



Научные обзоры / Scientific reviews

© НАМАЗОВА М. Р., ОРЛОВА Е. С., АРТЕМОВА О. И.

УДК 618.1

DOI: 10.20333/25000136-2023-4-5-14

Патогенетические аспекты развития аденомиоза и эндометриоза (обзор литературы)

М. Р. Намазова, Е. С. Орлова, О. И. Артемова

Пензенский государственный университет, Пенза 440026, Российская Федерация

Резюме. Цель исследования – обзор работ, посвященных патогенетическим звеньям наружного и внутреннего эндометриоза, и формирование единого представления о сходных и различных ключевых моментах развития заболевания. Проведен анализ источников за последние 7 лет с использованием PubMed, Cochrane Librаре, Google Scolare. Все формы эндометриоза объединяет гормональный дисбаланс, пролиферация тканей, нейроангиогенез, дисфункция иммунных клеток, избыточный синтез провоспалительных цитокинов. Однако разница в пусковых механизмах, точках приложения, особенностях пролиферативных процессов, а также выраженности иммунологических сдвигов позволяет разделять понятия наружного и внутреннего эндометриоза. Раскрытие всех аспектов патогенеза позволит найти эффективные методы лечения и неинвазивной диагностики.

Ключевые слова: эндометриоз, апоптоз, иммунология, интерлейкины, гормональный дисбаланс, нейроангиогенез, гипоксия, каспазы, пролиферация.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Намазова МР, Орлова ЕС, Артемова ОИ. Сравнение патогенетических аспектов развития гинекологической патологии (обзор литературы). *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(4):5-14. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-5-14

Pathogenetic aspects of development of adenomyosis and endometriosis (a review)

M. R. Namazova, E. S. Orlova, O. I. Artemova

Penza State University, Penza 660022, Russian Federation

Abstract. The purpose of the study was to review papers devoted to pathogenetic links of external and internal endometriosis and to form a common understanding of key similarities and differences in development of the diseases. The analysis of literatures for the last 7 years was carried out using PubMed, Cochrane Library and Google Scholar. Consistent features of all endometriosis forms are hormonal imbalance, tissue proliferation, neuroangiogenesis, dysfunction of immune cells and excessive synthesis of pro-inflammatory cytokines. However, the difference in triggers, points of application, features of proliferative processes, as well as the severity of immunological changes make it possible to distinguish between the concepts of external and internal endometriosis. Discovering all pathogenesis aspects will allow finding effective methods of treatment and non-invasive diagnostics.

Key words: endometriosis, apoptosis, immunology, interleukins, hormonal imbalance, neuroangiogenesis, hypoxia, caspases, proliferation.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Namazova MR, Orlova ES, Artemova OI. Pathogenetic aspects of development of adenomyosis and endometriosis (a review). *Siberian Medical Review.* 2023;(4):5-14. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-5-14

Введение

Эндометриоз представляет собой хроническое, гормонально-зависимое, воспалительное заболевание, отличающееся доброкачественным течением, определяемое как наличие вне полости матки ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию [1].

Традиционно эндометриоз классифицируют на экстрагенитальный эндометриоз, характеризующийся наличием эндометриоидных очагов вне половых органов, и генитальный эндометриоз, который делится на внутренний, или аденомиоз (очаги локализованы в матке или фаллопиевой трубе) и наружный. Наружный эндометриоз, в свою очередь, имеет две

формы: перитонеальную и экстраперитонеальную. В клинической практике с целью оценки степени и тяжести поражения используется классификация Американского общества репродуктивной медицины, для применения которой необходимы результаты лапароскопии или лапаротомии. По тяжести заболевание делится на четыре стадии: минимальная (стадия I), легкая (II), умеренная (III) и тяжелая (IV) [2, 3].

По современным сведениям, каждая десятая женщина репродуктивного возраста страдает от эндометриоза, что составляет около 176 миллионов женщин по всему миру [4]. В развитых странах распространенность заболевания достигает, по некоторым данным, 18 %, причем I степень эндометриоза

диагностируется приблизительно в 20 % случаев, а IV степень встречается у 2 % женщин в общей популяции. При этом эндометриоз протекает бессимптомно лишь у 23 % женщин, у остальных пациенток имеет симптомы, негативно влияющие на физическую, сексуальную и социальную активность. Основными проявлениями эндометриоза являются бесплодие и хроническая тазовая боль, которые встречаются в 31 % и 42 % случаях, соответственно [5]. К дополнительным симптомам, позволяющим заподозрить заболевание, относят дисменорею и диспареунию, дизурию и гематурию, дисхезию и ректальные кровотечения, боль в грудной клетке, кровохарканье и циклический кашель [6].

Нередко эндометриоз ассоциирован с другими органическими, функциональными и психическими расстройствами, что усугубляет течение заболевания. Доказано, что женщины с эндометриозом имеют в два раза больший риск возникновения синдрома раздраженной кишки, чем у людей в общей популяции [7]. Предполагается связь эндометриоза и мигрени, на что указывает единый генетически детерминированный биологический механизм этих состояний [8]. Женщины с эндометриозом более подвержены психическим расстройствам, чем здоровые в отношении данного заболевания люди: уровень тревожного расстройства – в 1,4 раза выше, депрессии – в 1,5 раза выше, самонасилия – в 2 раза выше среди женщин с данным диагнозом, что, вероятно, связано с постоянным болевым синдромом [9]. Изучается связь эндометриоза с аутоиммунными заболеваниями и некоторыми злокачественными новообразованиями; на настоящий момент достоверно установлено повышение риска развития рака яичников на 0,5 % по сравнению со здоровыми женщинами; обсуждается незначительное повышение риска возникновения рака щитовидной железы, молочной железы и развития меланомы [10, 11, 12].

Несмотря на актуальность проблемы, распространенность заболевания и обширность изучения вопросов эндометриоза, до настоящего момента не разработаны достоверные диагностические мероприятия. В ходе опроса All Party Parliamentary Group (APPG), проведенного среди женщин с эндометриозом и медицинских работников в 2020 году, было обнаружено, что среднее время диагностики эндометриоза в развитых странах составляет в среднем 8 лет, а до постановки диагноза 58 % пациенток посещали своего врача общей практики более 10 раз, а 41 % – более 15 раз [13]. Это может быть связано, в том числе с отсутствием точных сведений об этиологии и патогенетических звеньях развития заболевания, хотя ведутся многочисленные исследования и выдвигаются различные гипотезы возникновения эндометриоза.

Патогенетические аспекты развития внутреннего эндометриоза

Внутренний эндометриоз (аденомиоз) является наиболее часто выявляемой формой эндометриоза, что может быть связано как с большей распространенностью данной формы, так и с более доступной диагностикой. Аденомиоз имеет две ведущие теории развития, которые не исключают, а дополняют друг друга: теория инвагинации может объяснить развитие поверхностных, близких к эндометрию очагов аденомиоза, а теория метаплазии больше подходит для понимания возникновения поражений, удаленных от базального эндометрия и примыкающих к серозной оболочке матки [14]. Остальные описанные гипотезы развития аденомиоза (проникновения клеток эндометрия через интрамиометриальную лимфатическую систему, возникновения очагов из стволовых клеток, вытесненных через сосудистую сеть и т. д.) не получили большого распространения [15].

Теория метаплазии предполагает развитие эндометриоидных очагов в миометрии в результате патологической дифференцировки клеток мезенхимы урогенитального гребня перемещенных эмбриональных плюрипотентных мюллеровых остатков. С другой стороны, выдвигается предположение о том, что эндометриальные стволовые клетки и стромальные фибробластоподобные клетки, располагающиеся в норме в базальном эндометрии и имеющие значение при восстановлении функционального эндометрия после менструации, ведут себя абберантно и перемещаются в сторону миометрия, что обусловлено или ретроградной менструацией, или микротравматизацией соединительной зоны (JZ), локализованной между эндометрием и миометрием [16]. Помимо этого, в одном из наблюдений была описана популяция клеток, схожих по морфологии со стволовыми, на границе эндометрия и миометрия; из-за прозрачной цитоплазмы клетки получили название «бледных». У женщин с аденомиозом эти клетки лишены десмосомальных соединений и имеют большое количество ложноножек, что позволяет им мигрировать в миометрий и вызывать появления патологических очагов *de novo* [17].

Вторая основная теории – теория инвагинации в современном мире рассматривается с позиции теории повреждения и восстановления тканей (TIAR), ключевым моментом которой является микротравматизация JZ. Нарушение целостности JZ различного генеза приводит к повышенной экспрессии интерлейкина-1 β (IL1 β), который индуцирует фермент циклооксигеназу-2 (COX-2), обуславливающую синтез простагландина E2 (PGE2) из арахидоновой кислоты мембран клеток. PGE2 вызывает сверхэкспрессию фермента ароматазы P450 и острого регуляторного

белка стероидогенеза (StAR), которые обуславливают превращение андрогенов в эстрадиол (E2), тем самым формируя гиперэстрогенную среду в матке, являющаяся основным патогенетическим звеном сохранения и прогрессирования аденомиоза [18, 19]. Значимость влияния эстрогенов на развитие аденомиоза доказывают исследования, демонстрирующие повышение риска заболевания у женщин, которые во внутриутробном развитии подвергались избыточному влиянию эстрогенов [20]. Эстроген взаимодействует на фосфолипидных мембранах клеток через аннексин A2 (ANXA2), который является важной молекулой в активации ангиогенеза и роста ткани эндометрия, сверхэкспрессируется при аденомиозе и коррелирует с маркерами эпителиально-мезенхимального перехода. Отметим, что сверхэкспрессия ANXA2 отмечается также при карциноме эндометрия, хотя точная связь между указанными патологиями не доказана [21]. Действие E2 приводит к избыточной экспрессии рецепторов эстрогена α и β (ER α и ER β), причем ER α преобладает в норадренергических нервных волокнах, вызывая нарушения иннервации, а ER β сверхэкспрессируется в эктопических очагах, подавляя ER α -опосредованную экспрессию рецепторов прогестерона (PRB). Дефицит передачи сигналов прогестерона снижает экспрессию фермента 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (HSD17 β 2), необходимой для окисления E2 в менее активный эстрон и превращения гидроксипрогестерона в его активную форму, тем самым приводя к еще большей локальной гиперэстрогении. Необходимо указать, что локальное повышение E2 обусловлено также постоянно высокой экспрессией рецептора эстрогена, связанного с G-белком (GPER) в аденомиотическом миометрии в отличие от здоровой ткани, в которой наблюдается снижение экспрессии в секреторной фазе [22]. Сверхэкспрессия ER α и ER β способствует экспрессии в JZ рецепторов к окситоцину, повышая ее чувствительность к окситоцину и формируя хроническую гиперперистальтику и микротравматизацию, что замыкает порочный круг.

Непосредственное повреждение JZ и нарушение интерфейса эндометрий-миометрий (EMI) объясняется гипотезой разрыва границы эндометрия и миометрия (EMID). Считается, что любая травма приводит к нарушению микрососудистой сети с развитием в тканях гипоксии. Гипоксия – универсальный патологический процесс, изменяющий поведение клеток организма и способствующий выработке биологически активных веществ (БАВ), объединяемых понятием факторов, индуцируемых гипоксией (HIF). HIF обеспечивает выработку ангиогенных факторов роста, включая фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), и играет роль в возвращении циркулирующих

и эндотелиальных клеток-предшественников (EPC) к тканям, испытывающим гипоксию, для облегчения восстановления поврежденной сосудистой сети. Кроме того, активация HIF способствует пролиферации тканей за счет усиления инсулинового фактора роста 2 (IGF-2) и IGF-связывающего белка 3 (IGF-BP3) и посредством синтеза фактора-1, полученного из стромальных клеток (SDF-1), участвующего в рекрутировании стволовых клеток костного мозга (BMDSCs) в нормальный и эктопический эндометрий. Гипоксия дополнительно индуцирует COX-2, что может увеличить продукцию простагландина H2 (PGH2), который приводит к синтезу тромбосана A2 (TXA2), способствующего гиперперистальтике, тем самым поддерживая микротравматизацию, а также активирующего тромбоциты. Тромбоциты усугубляют выраженность нарушений микроциркуляции за счет образования микротромбов, тем самым приводя к гипоксии и активации HIF. Кроме того, тромбоциты могут высвобождать факторы роста тромбоцитов (PDGF), уже указанный VEGF, некоторые медиаторы воспаления, например, интерлейкин-8 (IL-8). Тромбоциты повышают экспрессию генов StAR и ароматазы P450, увеличивая синтез E2 и усиливая выраженность гиперэстрогении. Помимо этого, к месту повреждения привлекаются макрофаги, высвобождающие хемотаксические факторы, такие как VEGF, PDGF, фактор роста фибробластов (FGF) и трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), что приводит к поддержанию хронического воспаления [18]. Макрофаги также экспрессируют ER, увеличивая локальную гиперсекрецию эстрогенов [22].

Развитию EMI может также способствовать дисбаланс между рядом нейротрансмиттеров и нейропептидов. В частности, нейропептидное вещество P (SP) и белок, связанный с геном кальцитонина (CGRP), выделенные из сенсорных нервов и вызывающие вазодилатацию, экстравазацию плазмы и выработку коллагена, как и нейротрансмиттеры симпатического нерва (норадреналин) участвуют в прогрессировании аденомиоза. При этом в очагах поражения значительно повышена экспрессия соответствующих рецепторов (агонистов β 2-адренергических рецепторов (ADRB2), нейрокининовых рецепторов 1 (NK1R)). В то же время в аденомиотических поражениях снижен уровень экспрессии α 7-никотинового ацетилхолинового рецептора (α 7nAChR), в результате чего ацетилхолин, который тормозит прогрессирование аденомиоза, не реализует свои функции [23].

Совокупность указанных процессов ведет к развитию эпителиально-мезенхимального перехода (EMT) с глубокой инвагинацией эндометрия в миометрий, что обусловлено разрушением комплексов межклеточной адгезии, утрате апикобазальной полярности

эпителиальных клеток, изменением морфологии и миграционного потенциала клеток. В ряде исследований доказывается роль в процессе миграции клеток матриксных металлопротеаз 2 и 9 (ММП-2, -9), которые вызывают деградацию межклеточного вещества под регуляцией P21-активируемой киназы 4 (Pak4), экспрессия которой в очагах аденомиоза повышена [24]. Одно из исследований предполагает участие в процессах ЕМТ фактора роста гепатоцитов (HGF), поскольку рецептор HGF значительно экспрессируется в базальном эндометрии и внутреннем миометрии при аденомиозе и создает дисбаланс между экспрессией гена Е-кадгерина (семейство гликопротеинов, поддерживающих плотный межклеточный или клеточно-матриксный контакт) и N-кадгерина (маркер мезенхимальных клеток) и виметина в пользу последних [25, 26]. Вместе с этим на регуляцию фенотипической пластичности тканей влияет избыточно секретируемый TGF β , вызывая снижение экспрессии микроРНК и повышая синтез переменных факторов транскрипции, таких как Zn-finger E-box (ZEB1 и ZEB2), что приводит к дополнительной супрессии Е-кадгерина [16]. Помимо этого, положительная корреляция обнаружена между уровнями TGF- β и β -катенина при аденомиозе. β -катенин является компонентом Е-кадгерина и при чрезмерной активации действует как активатор транскрипции генов, ответственных за пролиферацию и дифференцировку клеток. Повышение синтеза β -катенина приводит к ЕМТ в эпителиальных клетках эндометрия через активацию TGF- β [27].

Описанный патогенез схематично отображен на рисунке 1.

Выделяют две группы теорий аденомиоза: метаплазии и инвагинации. Согласно последней, повреждение соединительной зоны различного генеза приводит к взаимосвязанным гормональным и иммунологическим изменениям, которые потенцируют действие друг друга. За счет этого возникает порочный круг микротравматизации эндометрия и разрыв границы эндометрия и миометрия, ведущим звеном которого является гипоксия. Как следствие, происходит пролиферация клеток, неоваскуляризация, изменение иннервации и, в конечном итоге, миграция клеток эндометрия с измененной морфологией за пределы эндометрия и развитие заболевания с его типичными клиническими проявлениями.

На настоящий момент продолжают исследования в отношении участия некоторых молекул и генов в формировании аденомиоза. В частности, цитоплазматический фермент киназа фокальной адгезии (FAK), который в норме опосредует передачу сигнала от рецепторов клеточной поверхности внутрь клетки и участвует в регуляции клеточной адгезии, миграции

и пролиферации, по всей видимости, изменяет свою активность при аденомиозе. Это подтверждается исследованиями, согласно которым подавление экспрессии FAK *in vitro* ингибирует миграцию клеток аденомиоза и экспрессию молекул, стимулирующих ЕМТ [28]. Особое внимание уделяется влиянию микроРНК на патогенез аденомиоза. МикроРНК являются группой одноцепочечных некодирующих РНК с размером 22 нуклеотида, которые посредством сопряжения с матричной РНК играют регулируемую роль в экспрессии генов и активно исследуемые с точки зрения развития аденомиоза. Доказано, что регулятором экспрессии микроРНК является длинная некодирующая РНК 19 (lncRNA-H19), синтез которой подавлен при аденомиозе, что обуславливает повышение секреции микроРНК-17. При обработке тканей эктопического эндометрия левоноргестрелом происходит активация lncRNA-H19 и негативная регуляция микроРНК-17, приводящая к снижению клеточной пролиферации, миграции и инвазии и усилению апоптоза. Кроме того, прогестины ингибируют аномальную экспрессию Toll-подобного рецептора (TLR4), который способствует синтезу провоспалительных цитокинов, вызывает избыточную пролиферацию и изменение фенотипа клеток эндометрия [29]. Одновременно при аденомиозе снижается уровень микроРНК let-7a, в то время как уровни YAP1 и TAZ (компоненты оси Hippo-YAP1, которые в отсутствие фосфорилирования со стороны Hippo-киназ действуют как коактиваторы транскрипции генов, участвующих в пролиферации) повышаются, что приводит к угнетению апоптоза в очагах аденомиоза [30].

Отличительные черты патогенеза наружного эндометриоза

В свою очередь, теории формирования эндометриоза многочисленны и могут быть сгруппированы в три категории. Наиболее популярной является теория имплантации, которая основана на предположении, что менструальное содержимое содержит жизнеспособные клетки эндометрия, имеющие способность мигрировать лимфогенным, гематогенным путями, во время «ретроградной менструации» или хирургических вмешательств, имплантироваться и расти. Согласно теории *in situ*, эктопический эндометрий развивается *de novo* из мультипотенциального перитонеального эпителия, из зародышевого эпителия яичника или из остатков вольфовых или мюллеровых протоков. Суть теории индукции заключается в том, что отслоившиеся клетки эндометрия, поступившие в полость брюшины, выделяют активные вещества, стимулирующие трансформацию эпителия брюшины в ткань эндометрия [20].

Гормональные нарушения при наружном генитальном так же, как и при внутреннем, проявляются

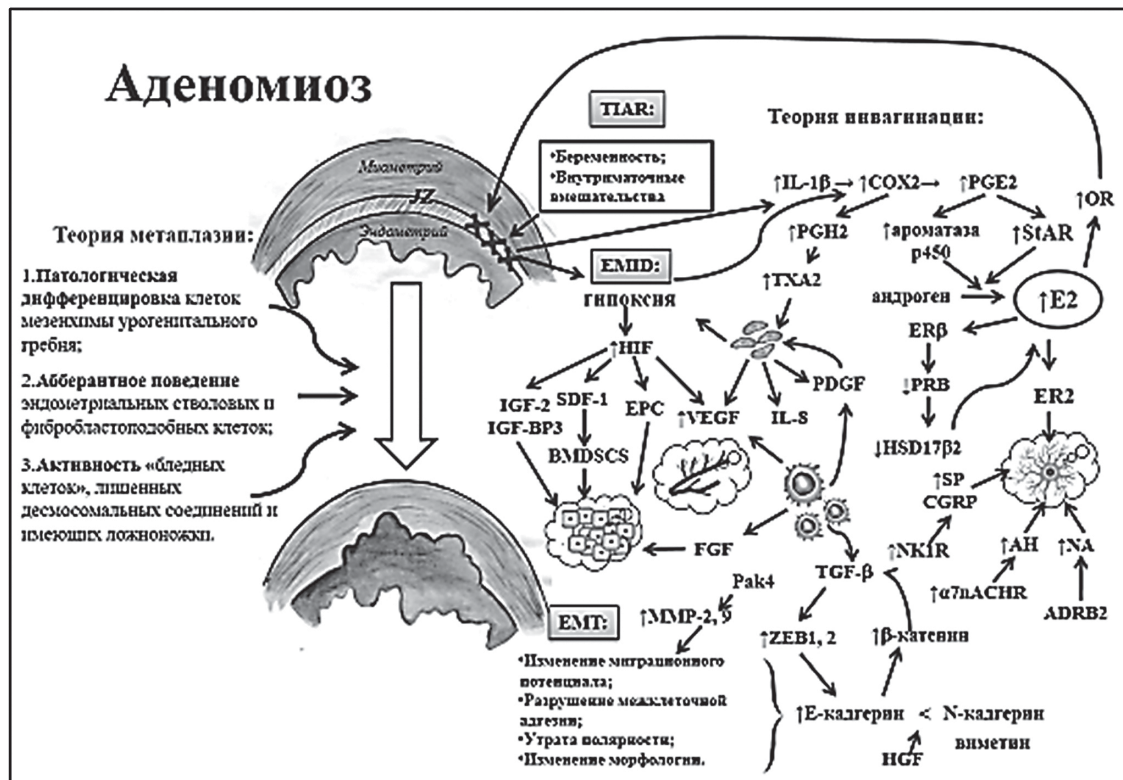


Рисунок 1. Патогенетические аспекты аденомиоза: JZ – соединительная зона; TIAR – теория повреждения и восстановления тканей; EMID – гипотеза разрыва границы эндометрия и миометрия; EMT – эпителиально-мезенхимального переход. IL – интерлейкин; COX2 – циклооксигеназа-2; E2 – эстрадиол; PGE2 – простагландин E2; ER α – эстрогеновый рецептор α ; ER β – эстрогеновый рецептор β ; PRB – рецептор прогестерона; HSD17 β 2 – 17 β -гидроксистероиддегидрогеназа типа 2; StAR – острый регуляторный белок стероидогенеза. HIF – факторы, индуцируемые гипоксией; PGH2 – простагландин H2; TXA2 – тромбоксан A2; TGF β – трансформирующий фактор роста β ; EPC – эндотелиальные клетки-предшественники; IGF-2 – инсулиновый фактор роста 2 и IGF-BP3 – IGF-связывающий белок; SDF-1 – фактор-1, полученный из стромальных клеток; BMDSCs – стволовых клеток костного мозга; PDGF – факторы роста тромбоцитов; FGF – фактор роста фибробластов; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов. ADRB2 – бета-2-адренергический рецептор; NK1R – рецептор нейрокинаина 1; SP – вещество P; HIF – факторы, индуцируемые гипоксией; α 7nAChR – α 7-никотинового ацетилхолинового рецептора; AH – ацетилхолин; Pak4 – P21-активируемая киназа 4; MMP-2, -9 – матриксные металлопротеазы 2 и 9; HGF – фактора роста гепатоцитов; ZEB1 и ZEB2 – цинковый пальцы 1 и 2.

Figure 1. Pathogenetic aspects of adenomyosis: JZ – junctional zone; TIAR – theory of tissue injury and repair hypothesis; EMID – hypothesis of endometrial-myometrial interface disruption; EMT – epithelial-mesenchymal transition; IL – interleukin; COX2 – cyclooxygenase-2; E2 – estradiol; PGE2 – prostaglandin E2; ER α – estrogen receptor α ; ER β – estrogen receptor β ; PRB – progesterone receptor; HSD17 β 2 – 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2; StAR – acute regulatory protein of steroidogenesis; HIF – hypoxia-inducible factors; PGH2 – prostaglandin H2; TXA2 – thromboxane A2; TGF β – transforming growth factor β ; EPC – endothelial progenitor cells; IGF-2 – insulin growth factor 2 and IGF-BP3 – IGF-binding protein; SDF-1 – factor-1 derived from stromal cells; BMDSCs – bone marrow-derived stem cells; PDGF – platelet growth factors; FGF – fibroblast growth factor; VEGF – vascular endothelial growth factor. ADRB2 – beta-2-adrenergic receptor; NK1R – neurokinin 1 receptor; SP – substance P; α 7nAChR – α 7-nicotinic acetylcholine receptor; AH – acetylcholine; Pak4 – P21-activated kinase 4; MMP-2, -9 – matrix metalloproteases 2 and 9; HGF – hepatocyte growth factor; ZEB1 and ZEB2 – Zn-finger E-box.

гиперэстрогенией, развивающейся по аналогичным описанным выше механизмам [31, 32, 33]. Причины развития локального гормонального дисбаланса до сих пор не установлены; предполагается роль генетических факторов – риск развития аденомиоза в 7-10 раз выше у женщин, имеющих родственника

с заболеванием первой степени родства [34]. Действие эстрогена приводит к сверхэкспрессии ESR2, его взаимодействию с коактиватором стероидных рецепторов (SRC-1) снижению опосредованного фактором некроза опухоли- α (TNF- α) апоптоза в эндометриальных клетках и повышенному уровню провоспалительных

цитокинов [35]. Таким образом, местная гиперэстрогения создает благоприятные условия для развития эндометриоидного очага, представленного сложной многоклеточной структурой с новообразованными кровеносными сосудами и нервами. Известно, что стимулом ангиогенеза является гипоксия, основным маркером которой, как говорилось выше, является HIF-1 α , который взаимодействует с HIF-1 β и регулирует транскрипцию генов, вовлеченных в процессы гликолиза, ангиогенеза, метастазирования [36, 37]. Также гипоксия дополнительно активирует цепь реакций, обусловленных сверхэкспрессией COX-2, агрегацию тромбоцитов с прогрессированием гипоксии и усугублением гиперэстрогении по сходным с аденомиозом механизмам. Усиление ангиогенеза может быть обусловлено также активацией ЕРС, обеспечивающих восстановление и поддержание целостности сосудистой стенки. Наиболее важным из ангиогенных факторов при эндометриозе является VEGF-F, который участвует в процессе ангиогенеза и лимфоангиогенеза; последний лежит в основе современной теории участия лимфатической системы в развитии и рецидивировании эндометриоза [38]. Считается, что с помощью внеклеточных везикул VEGF-F транспортируется в сигнальные лимфатические узлы, где связывается со специфическими рецепторами на поверхности лимфатических эндотелиальных клеток, индуцируя лимфоангиогенез в направлении эндометриоидного очага. Лимфатические пути обеспечивают приток в очаг поражения иммунных клеток с образованием провоспалительных цитокинов [39]. Кроме того, в очаге эндометриоза отмечается повышенная экспрессия таких ангиогенных факторов, как TGF- β , IL-6, TNF- α [38].

Как уже было сказано ранее, основной жалобой женщины при эндометриозе является болевой синдром, который может быть объяснен активным процессом нейрогенеза. Нейротрофины, такие как нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), фактор роста нервов (NGF), нейротрофин-3 (NT-3), ТХА2, обуславливают выживание и дифференцировку сенсорных нейронов, преимущественно за счет симпатических [40]. Экспрессия нейротрофинов положительно коррелирует с локальной плотностью пучков нервных волокон вокруг очага поражения, со степенью фиброза и тяжестью болевого синдрома. При этом образованию нейротрофинов стромальными клетками эндометриоидного очага способствует IL-1 β [40, 41].

При развитии наружного эндометриоза, как и в случае аденомиоза, значение имеют сенсорные нервы и их БАВ (SP, NK1R), участвующие в поддержании воспаления и фиброгенеза. Так, при сенсорной денервации уменьшается объем очага поражения и длительно купируется болевой синдром, при

симпатической денервации уменьшение болевого синдрома имеет лишь временный эффект. Как симпатическая, так и сенсорная денервация приводят к снижению иммунореактивности в отношении маркеров пролиферации и фиброза [42].

Доказано влияние хронического стресса на прогрессирование эндометриоза и усугубление гипералгезии, что предположительно связано с активацией симпатoadrenalной системы, высвобождением катехоламинов, активацией и повышенной экспрессией ADRB2 и цАМФ-ответного элемента активирующего белка (CREB). Действие индуцированного стресса приводит к увеличению объема очага поражения на 97,1-100 %. Отметим, что под влиянием стресса происходит снижение экспрессии дофаминового D2-рецептора, что также наблюдается при злокачественных новообразованиях и сближает механизм развития данной патологии с эндометриозом [43].

Для женщин с наружным эндометриозом также характерно повышенное количество активированных макрофагов. Но у этих клеток отмечается, во-первых, снижение способности к фагоцитозу, что объясняется ингибированием PGE2 и низкой экспрессией в макрофагах MMP-9, а во-вторых, преобладание фенотипа M2, который считается иммуносупрессивной популяцией, модулирующей активность лимфоцитов, NK-клеток, нейтрофилов и способствующей продукции провоспалительных цитокинов [44, 45]. Отмечается роль макрофагов в развитии хронической тазовой боли через экспрессию IGF-1, который, в свою очередь, индуцирует нейроангиогенез и сенсибилизацию нервных волокон [19, 46]. Основываясь на биологических эффектах макрофагов в настоящее время ведется изучение концепции «иммунологической памяти», авторы которой предполагают, что «натренированные» макрофаги, полученные в результате введения инъекции LPS (*E. coli* серотипа 0127: B8) в организм подопытной мыши, уменьшают рост очагов поражения и снижает выработку IL-6 и TNF- α в брюшине, что можно использовать как новый вектор в терапии эндометриоза [47]. У пациенток с эндометриозом обнаружено смещение баланса Th1/Th2 на ранних стадиях в сторону Th1-клеток, а на поздних – Th2-клеток вследствие сильной внутриклеточной экспрессии IL-4 и отсутствия IL-2 в лимфоцитах, что также оказывает иммуносупрессивное действие. Это согласуется с данными, сообщаемыми о снижении активности цитотоксических лимфоцитов, относительном снижении количества клеток Th1 и более высоком соотношении CD4/CD8 у женщин, страдающих эндометриозом [48]. Кроме того, отмечается поликлональная активация В-лимфоцитов с накоплением в крови антиэндометриальных антител (к эндометриальному трансферрину и к α -2-HS-гликопротеину,

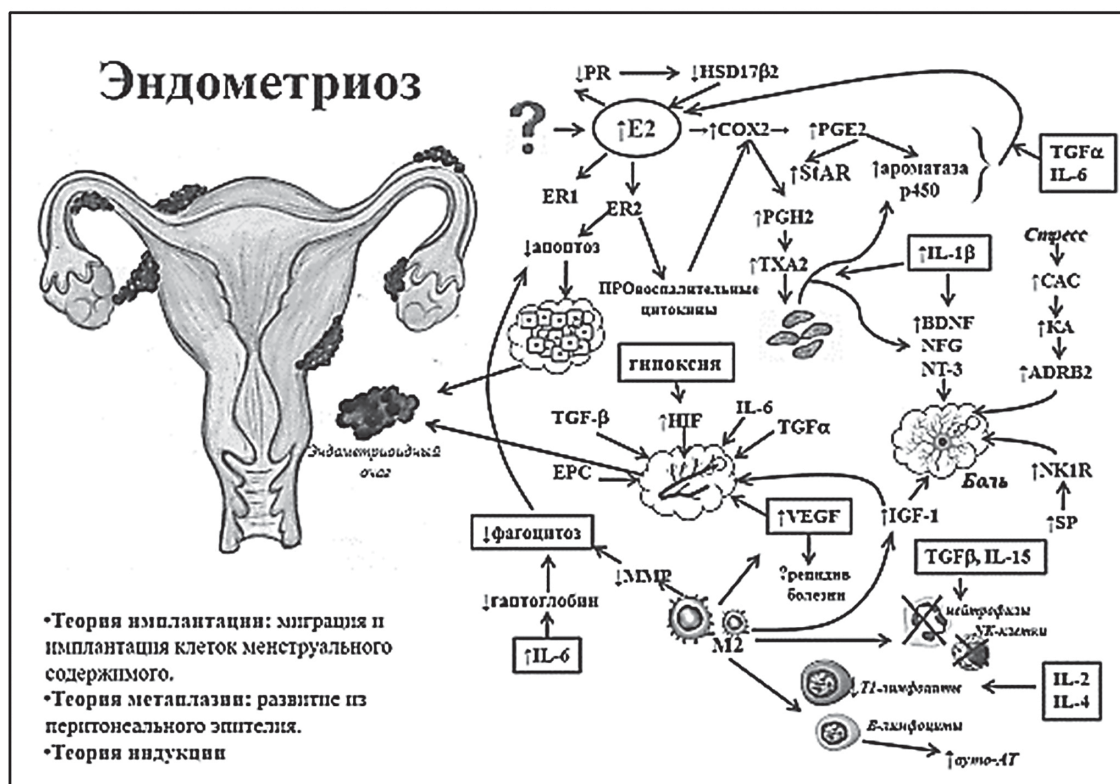


Рисунок 2. Патофизиологические механизмы развития эндометриоза: E2 – эстрадиол; ER1 – эстрогеновый рецептор 1; ER2 – эстрогеновый рецептор 2; COX2 – циклооксигеназа-2; PGE2 – простагландин E2; StAR – стероидогенный острый регуляторный белок; PR – рецептор прогестерона; HSD17β2 – 17β-гидроксистероиддегидрогеназа типа 2. PGH2 – простагландин H2; TXA2 – тромбоксан A2; TGFβ – трансформирующий фактор роста β; TGFα – трансформирующий фактор роста α; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; HIF – факторы, индуцируемые гипоксией; EPC – эндотелиальные клетки-предшественники; IL – интерлейкин. BDNF – нейротрофический фактор мозга; NFG – фактор роста нервов; NT-3 – нейротрофин-3; SAS – симпатoadrenalная система; KA – катехоламины; ADRB2 – бета-2-адренергический рецептор; NK1R – рецептор нейрокинаина 1; SP – вещество P.

Figure 2. Pathophysiological mechanisms of endometriosis: E2 – estradiol; ER1 – estrogen receptor 1; ER2 – estrogen receptor 2; COX2 – cyclooxygenase-2; PGE2 – prostaglandin E2; StAR – acute regulatory protein of steroidogenesis; PR – progesterone receptor; HSD17β2 – 17β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2; PGH2 – prostaglandin H2; TXA2 – thromboxane A2; TGFβ – transforming growth factor β; TGFα – transforming growth factor α; VEGF – vascular endothelial growth factor; HIF – hypoxia-inducible factor; EPC – endothelial progenitor cells; IL – interleukin. BDNF – brain-derived neurotrophic factor; NGF – nerve growth factor; NT-3 – neurotrophin-3; SAS – sympathoadrenal system; KA – catecholamines; ADRB2 – beta-2-adrenergic receptor; NK1R – neurokinin 1 receptor; SP – substance P.

тропомиозину 3, α-енолазе и эстрадиолу и т.д.) и снижением уровня комплемента [49].

Роль провоспалительных цитокинов при эндометриозе многогранно изучена, функции части из интерлейкинов уже были указаны выше. Значение IL-17A и IL-33 заключается в стимуляции миелоидных и лимфоидных иммунных клеток, IL-8 и IL-10 – в индукции передачи сигналов за счет рекрутирования факторов транскрипции для поддержания воспаления, увеличение размера очага поражения [50, 51, 52]. IL-6 и TNF-α стимулируют экспрессию ароматазы, также IL-6 приводит к увеличению секреции гаптоглобина, который прикрепляется к поверхности макрофагов и уменьшает фагоцитоз, наряду с другими

цитокинами (TGF-β, IL-15) подавляет цитотоксичность NK-клеток, помогая эктопическим клеткам эндометрия избежать иммунного ответа [19, 53, 54, 55].

Схема на рисунке 2 наглядно демонстрирует патогенез наружного эндометриоза.

В развитии эндометриоза выделяют три основные теории: имплантации, индукции и in situ. Ключевую роль в развитии патологии играют гормональный дисбаланс, проявляющийся гиперэстрогенией, гипоксия и иммунологические нарушения, которые, действуя в совокупности, запускают цепь реакций, лежащих в основе нейроангиогенеза, и, как следствие, приводящих к сохранению и развитию эндометриозного очага.

Заключение

Таким образом, общность патогенеза наружного и внутреннего эндометриоза заключается в гормональном дисбалансе, связанном с избыточной продукцией эстрогенов и подавлением регулирующего действия прогестерона, в запуске ангиогенеза через развитие гипоксии, в неконтролируемой пролиферации, в извращенном нейрогенезе и иммунологическом сдвиге.

Отличие внутренних и наружных форм будет определяться разностью триггеров развития заболеваний, прикладными точками действия, выраженностью нарушения формирования тканей, новообразованных сосудов и нервов. Кроме этого, иммунологические изменения, проявляющиеся извращением функционирования иммунокомпетентных клеток и накоплением провоспалительных цитокинов, в наибольшей степени касаются перитонеальной формы. Мы предполагаем, что это явление связано или со специфической локализацией эктопических очагов в брюшной полости с более богатым клеточным составом, чем в стенках и полости матки, или с недостаточным изучением иммунологических аспектов аденомиоза на настоящий момент. Отметим, что, несмотря на разнообразие молекул, концентрация которых изменяется в сыворотке крови, перитонеальной жидкости и других биологических субстратах женщин при эндометриозе, ни одна из них не является специфической и может определяться и при других (в том числе гинекологических) заболеваниях, что снижает их диагностическую ценность.

Итак, эндометриоз, за которым закрепилось звание «загадочной болезни», продолжает оставаться таковым и на сегодняшний день, несмотря на объем проводимых исследований, направленных на поиск причины болезни, неинвазивного «золотого стандарта» и универсального метода лечения. Патогенетические аспекты состояния многогранные, сложные для изучения, имеющие множество пробелов в понимании и оставляющие за собой множество вопросов, но их знание и открытие продвигает современную науку к решению тех задач, которые помогут женщинам справиться с эндометриозом.

Литература / References

1. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, King K, Kvaskoff M, Nap A, Petersen K, Saridogan E, Tomassetti C, Hanegem N, Vulliamoz N, Vermeulen N. ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open*. 2022; (2): hoac009. DOI: 10.1093/hropen/hoac009
2. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(19): 10554. DOI: 10.3390/ijms221910554

3. Lee SY, Koo YJ, Lee DH. Classification of endometriosis. *Yeungnam University Journal of Medicine*. 2021; 38(1): 10-18. DOI: 10.12701/yujm.2020.00444
4. Young K, Fisher J, Kirkman M. Endometriosis and fertility: women's accounts of healthcare. *Human Reproduction*. 2016; 31(3): 554-562. DOI: 10.1093/humrep/dev337
5. Moradi Y, Shams-Beyranvand M, Khateri S, Gharahjeh S, Tehrani S, Varse F, Tiyuri A, Najmi Z. A systematic review on the prevalence of endometriosis in women. *Indian Journal of Medical Research*. 2021; 154 (3): 446-454. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_817_18
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Endometriosis: Diagnosis and Management. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2017.
7. Chiaffarino F, Cipriani S, Ricci E, Mauri PA, Esposito G, Barretta M, Vercellini P, Parazzini F. Endometriosis and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2021; 303(1): 17-25. DOI: 10.1007/s00404-020-05797-8
8. Adewuyi EO, Sapkota Y, Auta A, Yoshihara K, Nyegaard M, Griffiths LR, Montgomery GW, Chasman DI, Nyholt DR. Shared molecular genetic mechanisms underlie endometriosis and migraine comorbidity. *Genes*. 2020; 11 (3): 268. DOI: 10.3390/genes11030268
9. Stephanie J, Huisinigh CE, Chiuvè SE, Petruski-Ivleva N, Missmer SA. Depression, Anxiety, and Self-Directed Violence in Women With Endometriosis: A Retrospective Matched-Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*. 2021; 190(5): 843-852. DOI: 10.1093/aje/kwaa249
10. Kalaitzopoulos DR, Mitsopoulou A, Iliopoulou SM, Daniilidis A, Samartzis EP, Economopoulos KP. Association between endometriosis and gynecological cancers: a critical review of the literature. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2020; 301(2): 355-367. DOI: 10.1007/s00404-020-05445-1
11. Kvaskoff M, Mahamat-Saleh Y, Farland LV, Shigesi N, Terry KL, Harris HR, Roman H, Becker CM, As-Sanie S, Zondervan KT, Horne AW, Missmer SA. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2021; 27(2): 393-420. DOI: 10.1093/humupd/dmaa045
12. Shigesi N, Kvaskoff M, Kirtley S, Feng Q, Fang H, Knight J, Missmer SA, Rahmioglu N, Zondervan KT, Becker CM. The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2019; 25 (4): 486-503. DOI: 10.1093/humupd/dmz014
13. APPG on Endometriosis Inquiry Report 2020. Endometriosis in the UK: Time for Change. London, UK: All Party Parliamentary Group (APPG) on Endometriosis. 2017.

14. Protopapas A, Grimbizis G, Athanasiou S, Loutradis D. Adenomyosis: Disease, uterine aging process leading to symptoms, or both? *Facts, Views and Vision in ObGyn.* 2020; 12(2): 91.
15. Senturk LM, Imamoglu M. Adenomyosis: *What is New? Women's Health.* 2015; 11(5):717-724. DOI: 10.2217/whe.15.60
16. Khan KN, Fujishita A, Mori T. Pathogenesis of human adenomyosis: current understanding and its association with infertility. *Journal of Clinical Medicine.* 2022; 11(14): 4057. DOI: 10.3390/jcm11144057
17. García-Solares J, Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? *Fertility and Sterility.* 2018; 109(3): 371-379. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.12.030
18. Guo SW. The Pathogenesis of Adenomyosis vis-à-vis Endometriosis. *Journal of Clinical Medicine.* 2020; 9(2):485.
19. AlAshqar A, Reschke L, Kirschen GW, Borahay MA. Role of inflammation in benign gynecologic disorders: from pathogenesis to novel therapies. *Biology of Reproduction.* 2021;105(1):7-31. DOI: 10.1093/biolre/iob054
20. Polak G, Banaszewska B, Filip M, Radwan M, Wdowiak A. Environmental Factors and Endometriosis. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2021; 18(21):11025. DOI: 10.3390/ijerph182111025
21. Szubert M, Kozirog E, Wilczynski J. Adenomyosis as a Risk Factor for Myometrial or Endometrial Neoplasms-Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2022; 19(4):2294. DOI: 10.3390/ijerph19042294
22. Donnez J, Stratopoulou CA, Dolmans MM. Uterine Adenomyosis: From Disease Pathogenesis to a New Medical Approach Using GnRH Antagonists. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2021; 18(19):9941. DOI: 10.3390/ijerph18199941
23. Xu X, Cai X, Liu X, Guo SW. Possible involvement of neuropeptide and neurotransmitter receptors in Adenomyosis. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2021; 19(1):25. DOI: 10.1186/s12958-021-00711-6
24. Yi KW, Kim SH, Ihm HJ, Oh YS, Chae HD, Kim CH, Kang BM. Increased expression of p21-activated kinase 4 in adenomyosis and its regulation of matrix metalloproteinase-2 and -9 in endometrial cells. *Fertility and Sterility.* 2015; 103(4):1089-1097. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.124
25. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Nakashima M, Masuzaki H. Involvement of hepatocyte growth factor-induced epithelial-mesenchymal transition in human adenomyosis. *Biology of Reproduction.* 2015; 92(2):35, 1-11. DOI: 10.1095/biolreprod.114.124891
26. Chen M, Zhou Y, Xu H, Hill C, Ewing RM, He D, Zhang X, Wang Y. Bioinformatic analysis reveals the importance of epithelial-mesenchymal transition in the development of endometriosis. *Scientific Reports.* 2020; 10(1):8442. DOI: 10.1038/s41598-020-65606-9
27. Yoo JY, Ku BJ, Kim TH, Il Ahn J, Yang WS, Lim JM, Taketo MM, Shin JH, Jeong JW. β -catenin activates TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition in adenomyosis. *Experimental and Molecular Medicine.* 2020; 52(10):1754-1765. DOI: 10.1038/s12276-020-00514-6
28. Zheng D, Duan H, Wang S, Xu Q, Gan L, Li J, Dong Q. FAK regulates epithelialmesenchymal transition in adenomyosis. *Molecular Medicine Reports.* 2018; 18(6):5461-5472. DOI: 10.3892/mmr.2018.9600
29. Liang N, Zhang W, Wang H, Shi W, Wang L, Ma L. Levonorgestrel Ameliorates Adenomyosis via lncRNA H19/miR-17/TLR4 Pathway. *Drug Design, Development and Therapy.* 2020; (14):3449-3460. DOI: 10.2147/DDDT.S248095
30. Huang JH, Duan H, Wang S, Wang YY, Lv CX. Upregulated microRNA let-7a accelerates apoptosis and inhibits proliferation in uterine junctional zone smooth muscle cells in adenomyosis under conditions of a normal activated hippo-YAP1 axis. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2021; 19(1):81. DOI: 10.1186/s12958-021-00753-w
31. Marquardt RM, Kim TH, Shin, JH, Jeong JW. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *International Journal of Molecular Sciences.* 2019; (20): 3822. DOI: 10.3390/ijms20153822
32. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 2017; 96(6):659-667. DOI: 10.1111/aogs.13082
33. Lai ZZ, Yang HL, Ha SY, Chang KK, Mei J, Zhou WJ, Qiu XM, Wang XQ, Zhu R, Li DJ, Li MQ. Cyclooxygenase-2 in Endometriosis. *International Journal of Biological Sciences.* 2019; 15(13):2783-2797. DOI: 10.7150/ijbs.35128
34. Sachedina A, Todd N. Dysmenorrhea, Endometriosis and Chronic Pelvic Pain in Adolescents. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology.* 2020; 12 (1):7-17. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0217
35. Yilmaz BD, Bulun SE. Endometriosis and nuclear receptors. *Human Reproduction Update.* 2019; 25(4):473-485. DOI: 10.1093/humupd/dmz005
36. Li G, Lin Y, Zhang Y, Gu N, Yang B, Shan S, Liu N, Ouyang J, Yang Y, Sun F, Xu H. Endometrial stromal cell ferroptosis promotes angiogenesis in endometriosis. *Cell Death Discovery.* 2022; 8(1):29. DOI: 10.1038/s41420-022-00821-z
37. Maksym RB, Hoffmann-Młodzianowska M, Skibińska M, Rabijewski M, Mackiewicz A, Kieda C. Immunology and Immunotherapy of Endometriosis. *Journal of Clinical Medicine.* 2021; 10(24):5879. DOI: 10.3390/jcm10245879

38. Arablou T, Aryaeian N, Khodaverdi S, Kolahdouz-Mohammadi R, Moradi Z, Rashidi N, Delbandi AA. The effects of resveratrol on the expression of VEGF, TGF- β , and MMP-9 in endometrial stromal cells of women with endometriosis. *Scientific Reports*. 2021; 11(1):6054. DOI: 10.1038/s41598-021-85512-y

39. Li WN, Hsiao KY, Wang CA, Chang N, Hsu PL, Sun CH, Wu SR, Wu MH, Tsai SJ. Extracellular vesicle-associated VEGF-C promotes lymphangiogenesis and immune cells infiltration in endometriosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020; 117(41):25859-25868. DOI: 10.1073/pnas.1920037117

40. Yan D, Liu X, Guo SW. Neuropeptides Substance P and Calcitonin Gene Related Peptide Accelerate the Development and Fibrogenesis of Endometriosis. *Scientific Reports*. 2019; 9(1):2698. DOI: 10.1038/s41598-019-39170-w

41. Peng B, Alotaibi FT, Sediqi S, Bedaiwy MA, Yong PJ. Role of interleukin-1 β in nerve growth factor expression, neurogenesis and deep dyspareunia in endometriosis. *Human Reproduction*. 2020; 35(4): 901-912. DOI: 10.1093/humrep/deaa017

42. Liu X, Yan D, Guo SW. Sensory nerve-derived neuropeptides accelerate the development and fibrogenesis of endometriosis. *Human Reproduction*. 2019; 34(3): 452-468. DOI: 10.1093/humrep/dey392

43. Long Q, Liu X, Qi Q, Guo SW. Chronic stress accelerates the development of endometriosis in mouse through adrenergic receptor β 2. *Human Reproduction*. 2016; 31(11): 2506-2519. DOI: 10.1093/humrep/dew237

44. Ramírez-Pavez TN, Martínez-Esparza M, Ruiz-Alcaraz AJ, Marín-Sánchez P, Machado-Linde F, García-Peñarrubia P. The Role of Peritoneal Macrophages in Endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (19):10792. DOI: 10.3390/ijms221910792

45. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000 Research*. 2019; 8. DOI: 10.12688/f1000research.14817.1

46. Hogg C, Horne AW, Greaves E. Endometriosis-Associated Macrophages: Origin, Phenotype, and Function. *Frontiers in Endocrinology*. 2020; 11:7. DOI: 10.3389/fendo.2020.00007

47. Jeljeli M, Riccio LG, Chouzenoux S, Moresi F, Toullec L, Doridot L, Nicco C, Bourdon M, Marcellin L, Santulli P, Abrão MS, Chapron C, Batteux F. Macrophage Immune Memory Controls Endometriosis in Mice and Humans. *Cell reports*. 2020; 33(5):108325. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108325

48. Laganà AS, Garzon S, Götte M, Viganò P, Franchi M, Ghezzi F, Martin D. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(22):5615. DOI: 10.3390/ijms20225615

49. Vallvé-Juanico J, Houshdaran S, Giudice LC. The endometrial immune environment of women with endometriosis. *Human Reproduction Update*. 2019; 25(5):564-591. DOI: 10.1093/humupd/dmz018

50. Miller JE, Lingegowda H, Symons LK, Bougie O, Young SL, Lessey BA, Koti M, Tayade C. IL-33 activates group 2 innate lymphoid cell expansion and modulates endometriosis. *JCI Insight*. 2021; 6(23):e149699. DOI: 10.1172/jci.insight.149699

51. Miller JE, Monsanto SP, Ahn SH, Khalaj K, Fazleabas AT, Young SL, Lessey BA, Koti M, Tayade C. Interleukin-33 modulates inflammation in endometriosis. *Scientific Reports*. 2017; 7(1):17903. DOI: 10.1038/s41598-017-18224-x

52. Miller JE, Ahn SH, Marks RM, Monsanto SP, Fazleabas AT, Koti M, Tayade C. IL-17A Modulates Peritoneal Macrophage Recruitment and M2 Polarization in Endometriosis. *Frontiers in Immunology*. 2020; (11):108. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00108

53. Li S, Fu X, Wu T, Yang L, Hu C, Wu R. Role of interleukin-6 and its receptor in endometriosis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2017; (23): 3801. DOI: 10.12659/msm.905226

54. De Andrade V, Nacul AP, Dos Santos BR, Lecke SB, Spritzer PM, Morsch DM. Circulating and peritoneal fluid interleukin-6 levels and gene expression in pelvic endometriosis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017; 14(3):2317-2322. DOI: 10.3892/etm.2017.4794

55. Vinogradova OP, Artemova OI. The Efficacy of Human Papillomavirus Elimination during Treatment of Cervical disorders. *DoctorRu*. 2020;19(8):80–85.

Сведения об авторах

Намазова Милана Рашидовна, студент, Пензенский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 440026, г. Пенза, ул. Красная, д. 40; тел.: +7(961)3521960; e-mail: milanamazova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2886-1780>

Орлова Екатерина Сергеевна, студент, Пензенский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 440026, г. Пенза, ул. Красная, д. 40; тел.: +7(937)4129305; e-mail: ORLOVA123M@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7714-406X>

Артемова Ольга Игоревна, к. м. н., доцент, Пензенский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 440026, г. Пенза, ул. Красная, д. 40; тел.: +7(963)1024551; e-mail: artyomovaolg@gmail.com

Author information

Milana R. Namazova, student, Penza State University; Address: 40, Krasnaya Str., Penza, Russian Federation 440026; Phone: +7(961)3521960; e-mail: milanamazova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2886-1780>

Ekaterina S. Orlova, student, Penza State University; Address: 40, Krasnaya Str., Penza, Russian Federation 440026; Phone: +7(937)4129305; e-mail: ORLOVA123M@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7714-406X>

Olga I. Artemova, Cand. of Med. Sci., Associate Professor, Penza State University; Address: 40, Krasnaya Str., Penza, Russian Federation 440026; Phone: +7(963)1024551; e-mail: artyomovaolg@gmail.com

Дата поступления: 18.12.2022

Дата рецензирования: 27.03.2023

Принято к публикации: 26.06.2023

Received 18 December 2022

Revision Received 27 March 2023

Accepted 26 June 2023