

Морфологія запальних змін ендометрія у вогнищах ендометріозу та аденоміозу

В. О. Ситнікова, С. М. Сивий, Н. М. Рожковська, З. І. Гладчук

Одеський національний медичний університет

Велика поширеність ендометріозу, його вплив на менструальну, репродуктивну функції, акушерські ускладнення, якість життя жінки у репродуктивному віці зумовлюють актуальність проблеми.

Мета дослідження: оцінювання поширеності запальних змін у вогнищах гетеротопічного ендометрія у пацієнток з ендометріозом та аденоміозом.

Матеріали та методи. Було обстежено 92 жінки репродуктивного віку – від 21 до 46 років, які звернулись щодо оперативного лікування з приводу симптомного аденоміозу (47 жінок – 1-а група) та ендометріозу яєчників (45 пацієнток – 2-а група), 30 практично здорових жінок того самого віку увійшли до контрольної групи.

Гістологічне дослідження біоптатів аденоміозу та ендометріозу яєчників виконували за допомогою світлового мікроскопа при збільшеннях 40 та 100. Для імуногістохімічного дослідження використовували первинні та вторинні антитіла для визначення маркерів CD34, CD68 та CD138.

Результати. У пацієнток з аденоміозом та ендометріозом яєчників виявлена така супутня гінекологічна патологія, як міома матки, гіперплазія ендометрія, хронічний ендометрит, хронічні аномальні маткові кровотечі, частота яких є достовірно вищою при аденоміозі. Це може свідчити про патогенетичну роль хронічного запалення у розвитку даних патологічних станів.

У пацієнток з аденоміозом позитивну експресію CD68 в епітеліальному компоненті гетеротопій визначали у 8 (17,0±5,6%) жінок, а з ендометріозом яєчників – у 4 (8,9±4,2%) жінок, що свідчило про низьку фагоцитарну активність. Під час оцінювання експресії CD34 у стінках судин та стромальному компоненті ендометріодних гетеротопій визначали позитивну реакцію у 16 (34,0±6,9%) пацієнток з аденоміозом і у 10 (22,2±6,2%) пацієнток з овариальним ендометріозом, що відображає процеси неангіогенезу та активність патологічного процесу.

Позитивна експресія CD138 в ендометріодних гетеротопіях переважала у групі пацієнток з аденоміозом – 12 (25,5±6,4%) випадків, на відміну від 4 (8,9±4,2%) випадків у групі пацієнток з ендометріозом яєчників ($p < 0,05$). Це підтверджувало гістологічні результати і клінічні дані щодо наявності хронічного ендометриту та істмоцеле.

Висновки. Виявлені запальні зміни, слабка фагоцитарна активність та ознаки неангіогенезу у вогнищах гетеротопічного ендометрія є більш значущими у пацієнток з аденоміозом, що підтверджують клініко-морфологічні дані.

Ключові слова: аденоміоз, ендометріоз, хронічний ендометрит, істмоцеле, імуногістохімічні маркери.

Morphology of endometrial inflammatory changes in foci of endometriosis and adenomyosis

V. O. Sytnikova, S. M. Syvyi, N. M. Rozhkovska, Z. I. Hladchuk

The high prevalence of endometriosis, its impact on menstrual and reproductive functions, obstetric complications, and the quality of life of women in the reproductive age determines the urgency of the problem.

The objective: to assess the prevalence of inflammatory changes in foci of heterotopic endometrium in patients with endometriosis and adenomyosis.

Materials and methods. 92 women of reproductive age – from 21 to 46 years old – who applied for surgical treatment for symptomatic adenomyosis (47 women – 1st group) and ovarian endometriosis (45 patients – 2nd group), and 30 practically healthy women of the same age (control group) were examined.

Histological examination of adenomyosis and ovarian endometriosis biopsies was performed using a light microscope at magnifications of 40 and 100. For immunohistochemical examination, primary and secondary antibodies were used to determine CD34, CD68, and CD138 markers.

Results. In patients with adenomyosis and ovarian endometriosis the following concomitant gynecological pathologies as uterine fibroids, endometrial hyperplasia, chronic endometritis, chronic abnormal uterine bleeding, the frequency of which is significantly higher in adenomyosis, were diagnosed. This may indicate the pathogenetic role of chronic inflammation in the development of these pathological conditions.

In patients with adenomyosis the positive expression of CD68 in the epithelial component of heterotopias was determined in 8 (17.0±5.6%) women, and in 4 (8.9±4.2%) women with ovarian endometriosis, which indicated a low phagocytic activity. During the assessment of CD34 expression in vessel walls and the stromal component of endometrioid heterotopias, a positive reaction was determined in 16 (34.0±6.9%) patients with adenomyosis and in 10 (22.2±6.2%) patients with ovarian endometriosis, which reflects the processes of neoangiogenesis and the activity of the pathological process.

Positive expression of CD138 in endometrioid heterotopias prevailed in the group of patients with adenomyosis – 12 (25.5±6.4%) cases versus 4 (8.9±4.2%) cases in the group of patients with ovarian endometriosis ($p < 0.05$). This confirmed the histological results and clinical data regarding the presence of chronic endometritis and isthmocele.

Conclusions. The identified inflammatory changes, weak phagocytic activity and signs of neoangiogenesis in foci of heterotopic endometrium are more significant in patients with adenomyosis, which is confirmed by clinical and morphological data.

Keywords: adenomyosis, endometriosis, chronic endometritis, isthmocele, immunohistochemical markers.

Ендометріоз – це хронічне гінекологічне захворювання, яке характеризується розвитком ендометріальних залоз та стромы за межами матки, що призводить до різних типів пошкоджень та спричинює запалення, виникнення больового синдрому та порушення фертильності [1, 2]. Існує кілька теорій щодо етіології цього захворювання, але походження ендометріозу залишається незрозумілим [1–4].

Завдяки прогресу у дослідженнях ендометріозу, деякі автори вважають, що ендометріоз слід визначати як фіброзний стан, за якого можна ідентифікувати строму та епітелій ендометрія, а у рідкісних випадках ця ендометріоподібна тканина може бути виявлена в інших ділянках, таких, як перикард, плевра, діафрагма або навіть головний мозок [5].

За даними різних авторів, захворюваність жінок на ендометріоз становить від 6 до 10%, хоча точно оцінити його справжню поширеність неможливо [6]. Це може бути пов'язано з хронічним перебігом та різноманітністю симптомів: дисменорея, дизурія, дисхезія, циклічний та ациклічний біль у ділянці таза, диспауреунія, їхнє поєднання з безпліддям, анормальні маткові кровотечі; може спостерігатися безсимптомний перебіг захворювання або ж наявний один симптом чи комбінація симптомів різної інтенсивності [1,7,8].

Поширеність ендометріозу у жінок з безпліддям становить 40–50%, що у 10 разів вище, ніж у загальній популяції [1,7]. Саме безпліддя або хронічний тазовий біль найчастіше стають причиною звернення до спеціаліста та виявлення ендометріозу [8,9]. Однією з причин безпліддя при ендометріозі та аденоміозі є так званий тонкий ендометрій з порушеною рецептивністю, пов'язаний з розвитком хронічного ендометриту [10]. Ендометріоз діагностують недостатньо, що пов'язано із затримкою у часі від появи симптомів до встановлення діагнозу, яка може тривати до 7–10 років [11].

Ендометріоз справляє глибокий негативний вплив на якість життя жінок у фертильному віці, включаючи повсякденну діяльність, стосунки, продуктивність праці, самопочуття та психічне здоров'я [12–14].

Згідно з переглянутою класифікацією Американського товариства репродуктивної медицини (revised – American Society for Reproductive Medicine, r-ASRM), виділяють чотири стадії ендометріозу:

- мінімальна (стадія I),
- легка (стадія II),
- помірна (стадія III),
- тяжка (стадія IV).

Вони включають розмір ураження, локалізацію та ступінь проростання тканини від мінімальної до тяжкої стадії, однак ця система стадій не корелює з больовими симптомами та ризиком безпліддя, не враховує наявність аденоміозу, тому клініцисти нерідко використовують більш сучасні класифікаційні системи [14–18].

Особливу увагу в акушерсько-гінекологічній практиці привертає аденоміоз, який становить 53–80% серед фенотипів генітального ендометріозу і може суттєво впливати на менструальну і генеративну функцію, перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду: спостерігається висока частота акушерських кровотеч, ургентного розродження, формування істмоцеле після

кесарева розтину у пацієнток з аденоміозом [17–19]. Тому представляє практичний інтерес вивчення патоморфологічних особливостей аденоміозу та ендометріозу у жінок, яким проводили гінекологічні операції з приводу безпліддя, синдрому хронічного тазового болю та анормальних маткових кровотеч [20,21].

Мета дослідження: оцінювання поширеності запальних змін у вогнищах гетеротопічного ендометрія у пацієнток з ендометріозом та аденоміозом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на клінічних базах Одеського національного медичного університету. Його проведення схвалено локальною комісією з біоетики Одеського національного медичного університету, воно є складовою частиною науково-дослідної роботи «Новітні лікувально-діагностичні та профілактичні підходи при захворюваннях репродуктивної системи жінки та вагітності високого ризику» (№ держреєстрації 0122U201370).

Було обстежено 92 жінки репродуктивного віку – від 21 до 46 років, які звернулись для оперативного лікування з приводу симптомного аденоміозу або ендометріозу. Діагноз аденоміозу, ендометріозу яєчників було встановлено на підставі даних загальноклінічного та гінекологічного обстежень, ультразвукової діагностики, у низці випадків – магнітно-резонансної томографії, згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Тактика ведення пацієнток з генітальним ендометріозом» від 06.04.2016 р., а також із сучасними клінічними рекомендаціями [8, 14, 17–19].

Був проведений аналіз анамнестичних даних, особливу увагу приділяли менструальному, репродуктивному анамнезу, де враховували інформацію про перебіг менструації, наявність маткових кровотеч, кількість вагітностей, пологів та несприятливих перебігів вагітності, наявність істмоцеле після кесарева розтину. Усім пацієнткам виконані ендоскопічні втручання у гінекологічних клініках Одеського національного медичного університету, діагноз ендометріозу та аденоміозу верифіковано морфологічно.

До контрольної групи увійшли 30 практично здорових жінок, що звернулись з метою пайпель-біопсії ендометрія у програмі обстеження з приводу чоловічого фактора безплідності.

Протокол дослідження було схвалено локальною етичною комісією, всі пацієнтки надали інформовану згоду щодо участі у дослідженні, яке проводили згідно з вимогами Гельсінської декларації у редакції 2013 р.

Пацієнтки були розподілені на такі групи:

1-а група – 47 жінок віком від 22 до 43 років з гістологічно підтвердженим аденоміозом,

2-а група – 45 жінок віком від 21 до 42 років з гістологічно підтвердженим ендометріозом яєчників,

3-я група (контрольна) – 30 практично здорових жінок того самого віку, які звернулись з метою обстеження з приводу чоловічого фактора безплідності.

Матеріал біоптатів (шматочки тканини матки з аденоміозом, яєчників з ендометріозом) фіксували у 10% нейтральному формаліні. Подальше оброблення

проводили за стандартною уніфікованою методикою. Дослідження гістологічних препаратів виконували за допомогою світлового мікроскопа при збільшенні 40 та 100. Імуногістохімічне дослідження проводили у парафінових зрізах за допомогою Master Polymer Plus Detection System (Peroxidase) фірми Vitro master diagnostica.

Використовували первинні та вторинні антитіла для визначення маркерів CD34, CD68 та CD138. Оцінку експресії маркерів CD34 та CD68 визначали як позитивну чи негативну та описували місце локалізації маркера (стінка судини чи інша тканина). Маркер CD138 визначали за концентрацією плазматичних клітин у біоптаті (менше 5 клітин у 10 високоінтенсивних полях зору – негативна реакція, 5 і більше клітин у 10 високоінтенсивних полях зору – позитивна реакція) [22].

Статистичне оброблення результатів дослідження здійснювали за допомогою програм Statistica та Excel. Для різниці у пропорціях застосовували χ -квадрат або точний критерій Фішера, а для перевірки різниці між середніми – t-критерій Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнок достовірно не відрізнявся і у 1-й групі становив $34,7 \pm 2,3$ року, у 2-й групі – $34,1 \pm 2,7$ року, у групі контролю – $32,2 \pm 2,4$ року.

Згідно з репродуктивним анамнезом:

- у 1-й групі у 15 (31,9%) жінок були вагітності, що завершилися пологоми, у 18 (38,3%) жінок – аборти та у 15 (31,9%) – фіксували такі ускладнення вагітності, як невиношування, трубна вагітність, ургентний кесарів розтин;
- у 2-й групі у 17 (37,8%) жінок були вагітності, що завершилися пологоми, у 10 (22,2%) жінок – аборти та у 6 (13,3%) – фіксували ускладнення під час вагітностей (мимовільний аборт, передчасні пологи, преeklampsія);

- у жінок 3-ї групи у кожній другій були вагітності, що завершилися фізіологічними пологоми, медичні аборти без ускладнень мали 5 (16,7%) пацієнок.

Під час морфологічного дослідження ендометрія у 1-й групі хронічний ендометрит був виявлений у 14 (29,8 \pm 6,7%) пацієнок, у 2-й групі – у 4 (8,9 \pm 4,2%) жінок ($p < 0,01$). У контролі випадків ендометриту не відзначали. Окрім того, у досліджуваних групах визначали й іншу поєднану гінекологічну патологію, частота якої була достовірно вищою у пацієнок 1-ї групи (рис. 1).

Так, гіперплазію ендометрія фіксували у 12 (25,5 \pm 6,4%) пацієнок 1-ї групи проти 5 (11,1 \pm 4,7%) – у 2-й групі, міому матки – у 18 (38,2 \pm 7,1%) проти 10 (22,2 \pm 6,2%) відповідно, хронічні анормальні маткові кровотечі – у 16 (34,0 \pm 6,9%) проти 5 (11,1 \pm 4,6%) відповідно ($p < 0,01$).

Істмоцеле після кесарева розтину реєстрували у 8 (17,0 \pm 5,6%) жінок 1-ї групи, які страждали на хронічні анормальні маткові кровотечі, та у 3 (6,7 \pm 3,7%) жінок 2-ї групи ($p < 0,05$). У контролі випадків істмоцеле та хронічних анормальних маткових кровотеч не відзначено.

У пацієнок обстежених груп проводили імуногістохімічне дослідження експресії маркерів CD34, CD68, CD138.

Маркер CD34 – це глікозильований трансмембранний білок, маркер ендотеліальних клітин судин, що є чутливим, але не специфічним маркером неоангіогенезу. У патоморфологічній практиці CD34 найчастіше використовується для оцінювання агресивності росту сарком [23]. Але у разі оцінювання його експресії у вогнищах ендометріозу також можна визначити активність гетеротопій.

Так, під час оцінювання експресії цього маркера визначали позитивну реакцію у 16 (34,0 \pm 6,9%) пацієнок 1-ї групи і у 10 (22,2 \pm 6,2%) – 2-ї групи з локалізацією

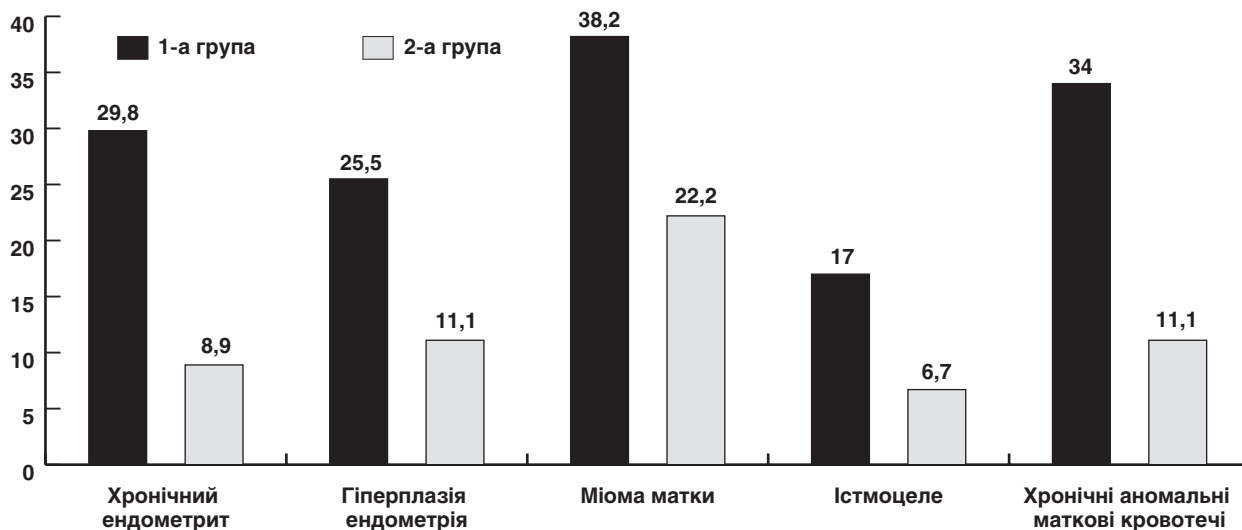


Рис. 1 Частота супутньої гінекологічної патології у пацієнок 1-ї та 2-ї груп у відсотках (за віссю абсцис – вид патології, за віссю ординат – %)

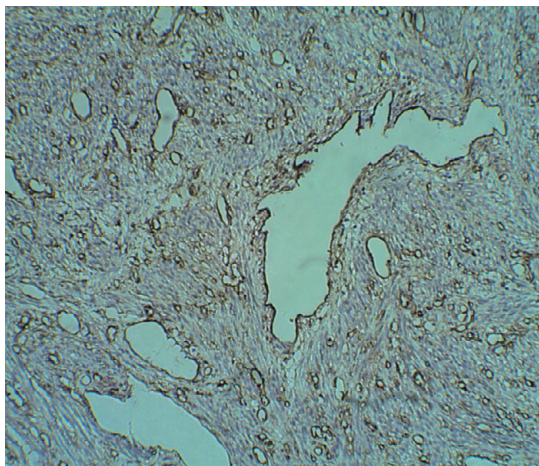


Рис. 2. Експресія CD34 у вогнищі аденоміозу у жінки 33 років. $\times 100$

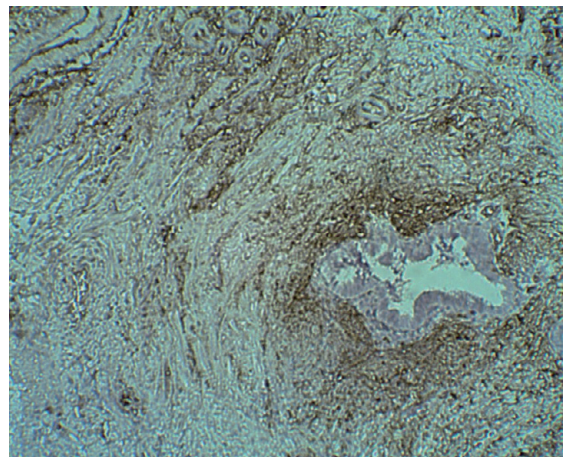


Рис. 3. Експресія CD34 у вогнищі ендометріозу яєчників у жінки 26 років. $\times 100$

у стінках судин та стромальному компоненті ендометріїдних гетеротопій, що свідчить про наявність неангіогенезу, тобто активність патологічного процесу (рис. 2, 3). У контролі позитивної експресії не відзначено.

Маркер CD68 – лізосомально асоційований трансмембранний глікопротеїн, який наявний у різних типах нормальних і неопластичних клітин і в основному використовується як маркер для ідентифікації гістіоцитів і гістіоцитарних пухлин. CD68 переважно локалізується у лізосомах і ендосомах; менша частина циркулює на поверхні клітини. CD68 макрофагів посилюється у відповідь на запальні стимули [24].

Відомо, що існує два типи макрофагів: M1 і M2, що відрізняються не тільки за функціональними властивостями, а й за фенотиповими ознаками. За даними одних авторів, макрофаги M1 визначають за експресією антигенів CD68+, CD80/CD86+ і CD25+, макрофаги M2 – за експресією CD68+, CD163+, CD204+ і CD206+ [25]. Тобто частина

CD68+-макрофагів реалізує функції як M1-, так і M2-клітин.

У деяких наукових дослідженнях встановлено, що маркером макрофагів M1 є CD68, а макрофаги M2 визначають за експресією білка CD163 [26, 27]. На тяжкість перебігу ендометріїдної хвороби впливає саме M2-фенотип макрофагів, особливо при поширених стадіях, хоча деякі автори в ендометріїдних гетеротопіях визначали фенотип M1 [28].

Для оцінювання макрофагальної активності в ендометріїдних гетеротопіях була обрана експресія CD68. У 1-й та 2-й групах, на відміну від контролю, визначали позитивну експресію CD68 з локалізацією в епітеліальному компоненті гетеротопій, причому у 1-й групі у 8 (17,0 \pm 5,6%) жінок, а у 2-й групі – у 4 (8,9 \pm 4,2 %), що свідчило про низьку фагоцитарну активність (рис. 4, 5).

За даними M. N. Barros et al. (2012), CD68 більшою мірою допомагає виявити M1-макрофаги, а низька фагоцитарна активність в ендометріїдних гетеротопіях може корелювати з тяжкістю перебігу ендометріїдної хвороби [29].

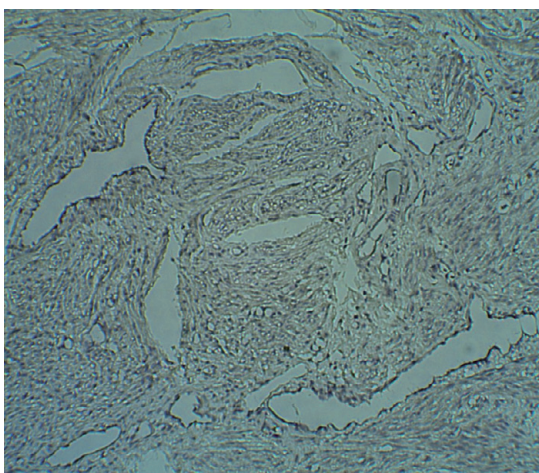


Рис. 4. Експресія CD68 у вогнищі аденоміозу у жінки 33 років. $\times 100$

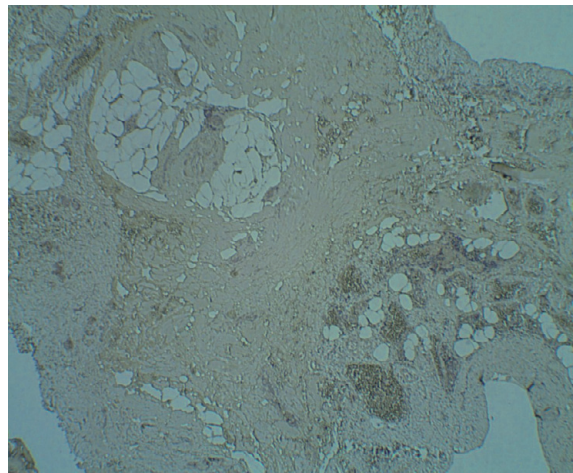


Рис. 5. Експресія CD68 у вогнищі ендометріозу яєчників у жінки 26 років. $\times 40$

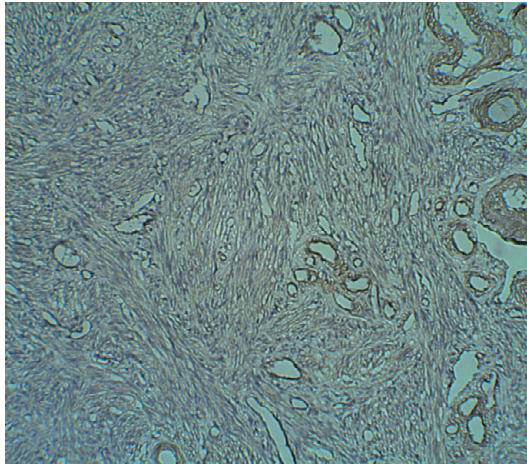


Рис. 6. Експресія CD138 у вогнищі аденоміозу у жінки 33 років. ×100

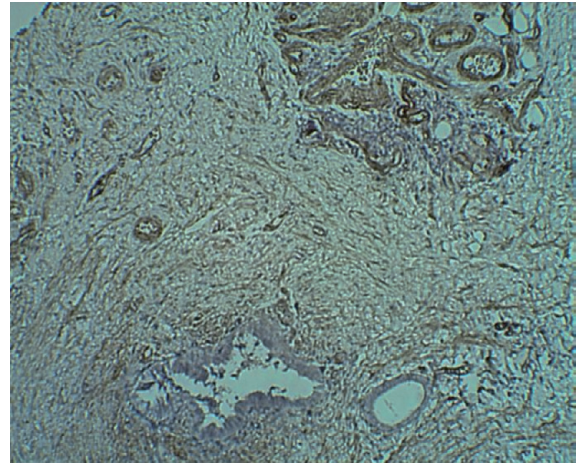


Рис. 7. Експресія CD138 у вогнищі ендометріозу яєчників у жінки 26 років. ×100

Маркер CD138 (синдекан-1) – трансмембранний протеоглікан, що експресується у різних нормальних і злоякісних тканинах, експресується на клітинній поверхні незрілих В-клітин і зрілих плазматичних клітин та використовується для виявлення та кількісного визначення плазматичних клітин [30, 31]. Цей маркер є «золотим стандартом» гістологічної діагностики хронічного ендометриту у комплексі із запальними інфільтраціями у поверхневому шарі ендометрія та фіброзом стромы [32, 33].

Позитивна експресія CD138 у вогнищах гетеротопічного ендометрія у групі пацієток з аденоміозом перевищувала таку у групі хворих з ендометріозом яєчників: 12 (25,5±6,4%) проти 4 (8,9±4,2%), $p < 0,05$, що узгоджувалось з клініко-морфологічними даними (вища частота хронічного ендометриту та істмоцеле у пацієток з аденоміозом).

ВИСНОВКИ

1. У пацієток з аденоміозом та ендометріозом яєчників найчастіше виявляють таку супутню гінекологічну патологію, як міома матки, гіперплазія ендометрія, хронічний ендометрит, хронічні аномальні маткові кровотечі, істмоцеле, частота яких є більш ви-

сокою при аденоміозі, що свідчить про патогенетичну роль хронічного запалення у розвитку цих патологічних станів.

2. У пацієток з аденоміозом позитивну експресію CD68 в епітеліальному компоненті гетеротопій визначали у 8 (17,0±5,6%) випадках, а у хворих з ендометріозом яєчників – у 4 (8,9±4,2%), що свідчило про низьку фагоцитарну активність.

3. Під час оцінювання експресії CD-34 у стінках судин та стромальному компоненті ендометріюїдних гетеротопій визначали позитивну реакцію у 16 (34,0±6,9%) пацієток з аденоміозом і у 10 (22,2±6,2%) хворих з оваріальним ендометріозом, що відображає процеси неангіогенезу та активність патологічного процесу.

4. Позитивна експресія CD138 в ендометріюїдних гетеротопіях переважала у групі пацієток з аденоміозом – у 12 (25,5±6,4%) випадках, на відміну від 4 (8,9±4,2%) пацієток з ендометріозом яєчників ($p < 0,05$), що узгоджувалось з клініко-морфологічними даними.

Конфлікт інтересів відсутній.

Відомості про авторів

Ситнікова Варвара Олександрівна – д-р мед. наук, проф., завідувачка, кафедра гістології, цитології, ембріології та патологічної морфології з курсом судової медицини, Одеський національний медичний університет; тел.: (067) 450-41-10. *E-mail: varvara.sytnikova@onmedu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-2111-669X

Сивий Сильвестр Михайлович – асистент, кафедра гістології, цитології, ембріології та патологічної морфології з курсом судової медицини, Одеський національний медичний університет; тел.: (067) 899-20-36. *E-mail: sylvestr.syvyi@onmedu.edu.ua*

ORCID: 0000-0001-6227-4590

Рожковська Наталя Миколаївна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства та гінекології, Одеський національний медичний університет; тел.: (067) 764-63-50. *E-mail: nrozhkovska@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-7860-3272

Гладчук Зіновій Ігорович – аспірант, кафедра акушерства та гінекології, Одеський національний медичний університет; тел.: (067) 484-02-84. *E-mail: gl.zinoviyy@gmail.com*

ORCID: 0009-0000-3905-4354

Information about the authors

Sytnikova Varvara O. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology, Embryology and Pathological Morphology With a Course in Forensic Medicine, Odessa National Medical University; tel.: (067) 450-41-10. *E-mail: varvara.sytnikova@onmedu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-2111-669X

Syvyi Sylvestr M. – Assistant of Professor, Department of Histology, Cytology, Embryology and Pathological Morphology With a Course in Forensic Medicine, Odessa National Medical University; tel.: (067) 899-20-36. *E-mail: sylvestr.syvyi@onmedu.edu.ua*

ORCID: 0000-0001-6227-4590

Rozhkovska Natalia M. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University; tel.: (067) 764-63-50. *E-mail: nrozhkovska@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-7860-3272

Hladchuk Zinovii I. – MD, PhD-Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University; tel.: (067) 484-02-84. *E-mail: gl.zinoviy@gmail.com*

ORCID: 0009-0000-3905-4354

ПОСИЛАННЯ

- Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(11):666-82. doi: 10.1038/s41574-019-0245-z.
- Hodgson RM, Lee HL, Wang R, Mol BW, Johnson N. Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Fertil Steril.* 2020;113(2):374-82. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.031.
- Nowakowska A, Kwas K, Fornalczyk A, Wilczyński J, Szubert M. Correlation between Endometriosis and Selected Allergic and Autoimmune Diseases and Eating Habits. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(8):1038. doi: 10.3390/medicina58081038.
- Malanchuk LM, Martyniuk VM. The immunopathogenetic role of interleukin 6, 8 and tumor necrosis factor-alpha in the development of adenomyosis. *Acta Clin Experimental Med.* 2015;(2-3):99-100.
- Bahall V, De Barry L, Singh K. Thoracic endometriosis masquerading as Meigs' syndrome in a young woman: A case report and literature review. *Case Rep Womens Health.* 2022;36:e00452. doi: 10.1016/j.crw.2022.e00452.
- Fuldeore MJ, Soliman AM. Prevalence and Symptomatic Burden of Diagnosed Endometriosis in the United States: National Estimates from a Cross-Sectional Survey of 59,411 Women. *Gynecol Obstet Invest.* 2017;82(5):453-61. doi: 10.1159/000452660.
- Fedosjuk K, Pakharenko L, Chayka K, Basuiha I, Kurtash O. Abnormal uterine bleeding in women of reproductive age: PALM-COEIN causes. *Bangladesh J Med Sci.* 2023;22(4):809-14. doi: 10.3329/bjms.v22i4.67116.
- Tolstanova GO, Lubkovska OA, Gladenko SE. Peculiarities of the course of genital endometriosis and its recurrence in women of reproductive age. *Reprod Health Women.* 2023;65(2):38-42. doi: 10.30841/2708-8731.2.2023.278279.
- Giudice LC. Advances in approaches to diagnose endometriosis. *Global Reprod Health.* 2024;9(1):e0074. doi: 10.1097/GRH.0000000000000074.
- Iarova IV. Modern assessment of the endometrium (Literature review). *Reprod Health Women.* 2022;59(4):57-64.
- Moss KM, Doust J, Homer H, Rowlands LJ, Hockey R, Mishra GD. Delayed diagnosis of endometriosis disadvantages women in ART: a retrospective population linked data study. *Hum Reprod.* 2021;36(12):3074-82. doi: 10.1093/humrep/deab216.
- Sayer-Jones K, Sherman KA. «My body...tends to betray me sometimes»: a Qualitative Analysis of Affective and Perceptual Body Image in Individuals Living with Endometriosis. *Int J Behav Med.* 2022;1-12. doi: 10.1007/s12529-022-10118-1.6.
- Habib N, Buzzaccarini G, Centini G, Moawad GN, Ceccaldi PF, Gitas G, et al. Impact of lifestyle and diet on endometriosis: a fresh look to a busy corner. *Prz Menopauzalny.* 2022;21(2):124-32. doi: 10.5114/pm.2022.116437.
- National Institute for Health and Care Excellence. Endometriosis: diagnosis and management: NICE guideline [NG73] [Internet]. 2017. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73/chapter/Recommendations-for-research>.
- Capezzuoli T, Clemeza S, Sorbi F, Campana D, Vannuccini S, Chapron C, et al. Classification staging systems for endometriosis: the state of the art. *Gynecol Reprod Endocrinol Metabol.* 2020;2020:14-22. doi: 10.53260/grem.201014.
- Keckstein J, Saridogan E, Ulrich UA, Sillel M, Oppelt P, Schweppe KW, et al. The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(7):1165-75. doi: 10.1111/aogs.14099.
- Valdés-Bango M, Ros C, Daza M, Rius M, Gracia M, Martínez-Zamora M, et al. Internal and external adenomyosis phenotypes: ultrasound features and association with clinical outcomes. *Hum Reprod.* 2024;deae105. doi: 10.1093/humrep/deae105.
- Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2022;2022(2):hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009.
- Harmsen MJ, Van den Bosch T, de Leeuw RA, Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L, et al. Consensus on revised definitions of Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) features of adenomyosis: results of modified Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;60(1):118-31. doi: 10.1002/uog.24786.
- Ochoa Bernal MA, Fazleabas AT. The Known, the Unknown and the Future of the Pathophysiology of Endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2024;25(11):5815. doi: 10.3390/ijms25115815.
- Matsushima T, Nagashima A, Harigane E, Watanabe A, Shinmura H, Ouchi N, et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonist (relugolix) for treatment of uterine adenomyosis with symptomatic endometriosis. *J Endometriosis Pelvic Pain Disorders.* 2024. doi: 10.1177/22840265241249239.
- Li Y, Xu S, Yu S, Huang C, Lin S, Chen W, et al. Diagnosis of chronic endometritis: How many CD138+ cells/HPF in endometrial stroma affect pregnancy outcome of infertile women? *Am J Reprod Immunol.* 2021;85(5):e13369. doi: 10.1111/aji.13369.
- Douglas-Jones AG, Verghese A. Diagnostic difficulty arising from displaced epithelium after core biopsy in intracystic papillary lesions of the breast. *J Clin Pathol.* 2002;55(10):780-3. doi: 10.1136/jcp.55.10.780.
- Ramprasad MP, Terpstra V, Konshankar N, Quehenberger O, Steinberg D. Cell surface expression of mouse macrophage and human CD68 and their role as macrophage receptors for oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(25):14833-8. doi: 10.1073/pnas.93.25.14833.
- Karaman OM, Ivanchenko AV, Chekhun VF. Macrophages - a perspective target for antineoplastic immunotherapy. *Exp Oncol.* 2019;41(4):282-90. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol41-no-4.13698.
- Zhou K, Cheng T, Zhan J, Peng X, Zhang Y, Wen J, et al. Targeting tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment. *Oncol Lett.* 2020;20(5):234. doi: 10.3892/ol.2020.12097.
- Aikian AZ, Shynkevych VI, Kaidashev IP. Quantitative assessment of CD68+ AND CD163+ macrophages in the primary focus and metastatic lesions of regional lymph nodes in non-luminal her2-positive invasive breast carcinoma. *Wiad Lek.* 2019;72(10):1861-5.
- Matteo M, Cicinelli E, Neri M, Carubba RL, Carpagnano FA, Romeo F, et al. Pro-inflammatory M1/Th1 type immune network and increased expression of TSG-6 in the eutopic endometrium from women with endometriosis. *Eur j obstet gynecol reprod biol.* 2017;218:99-105.
- Barros MH, Hassan R, Niedobitek G. Tumor-associated macrophages in pediatric classical hodgkin lymphoma: association with epstein-barr virus, lymphocyte subsets, and prognostic impact. *Clin Cancer Res.* 2012;18(3):762-71. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0129.
- Kind S, Merenkow C, Büschel F, Müller K, Dum D, Chirico V, et al. Prevalence of Syndecan-1 (CD138) Expression in Different Kinds of Human Tumors and Normal Tissues. *Dis Markers.* 2019;2019:4928315. doi: 10.1155/2019/4928315.
- Akhmetzyanova I, McCarron MJ, Parekh S, Chesi M, Bergsagel PL, Fooksman DR. Dynamic CD138 surface expression regulates switch between myeloma growth and dissemination. *Leukemia.* 2020;34(1):245-56. doi: 10.1038/s41375-019-0519-4.
- Maybin JA, Critchley HO, Jabbour HN. Inflammatory pathways in endometrial disorders. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;335(1):42-51. doi: 10.1016/j.mce.2010.08.006.
- Dubchak AE, Zadorozhna TD, Milyevskiy AV, Dovgan E. Morphological and immunohistochemical features of the endometrium during the «window of implantation» in women with infertility with chronic inflammatory diseases of internal genital organs. *Woman Health.* 2015;(6):178-81.

Стаття надійшла до редакції 19.06.2024. – Дата першого рішення 27.06.2024. – Стаття подана до друку 01.08.2024