



Павловская М.А., Гутикова Л.В., Кухарчик Ю.В. ✉, Шульга А.В.  
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

## Рецидивирование эндометриоза яичников: клинические и патогенетические особенности

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** сбор информации и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста – Павловская М.А.; концепция дизайна исследования, редактирование текста – Гутикова Л.В.; концепция дизайна исследования, сбор информации и обработка материала, написание текста – Кухарчик Ю.В.; сбор информации и обработка материала, написание текста – Шульга А.В.

Подана: 31.01.2023

Принята: 17.04.2023

Контакты: [juliakukharchik@mail.ru](mailto:juliakukharchik@mail.ru)

### Резюме

**Введение.** В структуре гинекологической заболеваемости в последние годы эндометриоз занимает лидирующую позицию. До настоящего времени окончательно не установлены причины частых рецидивов заболевания.

**Цель.** Установить клинико-патогенетические особенности рецидивирования эндометриоза яичников.

**Материалы и методы.** Проведено обследование и лечение 63 пациенток с диагнозом «эндометриоидная киста яичника»: 31 – с рецидивом эндометриоидной кисты, 32 – без рецидива. Всем пациенткам проведено общеклиническое, лабораторное и иммуногистохимическое исследование.

**Результаты.** Группу риска по рецидивированию эндометриоидных кист яичников составляют пациентки позднего репродуктивного возраста, страдающие бесплодием, имеющие отягощенную наследственность, нарушения менструального ритма, диспареунию, психоэмоциональные расстройства, сопутствующие экстрагенитальные заболевания. При рецидивирующем эндометриозе яичников более характерно сочетание с аденомиозом и/или гиперпластическими процессами эндометрия, воспалительными заболеваниями органов малого таза, эндометриозом брюшины и спаечным процессом органов малого таза. В рецидивирующих образованиях по данным УЗИ выявляется умеренный и выраженный кровоток практически во всех отделах кисты, в нерецидивирующих – минимальный кровоток по периферии кисты. Морфологическое исследование рецидивирующих кист демонстрирует сочетание эндометриоидной кисты с микроочагами эндометриоза яичников, при нерецидивирующем типе микроочаги эндометриоза обнаруживаются в 15,6% случаев. Рецидивирующий вариант эндометриоидных кист характеризуется повышением экспрессии маркера пролиферации Ki-67 и матриксных металлопротеиназ при дефицитности экспрессии их ингибиторов.

**Вывод.** Проведенное исследование является предпосылкой для создания патогенетически обоснованного, дифференцированного подхода к послеоперационной противорецидивной терапии у женщин с эндометриоидными поражениями яичников, основанной на выявлении клинико-диагностических, морфологических и иммуногистохимических маркеров рецидивирования эндометриоидного процесса.

**Ключевые слова:** эндометриоз яичников, рецидивирование, клиника, патогенез

Pavlovskaya M., Gutikova L., Kukharchik Yu. ✉, Shulga A.  
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

## Recurrence of Ovarian Endometriosis: Clinical and Pathogenetic Features

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** information gathering and material processing, statistical data processing, text writing – Pavlovskaya M.; research design concept, text editing – Gutikova L.; research design concept, data collection and processing, text writing – Kukharchik Yu.; information gathering and processing, text writing – Shulga A.

Submitted: 31.01.2023

Accepted: 17.04.2023

Contacts: juliakukharchik@mail.ru

### Abstract

**Introduction.** In the structure of gynecological morbidity in recent years, endometriosis has occupied a leading position. To date, the causes of frequent relapses of the disease have not been finally established.

**The purpose of the study.** To establish the clinical and pathogenetic features of the recurrence of ovarian endometriosis.

**Materials and methods.** Examination and treatment of 63 patients with a diagnosis of "endometrioid ovarian cyst" was carried out: 31 – with recurrence of the endometrioid cyst, 32 – without recurrence. All patients underwent general clinical, laboratory and immunohistochemical studies.

**Results.** The risk group for recurrence of endometrioid ovarian cysts is made up of patients of late reproductive age, suffering from infertility, having aggravated heredity, menstrual rhythm disorders, dyspareunia, psycho-emotional disorders, concomitant extragenital diseases. With recurrent ovarian endometriosis, a combination with adenomyosis and/or hyperplastic processes of the endometrium, inflammatory diseases of the pelvic organs, endometriosis of the peritoneum and adhesive process of the pelvic organs is more characteristic. In recurrent formations, according to ultrasound data, moderate and pronounced blood flow is detected in almost all sections of the cyst, in non-recurrent formations, minimal blood flow along the periphery of the cyst is revealed. A morphological study of recurrent cysts demonstrates a combination of an endometrioid cyst with microfoci of ovarian endometriosis, with a non-recurrent type, microfoci of endometriosis are found in 15.6% of cases. The recurrent variant of endometrioid cysts is characterized by an increase in the expression of the proliferation marker Ki-67 and matrix metalloproteinases with a deficiency in the expression of their inhibitors.

**Conclusion.** The study is a prerequisite for creating a pathogenetically substantiated, differentiated approach to postoperative anti-relapse therapy in women with endometrioid ovarian lesions, based on the identification of clinical diagnostic, morphological and immunohistochemical markers of endometrioid process recurrence.

**Keywords:** ovarian endometriosis, recurrence, clinic, pathogenesis

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз по частоте встречаемости в женской популяции находится на третьем месте после воспалительных заболеваний и миомы матки. Однако, по мнению большинства исследователей, в последние годы эндометриоз выходит на второе место в структуре гинекологической заболеваемости. Это связано во многом с тем, что больше половины женщин с диагнозом «хронический аднексит» на самом деле страдают разными формами эндометриоза яичников [1–3].

Доказано, что ни возраст, ни время становления менархе, ни другие факторы не играют значимой роли в возникновении эндометриоза. Окончательно не установлены до настоящего времени механизмы различной клинической активности эндометриоза и причины частых рецидивов заболевания. Также не выяснены причины недостаточной эффективности медикаментозной терапии, в том числе и гормональной. Неизвестно также, почему часть отторгнутых клеток эндометрия сохраняют не только жизнеспособность, но и свойства, обеспечивающие имплантацию в других местах, дальнейшее развитие и функциональную активность [4].

Существует большое количество теорий возникновения эндометриоза [1–3, 5, 6]. Тем не менее ни одна из множества научных гипотез полностью не объясняет патогенез и особенности течения этого заболевания.

За несколько последних десятилетий достигнуты существенные успехи в понимании молекулярной биологии клетки [6–13]. Выяснение особенностей процессов неопластического роста, апоптоза, пролиферации, инвазии открывает новые возможности в изучении причин рецидивирования эндометриоза для разработки патогенетически обоснованной противорецидивной терапии [7].

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить клиничко-патогенетические особенности рецидивирования эндометриоза яичников.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе гинекологического отделения УЗ «Гродненская городская больница № 4» проведено обследование и лечение 63 пациенток с диагнозом «эндометриоз яичника», подтвержденным при гистологическом исследовании.

Первую группу составили пациентки (n=31), повторно госпитализированные в гинекологический стационар в связи с рецидивом эндометриоза яичника; вторую – 32 женщины, госпитализированные с впервые диагностированной эндометриозом яичника и оперированные нами, у которых впоследствии отмечалось отсутствие рецидивов в течение 3 лет после операции. Средний возраст обследованных женщин составил 31,4±2,9 года.

Всем пациенткам проводилось общеклиническое, лабораторное (общий и биохимический анализы крови, коагулограмма) обследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) с цветным доплеровским картированием, выполненное на аппарате Acuson X500 с помощью вагинального датчика с частотой 7 МГц.

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 маркеру пролиферации Ki-67, матриксным металлопротеиназам (MMP): MMP-9 и MMP-2, их ингибиторам (TIMP): TIMP-1 и TIMP-2 (LabVision, США).

Визуализацию результатов экспрессии Ki-67, MMP-2 и MMP-9, их ингибиторов TIMP-1 и TIMP-2 в материале эндометрия, эндометриальных гетеротопиях яичника, полученных методом стрептавидин-биотиневой гистохимии, осуществляли с использованием светового микроскопа. Результаты иммуногистохимических реакций оценивали в баллах (от 1 до 6) полуколичественным методом по проценту окрашенных клеток: 0 баллов – отсутствие окрашенных клеток, 1 балл – 5–10%, 2 балла – 10–20%, 4 балла – 20–40%, 6 баллов – более 40% положительных клеток.

Для статистического анализа данных использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test) для независимых групп и критерий Wilcoxon для зависимых групп.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Более половины пациенток с рецидивирующими кистами находились в позднем репродуктивном возрасте (36–45 лет), тогда как две трети пациентов 2-й группы были моложе 35 лет. При анализе наследственной отягощенности мы выявили, что доброкачественные и злокачественные опухолевые заболевания органов малого таза отмечались достоверно чаще у ближайших родственниц пациенток с рецидивирующей эндометриоидной кистой (соответственно 74,2 и 16,1%), чем при нерецидивирующем варианте (25,0 и 3,1%;  $p < 0,05$ ).

У женщин 1-й группы в сравнении со 2-й обнаружено достоверно ( $p < 0,05$ ) более частое сочетание кисты с сопутствующими экстрагенитальными заболеваниями – желудочно-кишечного тракта (соответственно 48,4 и 34,4%), сердечно-сосудистой системы (35,5 против 15,6%), верхних дыхательных путей (22,7 против 6,3%).

Следует отметить, что пациентки 1-й группы чаще имели ожирение, сахарный диабет, дисфункцию щитовидной железы (соответственно 35,5, 6,5 и 29,0%) по сравнению с женщинами 2-й группы (6,2, 3,1 и 9,4%).

По данным литературы, высокая частота и широкий спектр экстрагенитальной патологии оказывают существенное влияние на возникновение метаболических нарушений, имеющих важное значение в дальнейшем прогрессировании и рецидивировании эндометриоза [1–4].

Помимо этого, в 1-й группе достоверно чаще, чем во 2-й, регистрировались психоэмоциональные нарушения (67,7 против 9,4%;  $p < 0,05$ ), а также астеновегетативный синдром, включающий общую слабость, повышенную утомляемость, снижение трудоспособности (48,4 против 18,6%). Эти результаты согласуются с данными авторов, свидетельствующих, что возникновение и рецидивирование эндометриоза связано с недостаточной емкостью механизмов адаптации в ответ на стрессорное воздействие [14].

Следует отметить, что такие состояния, как гиперменорея, дисменорея, диспареуния и полименорея, были более выраженными у пациенток 1-й группы (61,2; 80,6; 87,1 и 64,5% соответственно) в сравнении со 2-й группой (6,2; 9,3; 15,6 и 3,1% соответственно). Такая же тенденция у женщин с рецидивирующими и нерецидивирующими эндометриоидными кистами соответственно отмечена в отношении бесплодия – как первичного (38,7 против 18,7%), так и вторичного (32,2 против 15,6%;  $p < 0,05$ ).

Следует особенно отметить, что половина пациенток с нерецидивирующими эндометриодными кистами никаких жалоб не предъявляли, а образования яичников у них обнаружены случайно.

В сравниваемых группах искусственные аборты выявлены в анамнезе примерно с одинаковой частотой, в то время как самопроизвольные аборты в большинстве случаев отмечены в группе с рецидивированием эндометриоза яичников (38,7%) по сравнению с группой женщин с нерецидивирующим эндометриозом (3,1%). В анамнезе у пациенток 1-й группы в сравнении со 2-й ( $p < 0,05$ ) также чаще встречались осложнения беременности (48,4 против 18,7%), родов (41,9 против 15,6%) и абортов (29,0 против 6,3%), а также внематочная беременность (12,9 против 0%).

Сочетание с внутренним эндометриозом (аденомиозом) при рецидивирующем эндометриозе яичников наблюдалось достоверно чаще, чем при нерецидивирующем варианте (соответственно 54,8 и 9,4%), причем в большинстве случаев это была клинически активная его форма (51,6 и 3,1%;  $p < 0,05$ ). В то же время при отсутствии рецидивирования эндометриоза яичников, наоборот, нами отмечено более частое сочетание с неактивным аденомиозом (соответственно 9,1 и 6,2%).

По нашим данным, гиперпластические процессы эндометрия в 1-й группе были выявлены практически у половины женщин, во 2-й группе – у четверти. Кроме того, в группе женщин с рецидивирующими эндометриодными кистами по сравнению с группой женщин с нерецидивирующими кистами чаще встречались хронический эндометрит и/или сальпингоофорит (70,9 против 15,6%) и миома матки (64,5 против 18,8%;  $p < 0,05$ ).

Полученные нами сведения согласуются с результатами исследований авторов о том, что соматические заболевания, а также отягощенный акушерско-гинекологический анамнез являются значимыми факторами риска возникновения рецидива эндометриодных кист яичников даже при адекватной гормонотерапии [1, 2].

По нашим данным, при УЗИ с цветным доплеровским картированием в рецидивирующих образованиях регистрировался умеренный и выраженный кровоток практически во всех отделах кисты, при этом максимальная скорость артериального кровотока была достоверно выше, чем при нерецидивирующем варианте ( $p < 0,05$ ). В отличие от этого, в нерецидивирующих эндометриодных кистах преимущественно определялся минимальный кровоток по периферии кисты, при этом иногда встречались аваскулярные кисты, которые характеризуются меньшим количеством сосудов.

Обнаруженный при лапароскопии эндометриоз брюшины выявлен у всех женщин с рецидивирующим и у 50% женщин с нерецидивирующим эндометриозом яичников. Спаечный процесс органов малого таза разной степени выраженности обнаружен у всех женщин 1-й группы и всего у 5 пациенток из 2-й группы. У 9 обследованных 1-й группы, поступивших в экстренном порядке, были обнаружены перфоративные отверстия, располагавшиеся по боковой поверхности яичника.

Морфологическое исследование удаленных препаратов произведено у всех пациенток с эндометриодными кистами. В 92% наблюдений кисты были односторонними, в 8% – двусторонними. Кисты были диаметром от 2 до 12 см, обычно имели фиброзную стенку разной толщины с плотными фибринозными спайками. Внутренняя поверхность кист в 95,2% случаев была представлена в виде гладкой оболочки, в 4,8% – с тяжами и перемычками.

В преобладающем большинстве наблюдений при микроскопическом исследовании обнаружены в той или иной степени выраженные циклические изменения железистого эпителия и клеток стромы, следствием чего были свежие (63,5%) и старые (36,5%) кровоизлияния в клеточной строме и железистых просветах, а также вторичная воспалительная реакция.

По нашим данным, эпителиальные клетки, которые выстилали эндометриоидные кисты, были крупными, кубическими, с обильной эозинофильной цитоплазмой и большими ядрами. Исследования показали, что строма эндометриоидных кист яичников напрямую зависела от возраста кист: при новых кистах отмечены свежие очаги и кровоизлияния и выраженный неоангиогенез, при более старых – редукция сосудов, преобладание процессов склероза, гемосидероза, уплощение эпителия.

Кроме того, микроочаги эндометриоза были представлены эпителием желез пролиферативного типа, эндометриоидными железами и цитогенной стромой с небольшим количеством сосудов. Проведенное морфологическое исследование показало, что при рецидивирующем типе эндометриоидных кист во всех наблюдениях обнаружено сочетание эндометриоидной кисты с микроочагами эндометриоза яичников, тогда как при нерецидивирующем типе кист микроочаги эндометриоза обнаружены всего в 15,6% случаев.

Для установления молекулярно-биологических особенностей патогенеза эндометриоза яичников нами проведены иммуногистохимические исследования в сравнимых группах женщин.

Уровень маркера пролиферации Ki-67 в баллах оказался выше в микроочагах эндометриоза яичников ( $6,7 \pm 0,6$ ) и рецидивирующих эндометриоидных кистах ( $6,3 \pm 0,9$ ), в отличие от нерецидивирующих ( $4,2 \pm 0,5$ ). В аутологичном эндометрии в 1-й группе экспрессия Ki-67 составила  $5,5 \pm 0,4$ , во 2-й –  $3,7 \pm 0,5$ . Изучение молекулярно-биологического маркера пролиферации дает основание полагать, что очаги эндометриоза яичников образуются из клеток эндометрия с высоким пролиферативным потенциалом и предположительно низким уровнем апоптоза.

Экспрессия MMP-2 в 1-й группе составила: в микроочагах эндометриоза (строма и эпителий) –  $4,8 \pm 1,0$  и  $0,1 \pm 0,01$  соответственно, в кисте –  $4,6 \pm 1,1$  и  $0,1 \pm 0,01$  балла; во 2-й группе в кисте –  $2,4 \pm 0,3$  и  $0,1 \pm 0,01$  соответственно. В аутологичном эндометрии в 1-й группе экспрессия MMP-2 (строма и эпителий) была  $4,3 \pm 0,9$ , в эпителии –  $0,1 \pm 0,01$ , а во 2-й группе –  $2,2 \pm 0,2$  и  $0,1 \pm 0,01$  балла.

Экспрессия MMP-9 составила в 1-й группе (в строме и эпителии) в кисте –  $5,3 \pm 1,1$  и  $0,1 \pm 0,01$ , в микроочаге эндометриоза яичников –  $5,5 \pm 1,1$  и  $0,1 \pm 0,01$ , в аутологичном эндометрии –  $5,1 \pm 1,0$  и  $0,1 \pm 0,01$ ; во 2-й группе в кисте –  $2,1 \pm 0,3$  и  $0,1 \pm 0,01$ , в аутологичном эндометрии –  $1,8 \pm 0,2$  и  $0,1 \pm 0,01$  балла.

Экспрессия TIMP-1 (в строме и эпителии) в 1-й группе в кисте составила  $1,3 \pm 0,4$  и  $0,1 \pm 0,01$ , в микроочаге эндометриоза яичников –  $1,1 \pm 0,3$  и  $0,1 \pm 0,01$ , в аутологичном эндометрии –  $1,0 \pm 0,2$  и  $0,1 \pm 0,01$ ; во 2-й группе в кисте –  $4,3 \pm 0,9$  и  $0,1 \pm 0,01$ , в аутологичном эндометрии –  $3,9 \pm 1,0$  и  $0,1 \pm 0,01$  балла.

Экспрессия TIMP-2 (в строме и эпителии) в 1-й группе в кисте составила  $1,0 \pm 0,2$  и  $0,1 \pm 0,01$ , в микроочаге эндометриоза яичников –  $0,9 \pm 0,1$  и  $0,1 \pm 0,01$ , в аутологичном эндометрии –  $0,9 \pm 0,2$  и  $0,1 \pm 0,01$ ; во 2-й группе в кисте –  $3,7 \pm 0,8$  и  $0,1 \pm 0,01$ , в аутологичном эндометрии –  $3,2 \pm 0,7$  и  $0,1 \pm 0,01$  балла.

Анализируя полученные результаты, можно отметить повышение уровня экспрессии матриксных металлопротеиназ, а также снижение уровней их ингибиторов в клетках рецидивирующей эндометриоидной кисты и микроочагах эндометриоза по сравнению с показателями при нерецидивирующем эндометриозе ( $p < 0,05$ ).

Наши данные согласуются с результатами исследования авторов, утверждающими, что увеличение экспрессии MMPs в эндометрии при эндометриозе яичников по сравнению с контролем и прогрессия в соответствии со стадией эндометриоза может свидетельствовать о повышении протеолитической активности MMPs при развитии заболевания, что может указывать на увеличение вероятности ретроградного заброса материала эндометрия в брюшную полость [7, 12]. Полученные данные об увеличении экспрессии MMPs и маркера пролиферации Ki-67 могут указывать на инициацию молекулярных каскадов позитивной индукции, которые развиваются при прогрессировании эндометриоза [4, 11, 13].

Наши исследования также согласуются с данными литературы, свидетельствующими, что снижение экспрессии TIMPs усиливает активность MMPs. Все TIMPs состоят из двух доменов, фиксируемых шестью дисульфидными связями. Один домен в основном ответственен за ингибирование MMPs, в то время как другой домен может связываться с прожелатиназами, а также стимулировать клеточную пролиферацию [6, 11]. Мы полагаем, деактивация первого домена и активация второго способствуют разрушению межклеточного матрикса и базальных мембран эндотелиоцитов, лежат в основе имплантации эндометриальных гетеротопий и неоангиогенеза, которые являются основными звеньями возникновения и развития рецидивирования эндометриоза.

Можно также предположить, что расщепление межклеточного матрикса и базальных мембран эндотелиоцитов с участием матриксных металлопротеиназ при дефицитности их тканевых ингибиторов лежит в основе реимплантации эндометриальных гетеротопий.

Мы считаем, что наши данные отражают общность молекулярных процессов в ткани аутологичного гиперплазированного эндометрия и эндометриоза яичников. Полученные результаты согласуются с концепцией возникновения и прогрессирования эндометриоза, согласно которой источником этой патологии являются клетки гиперплазированного эндометрия, которые, исходя из позиций апоптоза, являются биологически нецелесообразными. В то же время низкий уровень апоптоза, а также высокая инвазивная, ангиогенная и пролиферативная активность продлевают жизнь отторгнутых и/или эктопированных клеток гиперплазированного эндометрия, которые в конечном счете формируют новые очаги эндометриоза [6]. Вышеуказанная концепция дает исчерпывающий ответ, почему у одних женщин эктопированные клетки эндометрия приводят к развитию такой патологии, как эндометриоз, а у других эти клетки бесследно исчезают.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование является предпосылкой для создания патогенетически обоснованного, дифференцированного подхода к послеоперационной противорецидивной терапии у женщин с эндометриозом яичников, основанной на выявлении клинко-диагностических, морфологических и иммуногистохимических маркеров рецидивирования патологического процесса.



## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Adamyan L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. *Endometriosis: a guide for doctors*. Moscow: Medicine, 2006; 416 p. (in Russian).
2. Damirov M.M. *Adenomyosis*. Moscow: Binom-Press, 2004; 320 p. (in Russian).
3. Savelyeva G.M. et al. Once more about the terminology of ovarian endometrioid masses. *Obstetrics and Gynecology*, 2005;6:33–37. edn: HSAYFZ. (in Russian).
4. Yarmolinskaya M.I. et al. Clinical picture and diagnosis of genital endometriosis. *Journal of Obstetrics and Womens Diseases*, 2016;65(5):4–21. doi: 10.17816/JOWD6554-21. edn: WZTUNZ. (in Russian).
5. Kondrikov N.I., Adamyan L.V. Endometriosis: pros and cons of the implantation theory. *Obstetrics and Gynecology*, 1999;2:9–12. edn: WMMBBV. (in Russian).
6. Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Denisova V.M. The role of matrix metalloproteinases in pathogenesis of genital endometriosis. *Journal of Obstetrics and Womens Diseases*, 2012;61(2):92–100. edn: PJGXLZ. (in Russian).
7. Kiselev V.I., Lyashenko A.A. *Molecular mechanisms of regulation of hyperplastic processes*. Moscow: Dimitreid Graph Group, 2005; 348 p. (in Russian).
8. Paltsev M.A., Ivanov A.A., Severin S.E. *Intercellular interactions*. Moscow: Medicine, 2003; 288 p. (in Russian).
9. Markelova E.V. et al. Matrix metalloproteinases: on their relationship with cytokine system, diagnostic and prognostic potential. *Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2016;2:11–22. doi: 10.14427/jipai.2016.2.11. (in Russian).
10. Van den Steen P.E. et al. Biochemistry and Molecular Biology of Gelatinase B or Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9). *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, 2002;37(6):375–536. doi: 10.1080/10409230290771546.
11. Szymanowski K. et al. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), MMP-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP-1) and transforming growth factor- $\beta$ 2 (TGF- $\beta$ 2) expression in eutopic endometrium of women with peritoneal endometriosis. *Ann. Agric. Environ. Med.*, 2016;23(4):649–653. doi: 10.5604/12321966.1226861.
12. Collette T. et al. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 in the eutopic endometrial tissue of women with endometriosis. *Human Reproduction*, 2006;21(12):3059–3067. doi: 10.1093/humrep/del297.
13. Ilina A.R. et al. Matrix Metalloproteinases is One of the Chain of External Genital Endometriosis Pathogenesis. *Progress in Physiological Science*, 2019;50(4):81–86. doi: 10.1134/S0301179819040040. edn: GMDUWE. (in Russian).
14. Peresada O.A. *Clinic, diagnosis and treatment of endometriosis: textbook*. Allowance. Minsk: Bel. science, 2001; 274 p. (in Russian).