания [3, 8, 23, 26, 27, 29].

Вместе с тем макрофаги могут непосредственно влиять на брюшину посредством тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (TIMP), регулируя процесс инвазии ткани и развитие эндометриоза [16, 30, 34].

На основании литературных данных и собственных исследований нами сделана попытка определения разносторонней роли матриксных

металлопротеиназ и их ингибиторов в патогенезе генитального эндометриоза и поиска возможности новых направлений в терапии.

Цель исследования: проанализировать данные литературы и результаты собственных исследований о роли матриксных металлопротеиназ в патогенезе генитального эндометриоза.

Материалы и методы

Проанализированы данные литературы по вопросам участия матриксных металлопротеиназ в патогенезе генитального эндометриоза. Нами было проведено комплексное обследование 62 женщин с аденомиозом. Иммуногистохимическим методом определяли экспрессию матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9). Иммуногистохимическое исследование проводили по общепринятой методике с демаскировкой антигенов в СВЧ-печи на серийных парафиновых срезах эндометрия, помещенных на стекла, покрытые поли-L-лизин. В качестве первичных специфических антител использовали моноклональные антитела к ММР-9 (LabVision, США).

Результаты и обсуждение

Роль ММРs в патогенезе ГЭ

ММРs вовлечены в два самых важных звена патогенеза ГЭ: 1) сами ферменты, разрушая белки соединительно-тканного матрикса, обеспечивают инвазию гетеротопий в подлежащие ткани, что обуславливает распространенность и клинические проявления заболевания [9, 22]; 2) индукция и участие ММРs в неоангиогенезе [14, 19], за счет чего обеспечивается возможность роста и автономность эндометриоидных гетеротопий.

Инвазия

С гистологической точки зрения, брюшина представлена несколькими слоями: поверхностный – мезотелий, затем следуют слои соединительной ткани – коллагеновый, эластический, причём эластические волокна у женщин преобладают. Все компоненты барьера брюшины могут быть разрушены матриксными металлопротеиназами, которые секретируются самими эндометриоидными гетеротопиями и активированными макрофагами. Все это создает благоприятные условия для имплантации и дальнейшего инфильтративного роста гетеротопий [1, 4, 10].

Несмотря на то, что исследования полиморфизма генов и активности ММРs у женщин с эндометриозом носят противоречивый характер, определено, что более высокие уровни ММРs обнаруживаются в эктопическом эндометрии по сравнению с эутопическим. Имеются также результаты, что и в эутопическом эндометрии пациентов с ГЭ изначально повышены уровни ММР-1, -3, -9, по сравнению со здоровыми женщинами [20, 25]. Этим также можно объяснить возможность имплантации и инвазии с формированием эндометриоидных гетеротопий при ретроградном забросе менструальной крови [24].

Неоангиогенез

Так как основной функцией рассматриваемых ферментов является расщепление компонентов внеклеточного матрикса, можно утверждать, что при повышении уровня ММРs, возрастает и литическая активность самих гетеротопий и клеток иммунной системы. ММРs, кроме лизиса ткани, обуславливают также выраженный ангиогенез [3, 8, 12, 32]. Как и метастазы опухолей, для дальнейшего роста и инвазии в подлежащие ткани эндометриоидные гетеротопии нуждаются в неоваскуляризации. Существует мнение, что все виды лечения эндометриоза – и консервативное, и хирургическое, – являются антиангиогенными. Так, при коагуляции очагов эндометриоза на брюшине происходит механическое прекращение кровообращения в гетеротопии, а при применении гормональной терапии (оральные контрацептивы, прогестагены, антигонадотропины, агонисты и антагонисты ГнРГ) наблюдается снижение эстрогенной активности, что приводит к подавлению ангиогенных факторов роста и прекращению образования и роста новых сосудов, необходимых для персистенции эндометриоидных очагов [5, 15, 33].

Исследователями показано, что гормональная и иммуномодулирующая терапия эндометриоза может изменять экспрессию генов ММРs, что обеспечивает некоторый антиангиогенный эффект, препятствуя формированию новых гетеротопий [23].

Регуляция активности

Авторами установлено, что регуляция активности ММРs происходит на нескольких уровнях (ядерный, клеточный, тканевой). Однако описаны только некоторые звенья физиологических и патологических процессов с участием ММРs и некоторые аспекты регуляции их работы [8, 15, 20, 30, 35].

На протяжении физиологического менструального цикла экспрессия ММР-1 и ее активность невысока и ограничивается несколькими днями до менструации и периодом менструации. В этот период именно ММР-1 является основным действующим протеолитическим ферментом, который принимает участие в таких физиологических процессах, как десквамация и последующая регенерация эндометрия [17].

Авторами доказано, что основным индуктором экспрессии эндометриальной ММР-1 является интерлейкин (IL)-1 α . Экспрессия ММР-1 в эндометрии в течение менструального цикла индуцируется перименструальным снижением стероидных гормонов и опосредуется интерлейкинами (в основном IL-1 α). Исследователями показана стимуляция секреции ММР-1, -3, -9 в культурах эндометриальных клеток человека (in vitro) под влиянием IL-1 α [17, 20].

Механизмы, ведущие к аномальной экспрессии ММР-1 и других ММРs в эндометриоидных очагах, еще не ясны окончательно. Авторами было определено, что эктопическая эндометриальная ткань, полученная от пациентов с НГЭ,

экспрессировала значительно большие количества IL-1a и MMP-1 по сравнению с эутопическим эндометрием здоровых женщин. Исследователи показали, что в строме эндометриоидных гетеротопий IL-1a и MMP-1 определяются в достоверно больших количествах. Интересен факт, что активность MMP-1 зафиксирована не только в строме, но и в клетках эутопической и эктопической эндометриальной ткани женщин, страдающих ГЭ [17].

При сравнении экспрессии IL-1a и MMP-1 у здоровых женщин и страдающих ГЭ авторами было показано, что уровни MMP-1 в строме эндометрия здоровых женщин ниже в сравнении с таковыми у пациенток с эндометриозом во время секреторной и пролиферативной фаз менструального цикла [18]. В том же исследовании была обнаружена корреляция между экспрессией MMP-1 и активностью эндометриоидных очагов [18].

В культурах супернатантов клеток эндометрия женщин с эндометриозом исследователями было отмечено повышение уровня MMP-3 и -9 [23, 29]. Некоторые авторы отмечают повышение уровня экспрессии MMP-9 в эндометриоидных гетеротопиях по сравнению с эутопическим эндометрием [20]. В работе ряда авторов показано, что экспрессия MMP-2 и MMP-9 повышена в эндометриоидных гетеротопиях и усиливается в ответ на стимуляцию IL-ф [19, 25]. Аналогичные данные получены в отношении экспрессии MMP-7. Было показано, что экспрессия MMP-7 достоверно выше в строме эндометрия у пациентов с глубоким инфильтративным эндометриозом по сравнению с эндометрием у женщин с поверхностным эндометриозом брюшины, миомой матки или в нормальном эндометрии в пролиферативную, позднюю секреторную и менструальную фазы менструального цикла. Выявлено, что показатель экспрессии MMP-7 значительно и достоверно выше в эпителиальных клетках красных эндометриоидных гетеротопий по сравнению с глубоким инфильтрирующим эндометриозом, эндометриоидными кистами яичников и черными гетеротопиями во все фазы менструального цикла [8].

Результаты исследований многих авторов доказывают возможность определения экспрессии MMPs в качестве диагностических маркеров эндометриоза. Так, одними исследователями отмечено достоверное повышение уровней MMP-2, MMP-9, и MMP-9/ассоциированного с нейтрофильной желатиназой липокалина в моче пациентов с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами [23]. Другие же авторы показали достоверное повышение уровня мРНК MMP-3 в плазме крови женщин с ГЭ в сравнении с контролем, что может явиться основанием для использования данного показателя в качестве диагностического маркера заболевания [27].

Тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (TIMP)

Тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (tissue inhibitor of metalloproteinase,

TIMP) играют основную роль в регуляции активности MMPs [10, 17].

TIMP-1 играет роль в регуляции активных форм MMP-1, MMP-3 и MMP-9 благодаря способности образовывать комплекс с про-MMP-9, блокируя активацию фермента, а также способности связываться с активным центром других MMPs [17, 34].

Авторами выявлено, что концентрация TIMP-1 в перитонеальной жидкости женщин с НГЭ снижена по сравнению со здоровыми женщинами [34]. Имеются также сообщения о значительном уменьшении секреции TIMP-1 и дисбалансе между уровнями MMP-9 и TIMP-1 в эндометриоидных гетеротопиях у пациенток, страдающих эндометриозом, по сравнению с тканью эндометрия у здоровых женщин. Так, в одной работе [20] было показано, что в эндометриоидных гетеротопиях повышена экспрессия MMP-9 и снижена экспрессия TIMP-1. В другой работе описаны взаимоотношения между экспрессией MMP-9 и IL1R2 (рецепторов интерлейкина-1 II типа) в эутопическом эндометрии пациентов с эндометриозом, и протеолитический посттрансляционный механизм, посредством которого MMP-9 ведет к снижению уровня IL1R2. На основании этих данных исследователи предполагают, что секреция MMP, индуцированная IL-1 β , и снижение TIMP-1 могут играть определенную роль в усилении протеолитической активности и возникновении локальной воспалительной реакции, наблюдаемой при эндометриозе [19]. Помимо регуляции активности MMPs, показано, что TIMP-1 играет роль в регуляции функции яичников [31].

Аденомиоз

По данным литературы, в патогенезе аденомиоза решающее значение имеет травматизация миометрия при различных оперативных вмешательствах. Однако доказано, что механизмы инвазии эндометрия в мышечный слой довольно неспецифичны и также опосредуются MMPs. Так, при развитии аденомиоза авторами получены данные о повышении уровня экспрессии MMP-1, -2, -3, -9, -10 и снижении уровней TIMP-4, коллагена IV типа, ламинина и фибронектина у пациентов с клинически «активной» формой заболевания [1, 8, 11, 16]. На основании проведенных исследований показано, что высокая экспрессия MMPs характерна для всех пациентов с аденомиозом вне зависимости от формы заболевания. Причем высокая экспрессия MMP-2 и MMP-9 стимулирует инвазивный рост и дальнейшее развитие эндометриоидных гетеротопий в миометрии [23]. Представленные данные свидетельствуют о высокой металлопротеазной активности стромальных клеток очагов аденомиоза, которые продуцируют стромелизины и желатиназы, осуществляют расщепление экстрацеллюлярного матрикса, собственной пластинки эндометрия и интерстициальной ткани миометрия, что способствует распространению инвазии стромальных клеток вглубь миометрия.

Рядом авторов разработаны рекомендации по

выполнению иммуногистохимического исследования с определением показателей экспрессии MMPs с целью прогноза активности патологического процесса при аденомиозе [1, 30]. Установлено, что уровни активности MMPs изменяются в зависимости от фазы менструального цикла, в которую выполняется исследование. Это было показано на модели при исследовании материала от одного животного в разные фазы цикла [19].

Поиск мутаций в генах MMPs, ассоциированных с развитием аденомиоза, выявил аллель для MMP-1, носители которой имеют высокий риск развития аденомиоза [26]. Авторами также была обнаружена ассоциация промоторного полиморфизма MMP-7 с эндометриозом [8].

По нашим данным, MMP-9 обнаруживалась преимущественно в клетках стромы очагов аденомиоза, а также в отдельных случаях в цитоплазме апикальных отделов эпителиальных клеток. Экспрессия MMP-9 у пациентов с клинически активным аденомиозом (соответственно, в строме и в эпителии) оказалась следующей (в баллах): аденомиоз – $4,2 \pm 1,0$ и $0,1 \pm 0,02$, аутологичный эндометрий – $4,3 \pm 1,0$ и $0,1 \pm 0,01$, при клинически неактивном аденомиозе показатели были следующими (в строме и в эпителии): аденомиоз – $1,8 \pm 0,6$ и $0,2 \pm 0,01$, неизменный эндометрий – $1,9 \pm 0,6$ и $0,1 \pm 0,01$.

То есть при клинически активной форме заболевания экспрессия MMP-9 в строме очагов аденомиоза и аутологичного гиперплазированного эндометрия оказалась выше, чем при клинически неактивном варианте заболевания ($p < 0,05$).

Мы полагаем, что высокая металлопротеазная активность стромальных клеток очагов аденомиоза, продуцирующих коллагеназы и желатиназы, способствует расщеплению экстрацеллюлярного матрикса, собственной пластинки эндометрия и интерстициальной ткани миометрия, что ведет к распространению инвазии стромальных клеток вглубь миометрия.

По нашему мнению, форма клинической активности аденомиоза может являться генетически детерминированной программой роста и развития эктопического и аутопического эндометрия, обусловленной экспрессией генов, вовлеченных в генез заболевания.

Терапия, направленная на изменение активности MMPs

В лечении эндометриоза на современном этапе применяются разные группы препаратов, снижающие активность MMPs (ингибиторы MMPs, агонисты прогестероновых рецепторов), широко изучаются TIMP. Так, после курса терапии ингибиторами MMPs отмечено уменьшение клинической симптоматики (отсутствие увеличения размеров матки, купирование болевого синдрома) [1, 5, 17, 31].

На основании данных литературы очевидно, что характерным для эндометриозных гетеротопий является следующее: 1 – стероидогенный потенциал, 2 – длительная пролиферация и резистентность к апоптозу, 3 – способность к неоангиогенезу, 4 – миграция и инвазия, 5 – модули-

рование локального иммунного ответа [1, 6, 13, 20, 27, 32, 35].

Следует подчеркнуть, что болевой синдром, связанный с эндометриозом, может быть следствием высокого уровня PG E2. Авторами установлено, что концентрация PG E2 повышена в перитонеальной жидкости пациентов с НГЭ по сравнению со здоровыми женщинами [31].

Исследователи доказали, что PG E2 осуществляет свои биологические действия через связанные с G-белком рецепторы, путем активации множества сигнальных путей, а циклооксигеназа 2 (ЦОГ-2) конвертирует арахидоновую кислоту в простагландин (PG) H2, который является предшественником многих других простагландинов, в том числе PG E [13].

Известно, что ЦОГ-2 – это индуцируемый в физиологических условиях фермент, однако он постоянно экспрессируется при некоторых патологических состояниях, включая онкологические заболевания [13].

Результаты некоторых исследований показывают, что ингибирование ЦОГ-2 уменьшает продолжительность жизни эндометриозных клеток и ингибирует миграцию и инвазию эндометриозных клеток через MMP-2- и MMP-9-опосредованные пути [23].

В связи с этим очевидно, что применение нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибирующих активность ЦОГ-2, у пациентов с эндометриозом является патогенетически обоснованным. Работы некоторых исследователей показывают, что избирательное ингибирование рецепторов простагландинов (PG)-E2, -EP2 и -EP4 подавляет экспрессию и/или активность белков MMP1, MMP2, MMP3, MMP7 и MMP9 и увеличивает экспрессию белков TIMP1, TIMP2, TIMP3 и TIMP4 и таким образом уменьшает миграцию и инвазию эндометриозных эпителиальных и стромальных клеток в матрикс. Представленные данные на молекулярном уровне обосновывают возможность применения селективных ингибиторов рецепторов простагландинов, в частности PG EP2 и PG EP4, в терапии эндометриоза у женщин репродуктивного возраста [5, 10, 17, 30, 31].

Однако вопрос об опосредованности ингибиторных влияний ЦОГ-2 через MMP-2 и MMP-9 остается дискуссионным. Известно, что эндометриозные эпителиальные и стромальные клетки секретируют белки MMP-2 и MMP-9, а ингибирование ЦОГ-2 уменьшает синтез и желатиназную активность этих белков. Это может быть связано со снижением продукции PG E2 в эндометриозных очагах, и ингибиторным влиянием ЦОГ-2 на миграционную и инвазивную способность эндометриозных эпителиальных и стромальных клеток, частично опосредованным через MMP2 и MMP9 [13, 20, 34]. Другой возможный механизм взаимодействия матриксных металлопротеиназ и простагландинов – связь через комплекс рецепторов EP2/EP4 и MMPs и белков Src и P-аррестин 1, вовлекающий также MT1-MMP и EMMPRIN в эндометриозных клетках женщин [1, 28, 33].

Выводы

1. Роль MMPs в патогенезе генитального эндометриоза не вызывает сомнений, так как они вовлечены в инвазию гетеротопий в подлежащие ткани и неоангиогенез. Возможность определения экспрессии некоторых MMPs в качестве диагностических маркеров эндометриоза может позволить определить степень активности генитального эндометриоза и сделать прогноз заболевания.

Литература

1. Адамян, Л.В. Эндометриозы: руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков. – М.: Медицина, 2006.
2. Бурлев, В.А. Ангиогенез эктопического эндометрия у больных с перитонеальной формой эндометриоза / В.А. Бурлев, Н.А. Ильясова, Е.Д. Дубинская // Проблемы репродуктологии. – 2005. – № 1. – С. 7-16.
3. Влияние эпигена на систему матриксных металлопротеиназ при вирусных инфекциях половых органов / А.В. Шуршалина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 2. – С. 21-24.
4. Ермолова, Н.В. Значение нарушений процессов клеточной регуляции в развитии наружного генитального эндометриоза / Н.В. Ермолова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 3. – С. 29-33.
5. Клиническое значение и пути фармакологической коррекции экспрессии матриксных металлопротеиназ при аденомиозе / И.С. Сидорова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5, № 5. – С. 55-61.
6. Солодовникова, Н.Г. Роль цитокинов в развитии наружного генитального эндометриоза / Н.Г. Солодовникова, Д.А. Ниаури // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2006. – Вып. 2. – С. 115-122.
7. Сонова, М.М. Роль макрофагов перитонеальной жидкости при наружном генитальном эндометриозе / М.М. Сонова, А.А. Осипова // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2007. – С. 522-523.
8. Analysis of matrix metalloproteinase-7 expression in eutopic and ectopic endometrium samples from patients with different forms of endometriosis / S. Matsuzaki [et al.] // Human Reproduction. – 2010. – Vol. 25, № 3. – P. 742-750.
9. Association between MMP1 and MMP9 activities and ICAM1 cleavage induced by tumor necrosis factor in stromal cell cultures from eutopic endometria of women with endometriosis / M. Pino [et al.] // Reproduction. – 2009. – Vol. 138, № 5. – P. 837-847.
10. Bulun, S.E. Endometriosis: mechanisms of disease / S.E. Bulun // New England J. Medicine. – 2009. – Vol. 360, № 3. – P. 268-279.
11. Cao, S.J. Relation between macrophages in peritoneal fluid of endometriosis and infertility / S.J. Cao // Chung Hua Fu Chan Ko TsaiChih. – 1992. – Vol. 27. – P. 124-125.
12. Curry, T.E. The matrix metalloproteinase system: changes, regulation, and impact throughout the ovarian and uterine reproductive cycle / T.E. Curry, K.G. Osteen // Endocr. Rev. – 2003. – Vol. 24, № 4. – P. 428-465.
13. Cyclooxygenase-2 regulates survival, migration, and invasion of human endometriotic cells through multiple mechanisms / S.K. Banu [et al.] // Endocrinology. – 2008. – Vol. 149. – P. 1180-1189.
14. Differential immunohistochemical expression of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2

2. Данные о роли матриксных металлопротеиназ в патогенезе эндометриоза дадут возможность обосновать внедрение их ингибиторов, а также агонистов прогестероновых рецепторов, нестероидных противовоспалительных препаратов и селективных ингибиторов рецепторов простагландинов в качестве патогенетически обоснованных элементов терапии генитального эндометриоза.

Literatura

1. Adamyam, L.V. E'ndometriozy: rukovodstvo dlya vrachej / L.V. Adamyam, V.I. Kulakov. – M.: Medicina, 2006.
2. Burlev, V.A. Angiogenez e'ktopicheskogo e'ndometriya u bol'nyh s peritoneal'noj formoj e'ndometriozia / V.A. Burlev, N.A. Il'yasova, E.D. Dubinskaya // Problemy reproduktologii. – 2005. – № 1. – S. 7-16.
3. Vliyanie e'pigena na sistemu matriksnyh metalloproteinaz pri virusnyh infekciyah polovoy organov / A.V. Shurshalina [i dr.] // Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. – 2009. – № 2. – S. 21-24.
4. Ermolova, N.V. Znachenie narushenij processov kletochnoj regulyacii v razvitii naruzhnogo genital'nogo e'ndometriozia / N.V. Ermolova // Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. – 2008. – T. 8, № 3. – S. 29-33.
5. Klinicheskoe znachenie i puti farmakologicheskoy korrekcii e'kspressii matriksnyh metalloproteinaz pri adenomioze / I.S. Sidorova [i dr.] // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. – 2006. – T. 5, № 5. – S. 55-61.
6. Solodovnikova, N.G. Rol' citokinov v razvitii naruzhnogo genital'nogo e'ndometriozia / N.G. Solodovnikova, D.A. Niauri // Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. – 2006. – Vyp. 2. – S. 115-122.
7. Sonova, M.M. Rol' makrofagov peritoneal'noj zhidkosti pri naruzhnom genital'nom e'ndometriozе / M.M. Sonova, A.A. Osipova // Materialy IX Vserossijskogo nauchnogo foruma «Mat' i ditya». – M., 2007. – S. 522-523.
8. Analysis of matrix metalloproteinase-7 expression in eutopic and ectopic endometrium samples from patients with different forms of endometriosis / S. Matsuzaki [et al.] // Human Reproduction. – 2010. – Vol. 25, №N 3. – P. 742-750.
9. Association between MMP1 and MMP9 activities and ICAM1 cleavage induced by tumor necrosis factor in stromal cell cultures from eutopic endometria of women with endometriosis / M. Pino [et al.] // Reproduction. – 2009. – Vol. 138, № 5. – P. 837-847.
10. Bulun, S.E. Endometriosis: mechanisms of disease / S.E. Bulun // New England J. Medicine. – 2009. – Vol. 360, № 3. – P. 268-279.
11. Cao, S.J. Relation between macrophages in peritoneal fluid of endometriosis and infertility / S.J. Cao // Chung Hua Fu Chan Ko TsaiChih. – 1992. – Vol. 27. – P. 124-125.
12. Curry, T.E. The matrix metalloproteinase system: changes, regulation, and impact throughout the ovarian and uterine reproductive cycle / T.E. Curry, K.G. Osteen // Endocr. Rev. – 2003. – Vol. 24, № 4. – P. 428-465.
13. Cyclooxygenase-2 regulates survival, migration, and invasion of human endometriotic cells through multiple mechanisms / S.K. Banu [et al.] // Endocrinology. – 2008. – Vol. 149. – P. 1180-1189.
14. Differential immunohistochemical expression of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in cow uteri with adenomyosis during follicular phase / L. Moreira [et al.] // Vet. Res. Commun. – 2011. – Vol. 3, № 55.

in cow uteri with adenomyosis during follicular phase / L. Moreira [et al.] // *Vet. Res. Commun.* – 2011. – Vol. 3, № 55. – P. 261-269.

15. Expression of angiogenic factors in endometriosis: relationship to fibrinolytic and metalloproteinase systems / J. Gilabert-Estelles [et al.] // *Human Reproduction.* – 2007. – Vol. 22, № 8. – P. 2120-2127.

16. Expression of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase in adenomyosis / F. Qiu [et al.] // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2006. – Vol. 37, № 1. – P. 118-122.

17. Expression of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in human and nude mouse ectopic endometrium and the effect of estrogen and progesterin on their expression / Y.H. Lou [et al.] // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2010. – Vol. 30, № 4. – P. 750-754.

18. Guay, S. Stable inhibition of interleukin 1 receptor type II in Ishikawa cells augments secretion of matrix metalloproteinases: possible role in endometriosis pathophysiology / S. Guay, A. Akoum // *Reproduction.* – 2007. – Vol. 134. – P. 525-534.

19. 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 / D.E. Machado [et al.] // *J. Experimental & Clin. Cancer Res.* – 2010. – Vol. 29, № 4. – DOI: 10.1186/1756-9966-29-4.

20. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 in the eutopic endometrial tissue of women with endometriosis / T. Collette [et al.] // *Human Reproduction.* – 2006. – Vol. 21, № 12. – P. 3059-3067.

21. Interleukin 1a and tissue-lytic matrix metalloproteinase-1 are elevated in ectopic endometrium of patients with endometriosis / G. Hudelist [et al.] // *Human Reproduction.* – 2005. – Vol. 20, № 6. – P. 1695-1701.

22. Matrix metalloproteinase 10 promotion of collagenolysis via procollagenase activation implications for cartilage degradation in arthritis / H.E. Barksby [et al.] // *Arthritis Rheumatism.* – 2006. – Vol. 54, № 10. – P. 3244-3253.

23. Matrix metalloproteinase-2 and -9 expression correlated with angiogenesis in human adenomyosis / T. Li [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2006. – Vol. 62, № 4. – P. 229-235.

24. Matrix metalloproteinase-3 mRNA: a promising peripheral blood marker for diagnosis of endometriosis / P. De Sanctis [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2011. – Vol. 71, № 2. – P. 118-123.

25. Matrix metalloproteinases are elevated in the urine of patients with endometriosis / C.M. Becker [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94, № 6. – P. 2343-2346.

26. MMP-1 activation by serine proteases and MMP-10 induces human capillary tubular network collapse and regression in 3D collagen matrices / W.B. Saunders [et al.] // *J. Cell. Sci.* – 2005. – Vol. 118. – P. 2325-2340.

27. Pitsos, M. The Role of Matrix Metalloproteinases in the Pathogenesis of Endometriosis / M. Pitsos, N. Kanakas // *Reproductive Sciences.* – 2009. – Vol. 16, № 8. – P. 717-726.

28. Primate model research for endometriosis / A. Yamanaka [et al.] // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2012. – Vol. 226, № 2. – P. 95-99.

29. Prognostic significance of MMP-1 and MMP-3 functional promoter polymorphisms in colorectal cancer / F. Zinzindohoue [et al.] // *Clinical Cancer Research.* – 2005. – Vol. 11. – P. 594-599.

30. Response of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases messenger ribonucleic acids to ovarian steroids in human endometrial explants mimics

– P. 261-269.

15. Expression of angiogenic factors in endometriosis: relationship to fibrinolytic and metalloproteinase systems / J. Gilabert-Estelles [et al.] // *Human Reproduction.* – 2007. – Vol. 22, № 8. – P. 2120-2127.

16. Expression of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase in adenomyosis / F. Qiu [et al.] // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2006. – Vol. 37, № 1. – P. 118-122.

17. Expression of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in human and nude mouse ectopic endometrium and the effect of estrogen and progesterin on their expression / Y.H. Lou [et al.] // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2010. – Vol. 30, № 4. – P. 750-754.

18. Guay, S. Stable inhibition of interleukin 1 receptor type II in Ishikawa cells augments secretion of matrix metalloproteinases: possible role in endometriosis pathophysiology / S. Guay, A. Akoum // *Reproduction.* – 2007. – Vol. 134. – P. 525-534.

19. 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 / D.E. Machado [et al.] // *J. Experimental Clin. Cancer Res.* – 2010. – Vol. 29, № 4.

20. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 in the eutopic endometrial tissue of women with endometriosis / T. Collette [et al.] // *Human Reproduction.* – 2006. – Vol. 21, № 12. – P. 3059-3067.

21. Interleukin 1a and tissue-lytic matrix metalloproteinase-1 are elevated in ectopic endometrium of patients with endometriosis / G. Hudelist [et al.] // *Human Reproduction.* – 2005. – Vol. 20, № 6. – P. 1695-1701.

22. Matrix metalloproteinase 10 promotion of collagenolysis via procollagenase activation implications for cartilage degradation in arthritis / H.E. Barksby [et al.] // *Arthritis Rheumatism.* – 2006. – Vol. 54, № 10. – P. 3244-3253.

23. Matrix metalloproteinase-2 and -9 expression correlated with angiogenesis in human adenomyosis / T. Li [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2006. – Vol. 62, № 4. – P. 229-235.

24. Matrix metalloproteinase-3 mRNA: a promising peripheral blood marker for diagnosis of endometriosis / P. De Sanctis [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2011. – Vol. 71, № 2. – P. 118-123.

25. Matrix metalloproteinases are elevated in the urine of patients with endometriosis / C.M. Becker [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94, № 6. – P. 2343-2346.

26. MMP-1 activation by serine proteases and MMP-10 induces human capillary tubular network collapse and regression in 3D collagen matrices / W.B. Saunders [et al.] // *J. Cell. Sci.* – 2005. – Vol. 118. – P. 2325-2340.

27. Pitsos, M. The Role of Matrix Metalloproteinases in the Pathogenesis of Endometriosis / M. Pitsos, N. Kanakas // *Reproductive Sciences.* – 2009. – Vol. 16, № 8. – P. 717-726.

28. Primate model research for endometriosis / A. Yamanaka [et al.] // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2012. – Vol. 226, № 2. – P. 95-99.

29. Prognostic significance of MMP-1 and MMP-3 functional promoter polymorphisms in colorectal cancer / F. Zinzindohoue [et al.] // *Clinical Cancer Research.* – 2005. – Vol. 11. – P. 594-599.

30. Response of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases messenger ribonucleic acids to ovarian steroids in human endometrial explants mimics their gene- and phase-specific differential control in vivo / V. Vassilev [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 5848-5857.

their gene-and phase-specific differential control in vivo / V. Vassilev [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90. – P. 5848-5857.

31. Selective inhibition of prostaglandin E2 receptors EP2 and EP4 inhibits invasion of human immortalized endometriotic epithelial and stromal cells through suppression of metalloproteinases / J. Lee [et al.] // Mol. Cell. Endocrinol. – 2011. – Vol. 332, № 1-2. – P. 306-313.

32. Single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinases promoter is associated with susceptibility to endometriosis and adenomyosis / S. Kang [et al.] // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2005. – Vol. 40, № 9. – P. 601-604.

33. Snehasika, S. Curcumin arrests endometriosis by down-regulation of matrix metalloproteinase / S. Snehasika, P. Sumit // Indian J. Biology Biophihe. – 2009. – Vol. 46. – P. 59-65.

34. Structural and functional uncoupling of the enzymatic and angiogenic inhibitory activities of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) / C.A. Fernandez [et al.] // Journal Biological Chemistry. – 2003. – Vol. 278, № 42. – P. 40989-40995.

35. Survivin gene expression in endometriosis / M. Ueda [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabolism. – 2002. – Vol. 87, № 7. – P. 3452-3459.

31. Selective inhibition of prostaglandin E2 receptors EP2 and EP4 inhibits invasion of human immortalized endometriotic epithelial and stromal cells through suppression of metalloproteinases / J. Lee [et al.] // Mol. Cell. Endocrinol. – 2011. – Vol. 332, № 1-2. – P. 306-313.

32. Single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinases promoter is associated with susceptibility to endometriosis and adenomyosis / S. Kang [et al.] // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2005. – Vol. 40, № 9. – P. 601-604.

33. Snehasika, S. Curcumin arrests endometriosis by down-regulation of matrix metalloproteinase / S. Snehasika, P. Sumit // Indian J. Biology Biophihe. – 2009. – Vol. 46. – P. 59-65.

34. Structural and functional uncoupling of the enzymatic and angiogenic inhibitory activities of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) / C.A. Fernandez [et al.] // Journal Biological Chemistry. – 2003. – Vol. 278, № 42. – P. 40989-40995.

35. Survivin gene expression in endometriosis / M. Ueda [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabolism. – 2002. – Vol. 87, № 7. – P. 3452-3459.

THE SIGNIFICANCE OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN PATHOGENESIS OF GENITAL ENDOMETRIOSIS

Hutsikava L.V., Paulouskaya M.A.

Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

Objective: To analyze the literature data and the results of own research of the role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of endometriosis.

Materials and methods: The literature data about the participation of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of endometriosis were analyzed. The immunohistochemical method determined the expression of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) of the endometrium from 62 women with adenomyosis.

Research results: The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of endometriosis was determined. Clinically active endometriosis expression of MMP-9 in the stroma of foci of adenomyosis and autologous hyperplastic endometrium was higher than in clinically inactive form of the disease.

Keywords: *matrix metalloproteinases, genital endometriosis, pathogenesis, neoangiogenesis, invasion, immunohistochemistry.*

Поступила: 19.10.2016

Отрецензирована 31.10.2016