



## ИНТЕРФЕРОНЫ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

© Е.И. Дурнева<sup>1</sup>, Д.И. Соколов<sup>1</sup>, М.И. Ярмолинская<sup>1,2</sup>, С.А. Сельков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Дурнева Е.И., Соколов Д.И., Ярмолинская М.И., Сельков С.А. Интерфероны: патогенетическое обоснование при лечении наружного генитального эндометриоза и клиническая эффективность // Журнал акушерства и женских болезней. — 2019. — Т. 68. — № 1. — С. 47–58. <https://doi.org/10.17816/JOWD68147-58>

Поступила: 03.12.2018

Одобрена: 11.01.2019

Принята: 11.02.2019

■ **Актуальность.** Эндометриоз служит основной причиной бесплодия и социальной дезадаптации, обусловленных наличием эндометриоидных имплантатов вне полости матки. Ряд хемокинов, включая интерфероны, считается важным компонентом иммунного ответа во время развития эндометриоза и выступает объектом интереса для исследования в данном контексте.

**Цель** — изучить роль интерферонов в патогенезе наружного генитального эндометриоза и оценить возможность их применения в качестве компонента патогенетически обоснованной терапии.

**Материал и методы исследования:** данные литературы отечественных и зарубежных авторов за период с 1996 по 2018 г.; систематический анализ и обобщение литературных данных.

**Заключение.** Интерфероны I типа являются перспективными агентами для понимания патогенеза эндометриоза, а также могут рассматриваться в качестве таргетной терапии этого заболевания, но механизмы, при помощи которых они выполняют свои функции, требуют дальнейшего изучения. Интерфероны II типа следует использовать в качестве диагностического маркера для оценки тяжести заболевания.

■ **Ключевые слова:** эндометриоз; интерфероны; клетки иммунной системы.

## INTERFERONS: PATHOGENETIC RATIONALE FOR THE TREATMENT OF EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS AND CLINICAL EFFICACY

© E.I. Durneva<sup>1</sup>, D.I. Sokolov<sup>1</sup>, M.I. Yarmoliskaya<sup>1,2</sup>, S.A. Selkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Durneva EI, Sokolov DI, Yarmoliskaya MI, Selkov SA. Interferons: pathogenetic rationale for the treatment of external genital endometriosis and clinical efficacy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(1):47-58. <https://doi.org/10.17816/JOWD68147-58>

Received: December 3, 2018

Revised: January 11, 2019

Accepted: February 11, 2019

■ **Hypothesis/aims of study.** Endometriosis is the main cause of infertility and social maladjustment in women, caused by the presence of inflammatory endometriotic implants outside the uterus. A number of chemokines, including interferons, compromise the immune response on the development of endometriosis raising the interest to the investigation of interferons in this context. Based on this, the purpose of this review was to study the role of interferons in the pathogenesis of external genital endometriosis and to assess the possibility of their application within comprehensive pathogenesis-based therapy.

**Study design, materials and methods:** literature data of national and international investigations for the period from 1996 to 2018; systematic analysis and evaluation of the literary data.

**Conclusion.** Type I interferons seem to be promising agents for understanding of the pathogenesis of endometriosis, and can be considered as targeted therapy for this disease. The mechanisms of their functions require a further study. Type II interferons may be used in the future as diagnostic markers for the assessment of the disease severity.

■ **Keywords:** endometriosis; interferons; the immune system cells.

## Введение

Генитальный эндометриоз представляет собой распространенное, хроническое, прогрессирующее и рецидивирующее заболевание, сопровождающееся болевым синдромом и нарушениями репродуктивной функции. Гистопатологически эндометриоз характеризуется наличием эндометриальных желез и стромы в экстраперитонеальных местах. Очаги обычно располагаются на тазовой брюшине, в яичниках и на ректовагинальной перегородке, но наблюдаются и в перикарде, плевре и даже в головном мозге. Это заболевание достаточно часто сопровождается развитием спаечного процесса и нарушением анатомии органов малого таза [1]. Эндометриоз ассоциируется с болезненной менструацией (дисменореей), болезненным половым актом (диспареунией), хронической тазовой болью, болями при овуляции, акте дефекации (дисхезией), бесплодием и хронической усталостью [2]. Несмотря на многолетнее изучение данной патологии, в настоящее время отсутствуют четкие представления о механизмах развития эндометриоза, а также об этиопатогенетической концепции развития болезни. Существует множество теорий развития заболевания, однако в настоящий момент все большее внимание исследователей привлекают иммунологические аспекты развития эндометриоза.

Эндометриоз, как правило, связан с эстрогензависимым воспалительным процессом, который происходит в полости малого таза. Активация клеток иммунной системы, локализованных в эндометрии, и высвобождение ими цитокинов являются важными компонентами циклического развития нормального эндометрия в каждом менструальном цикле. Увеличение числа активированных макрофагов и лимфоцитов было обнаружено в перитонеальной жидкости у больных с этим заболеванием [3]. При наружном генитальном эндометриозе (НГЭ) происходит нарушение функций иммунной системы, сопровождающееся неконтролируемой пролиферацией клеток эндометрия, торможением апоптоза, активацией ангиогенеза, снижением цитотоксической активности NK-клеток, что в конечном счете приводит к формированию эндометриозных гетеротопий [1]. К факторам, регулирующим пролиферацию и локализацию клеток, относятся молекулы адгезии, ростовые факторы, цитотоксические лимфоциты и интерфероны [4]. В настоящем обзоре описаны различные группы препаратов интерферонов и их свойства

с позиции их использования в комплексной терапии НГЭ. Представленные данные позволяют рассмотреть патогенетические механизмы, с помощью которых интерфероны реализуют свои функции.

## Интерфероны

Интерфероны (IFN) относятся к видоспецифическим цитокинам, представляя собой группу биологически активных белков и/или гликопротеинов, синтезируемых клетками в процессе иммунной реакции в ответ на воздействие стимулирующих агентов [5]. Система интерферонов является универсальным фактором как неспецифической резистентности, так и иммунорегуляции, функциональная недостаточность и нарушение синтеза интерферонов обуславливают патогенетическую основу большого числа процессов — воспаления, иммунопатологических реакций, репарации. Важную роль играют интерфероны в механизмах противоопухолевой резистентности благодаря их участию в процессах клеточной пролиферации, апоптоза и ангиогенеза [6].

Интерферон был открыт в 1957 г. Айзексом и Линдеманном. *Interfere* (англ.) означает противостоять, противоречить (размножению вирусов в клетке) [7]. В дальнейшем учение об IFN получило быстрое развитие, обогащаясь новыми сведениями об их происхождении, видоспецифичности, молекулярной структуре.

В настоящее время IFN подразделяют на три основных класса, которые классифицируют по продуцирующим эти медиаторы клеткам (табл. 1). Это интерфероны I типа (IFN- $\alpha/\beta$ ) и II типа (IFN- $\gamma$ ), а недавно открытые интерлейкины (IL) — IL-28A, IL-28B и IL-29, обладающие противовирусной активностью, были отнесены к III типу интерферонов — IFN- $\lambda$ . Эти цитокины проявляют сходные с IFN- $\alpha$  варианты биологической активности — противовирусную и антипролиферативную, но на чувствительных клетках взаимодействуют с рецепторами другой (в сравнении с интерферонами I типа) молекулярной структуры [8].

IFN- $\alpha$  продуцируются макрофагами и лейкоцитами в ответ на воздействие вирусов, а также клеток, инфицированных вирусом, злокачественных клеток и митогенов. IFN- $\beta$  синтезируются фибробластами и эпителиальными клетками под воздействием вирусных антигенов и самого вируса [8].

В отличие от IFN I типа, IFN II типа продуцируются только двумя видами ядерных клеток:

Таблица 1 / Table 1

**Основные эффекты интерферонов в отношении лейкоцитов**  
**Main effects of interferon treatment against leukocytes**

| Интерфероны   | Клетки-продуценты                                       | Клетки-мишени                     | Основные функции   |
|---------------|---|-----------------------------------|--|
| IFN- $\alpha$ | Лейкоциты<br>Макрофаги<br>В-лимфоциты,<br>NK-клетки [9] | NK-клетки<br>В-лимфоциты [9]      | Прямые противовирусные эффекты, активация NK-клеток и В-лимфоцитов, стимуляция экспрессии молекул локуса MHC I класса [9, 10]  |
| IFN- $\beta$  | Фибробласты<br>Эпителиоидные клетки [9]                 | NK-клетки [9]                     | Прямые противовирусные эффекты, активация NK-клеток [9, 10]  |
| IFN- $\gamma$ | Т-лимфоциты<br>NK-клетки<br>NKT-клетки [11, 12]         | Макрофаги<br>В-лимфоциты [11, 12] | Антипролиферативная активность, усиление клеточной дифференцировки и экспрессии молекул локуса MHC II класса, активация и модуляция эффекторных функций моноцитов, макрофагов, фибробластов, Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток [11, 13] |

Т-лимфоцитами в процессе активации — при взаимодействии с антигенпредставляющим макрофагом; естественными киллерными клетками (NK) — при взаимодействии с клетками-мишенями. Активными индукторами IFN- $\gamma$  являются также митогены Т-лимфоцитов: фитогемагглютинин (ФГА), конканавалин А (КонА). В этом случае необходимости в кооперации с макрофагами нет [5]. Функциональное различие в процессах индукции IFN типов I и II необходимо учитывать в клинической практике. Для организма далеко не безразлично, какой вид IFN продуцируется в каждый конкретный момент.

В литературе описано более 300 эффектов IFN, к наиболее важным для медицины относят антивирусный, антимикробный, антипролиферативный (в том числе антиморогенные), радиопротективный и иммуномодулирующий [14]. Необходимо понимать, что IFN не обладают ферментативной и химической активностью, а противовирусное действие, модуляция иммунного ответа, регуляция пролиферации и дифференцировки клеток осуществляются IFN опосредованно через клетки-мишени с помощью вторичных мессенджеров, активирующих транскрипцию интерферон-индуцируемых генов и экспрессию интерферон-стимулированных факторов [15, 16].

Интерфероны- $\alpha/\beta$  оказывают выраженное иммунорегуляторное действие: индуцируют экспрессию молекул MHC (главного комплекса гистосовместимости) I класса, модулируют продукцию антител, повышают клеточную цитотоксичность Т-лимфоцитов и естественных киллерных клеток, ингибируют пролиферативную активность лимфоцитов, Т-клеточную

супрессию [17]. Интерфероны I типа также стимулируют синтез хемокинов — MCP-1, MCP-3 и IP-10 эндотелиальными клетками, необходимых для привлечения в локусы инфекции моноцитов/макрофагов, NK-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов [18]. Интерфероны- $\alpha/\beta$  способствуют дифференцировке моноцитов в дендритные клетки с выраженной антиген-презентирующей активностью, стимулируют антителозависимую цитотоксичность макрофагов и регулируют продукцию макрофагами различных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 и IL-18) [17]. Также эта группа интерферонов способствует синтезу IL-15, который, в свою очередь, способствует образованию и активации NK-клеток, а также дифференцировке CD8-лимфоцитов в цитотоксические лимфоциты (CTL) [19]. По данным литературы, IFN I типа играет важную роль в дифференцировке и активации CD4-, CD8-лимфоцитов [18, 20].

Интерферон- $\alpha$  в последнее время рассматривают как один из важнейших природных компонентов противоопухолевой и аниметастатической защиты именно в связи с его антиангиогенной активностью. В основе этого свойства лежит прямое подавление транскрипции им гена VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и продукции этого и других проангиогенных факторов роста, подавление продукции металлопротеиназы и IL-8 [21]. Показано, что IFN- $\alpha$  подавляет пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток лимфатических капилляров, а также вызывает их апоптотическую гибель [22]. Кроме того, этот IFN подавляет экспрессию всех субтипов VEGF и его рецепторов [22, 23].

Интерферон- $\gamma$  является специализированным индуктором активации макрофагов, который способен индуцировать экспрессию более 100 разных генов в геноме макрофага, продуцентами этой молекулы являются активированные Т-лимфоциты (Th1) и NK-клетки. Этот цитокин индуцирует и стимулирует продукцию провоспалительных монокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6), экспрессию на мембранах макрофагов антигенов МНС II; IFN- $\gamma$  резко усиливает антимикробную и противовоспалительную активность за счет повышения продукции клетками супероксидных радикалов, а также фагоцитоз и антитело-опосредованную цитотоксичность макрофагов. Влияние IFN- $\gamma$  распространяется также и на реакции гуморального иммунного ответа. Установлено, что IFN- $\gamma$  участвует в регуляции процессов пролиферации В-лимфоцитов и оказывает влияние на синтез различных классов специфических антител [4, 24].

Исходя из вышесказанного, интерфероны обеспечивают системную иммуномодуляцию, тем самым повышая защитный потенциал организма [25]. Мощный иммуномодулирующий потенциал интерферонов позволяет использовать их не только при вирусных и онкологических заболеваниях, но и для терапии целого ряда соматических патологий. Проведено множество клинических испытаний по изучению роли иммуномодулирующих препаратов, в том числе и интерферонов, в лечении эндометриоза. Однако точный механизм, приводящий к регрессии эндометриоидных гетеротопий, а также возможные клинические эффекты при применении иммуномодулирующей терапии остаются не совсем ясными.

Цель настоящего обзора заключалась в анализе данных литературы, выяснении роли различных классов интерферонов в патогенезе и лечении НГЭ, а также их возможного влияния на фертильность.

### **Роль интерферонов в патогенезе генитального эндометриоза**

Установлено, что нарушения функционирования клеток иммунной системы, участвующих в адгезии, инвазии, ангиогенезе, пролиферации и апоптозе, играют важную роль в формировании эндометриоидных гетеротопий [1]. Именно поэтому такие свойства интерферонов, как активация цитотоксических клеток, подавление неоангиогенеза и индукция апоптоза, и обуславливают эффективность их применения при НГЭ [4].

Изучение антипролиферативных компонентов иммунной системы у больных НГЭ показало, что лечение индуктором IFN акридонового ряда (циклоферон — индуктор IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ ) и его повторный курс через две недели приводят к повышению цитотоксической активности NK-клеток и возрастанию способности лейкоцитов периферической крови к продукции IFN- $\alpha/\beta$  и IFN- $\gamma$ . Коэффициент стимуляции, отражающий прирост способности лимфоидных клеток к продукции интерферонов при применении данной схемы терапии, был наибольшим при НГЭ I и II степеней распространенности для IFN- $\alpha/\beta$  и при III и IV степенях заболевания для IFN- $\gamma$  [26].

Эффективность крысиного IFN- $\alpha$  при его внутривнутрибрюшинном введении крысам линии Wistar с экспериментально моделированным эндометриозом была продемонстрирована при изучении влияния препарата на размеры эндометриоидных имплантов. При местном применении IFN- $\alpha$  регресс эндометриоидных гетеротопий наблюдался в 50 % случаев. В случае сохранения эндометриоидного очага на фоне применения IFN- $\alpha$  было отмечено снижение пролиферативной активности его клеток. Во всех гетеротопиях у крыс, получавших IFN- $\alpha$ , наблюдалось снижение степени васкуляризации и увеличение лейкоцитарной инфильтрации за счет лимфоцитов при одновременном снижении в составе лейкоцитарных инфильтратов количества макрофагов [27].

Сходные данные были получены в слепом плацебо-контролируемом экспериментальном исследовании, в котором показано влияние рекомбинантного человеческого IFN- $\alpha 2\beta$ , вводимого подкожно крысам линии Wistar, на размеры эндометриоидных имплантов. В группе, получавшей лечение интерфероном, объем имплантов после лечения значительно уменьшился по сравнению с объемом очагов до лечения, в группе контроля изменений выявлено не было. Также в группе крыс, получавших интерферон, по сравнению с группой, получавшей физиологический раствор, уменьшились стромальный и железистый компоненты эндометриоидных имплантов, которые являются гистологическими индикаторами уменьшения размеров гетеротопий [28].

В предшествующих исследованиях было установлено прямое ингибирующее дозозависимое влияние IFN- $\alpha 2\beta$  на пролиферацию культуры клеток, полученных из эндометриом яичников. Обнаруженное подавление ро-

ста клеток является следствием ингибирования синтеза ДНК клетками. В исследовании выявлено заметное уменьшение поглощения культурой клеток, полученных из эндометриом 3Н-тимидина в пробирке, при применении IFN- $\alpha 2\beta$  в различных концентрациях [29].

В другом исследовании проводили оценку влияния рекомбинантного IFN- $\alpha 2\beta$  на эндометрий человека. В ходе работы изучали экспрессию гена *irg1*, который регулируется IFN- $\alpha 2\beta$ , в матке крыс в предимплантационный момент. Этот ген гомологичен гену человека *P27*, индуцируемому данным интерфероном в эндометрии. Было обнаружено, что экспрессия мРНК *irg1* в матке крыс увеличилась примерно в 20 раз в ответ на введение IFN- $\alpha 2\beta$ . У беременных крыс экспрессия *irg1* была высокой на 1-й день, но снижалась на 2-й и 3-й дни эксперимента. Уровень мРНК *irg1* снова резко повышался на 4-й день, непосредственно предшествующий имплантации. Таким образом, исследователи предполагают, что ген *irg1* крыс и гомологичный ему ген человека *P27*, возможно, имеют прямое значение для имплантации [30]. Тот факт, что интерфероны I типа играют важную роль в эндометрии человека для восприимчивости к имплантации, подтвержден и в работе по изучению IFNt (выделенный у жвачных млекопитающих животных), который относится к интерферонам I типа. Он является основным продуктом, выделяемым бычьим эмбрионом в период, когда начинается формирование плаценты. Его основная функция заключается в предотвращении циклической работы яичников и, следовательно, в обеспечении пролонгирования беременности [31]. Что же касается IFN- $\gamma$ , то его повышенные уровни были обнаружены как в периферической крови, так и в образцах эндометрия, полученных от женщин с привычным невынашиванием беременности [32, 33]. Представленные данные указывают на прямое влияние интерферонов I типа на процесс имплантации, что может служить одним из ключевых факторов в наступлении беременности после комбинированной терапии эндометриоза. Интерферон- $\gamma$ , возможно, является одним из факторов ранних перинатальных потерь. Хотя точные механизмы воздействия интерферонов на восприимчивость эндометрия и пролонгирование беременности требуют дальнейшего изучения.

Различные исследователи показали, что у пациенток, страдающих эндометриозом, содержание IFN- $\gamma$  значительно выше в перитоне-

альной жидкости по сравнению с женщинами без данного заболевания [34–36]. В одной из работ установлена корреляция между уровнем IFN- $\gamma$  и стадией распространенности эндометриоза [37]. Ученые также продемонстрировали, что дисфункция Th1 иммунного ответа приводит к повышению содержания IFN- $\gamma$  в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом, что коррелирует с глубиной инфильтрации эндометриоидных гетеротопий [34]. Установлено, что эктопические мононуклеарные клетки пациенток с аденомиозом секретируют более высокие уровни IFN- $\gamma$ , чем эти же клетки нормального эндометрия [38]. Исходя из вышесказанного, определение IFN- $\gamma$ , который экспрессируется активированными T-клетками и мононуклеарными клетками в периферической крови, может служить биомаркером для ранней диагностики эндометриоза.

Были проведены исследования влияния IFN- $\gamma$  на ингибирование роста и апоптоз культивированных клеток стромы эндометриоидных кист яичников, стромальных клеток эутопического эндометрия от пациенток с эндометриозом и стромальных клеток эутопического эндометрия от пациенток без него. В исследовании в обеих группах при использовании IFN- $\gamma$  наблюдался высокий апоптотический индекс вместе с низкой пролиферативной способностью стромальных клеток эутопического эндометрия. В противоположность этому использование IFN- $\gamma$  не продемонстрировало видимого эффекта на ингибирование роста клеток стромы эндометриоидных кист яичников и их апоптоз. Стоит отметить, что рецептор к IFN- $\gamma$  был обнаружен на всех трех типах клеток. Данный эксперимент позволил сделать вывод, что усиленная экспрессия антиапоптотических молекул в эктопических эндометриальных клетках может внести свой вклад в развитие эндометриоза, придавая устойчивость к цитокин-индуцированному апоптозу и увеличивая вероятность того, что эти клетки будут выживать и имплантироваться вне матки [39].

Исследователями были выявлены физиологические эффекты IFN- $\gamma$  на секрецию фактора роста эндотелия сосудов стромальными клетками эндометрия пациенток без эндометриоза. Установлено, что IFN- $\gamma$  ингибирует экспрессию мРНК VEGF-клетками в зависимости от дозы и времени и, как следствие, способствует подавлению пролиферации клеток [40]. Доказано, что экспрессия VEGF увеличивается в эутопи-

ческом и эктопическом эндометрии у больных с эндометриозом по сравнению с женщинами в группе контроля [41, 42], а в перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом содержится большое количество фактора роста эндотелия сосудов [43]. Поэтому, возможно, IFN- $\gamma$ , ингибируя продукцию VEGF и в эндометриоидных гетеротопиях, может приводить к уменьшению их числа и играть важную роль в патогенетическом лечении эндометриоза. Ранее также установлен дозозависимый ингибирующий эффект рекомбинантного интерферона IFN- $\beta$  на секрецию VEGF стромальными клетками эндометриоидных кист (ECSC) и стромальными клетками эутопического эндометрия (ESC). Данных о том, что и IFN- $\alpha$  ингибирует секрецию фактора роста эндотелия сосудов клетками ECS в этом же исследовании получено не было. Поэтому IFN- $\beta$  можно рассматривать в качестве потенциального антиэндометриоидного агента [44].

В другом исследовании была проведена оценка экспрессии межклеточной молекулы адгезии 1 (ICAM-1) в различных культурах клеток, полученных от пациенток с эндометриозом, и изучено влияние IFN- $\gamma$  на ее экспрессию. ICAM-1 — одна из основных молекул адгезии, присутствующих в эндометрии, а ее повышенный уровень в плазме женщин, у которых верифицирован эндометриоз, связан с дефектами функций NK-клеток [45]. В исследование были включены женщины с различными стадиями эндометриоза. Образцы клеток были получены из эутопического эндометрия, визуально неизменной брюшины, эндометриом яичников и эндометриоидных гетеротопий этих женщин. Анализировали экспрессию как мРНК ICAM-1, так и экспрессию самого растворимого белка ICAM-1. Было установлено, что клетки неизменной брюшины и эндометриом яичников пациенток с эндометриозом экспрессируют высокие уровни мРНК ICAM-1. Кроме того, клетки неизменной брюшины выделяют большое количество растворимого белка ICAM-1 без воздействия IFN- $\gamma$ . При стимуляции IFN- $\gamma$  экспрессия ICAM-1 возрастает в культурах клеток эутопического эндометрия, эндометриом яичников и эндометриоидных гетеротопий. Таким образом, экспрессия ICAM-1 клетками неизменной брюшины у пациенток с эндометриозом играет определенную роль в ранней имплантации гетеротопий при эндометриозе, а стимуляция IFN- $\gamma$ , циркулирующим в перитонеальной жидкости, способствует повышенной экспрес-

сии ICAM-1 при эндометриозе и дальнейшему развитию и поддержанию эндометриоидных изменений [46].

При исследовании уровней сигнального белка и активатора транскрипции из семейства белков STAT (STAT3) у пациенток с эндометриозом и без данного заболевания было обнаружено, что IFN- $\gamma$  способствует поддержанию воспалительных изменений. STAT3 играет важную роль в качестве преобразователя сигнала и регулятора экспрессии гена, который имеет решающее значение для нормальных клеточных процессов, включая развитие клеток, их дифференцировку, пролиферацию, выживание, ангиогенез и иммунную функцию [47]. Тем не менее чрезмерная активация STAT3 приводит к инициации ряда опухолевых процессов, включая поддержание стволовых клеток, нарушение дифференцировки, стимуляции роста и ангиогенеза, а также регуляции иммунного ответа и опухолевого микроокружения [48]. Было показано, что уровень STAT3 значительно выше в эутопическом эндометрии у женщин с эндометриозом по сравнению с женщинами без него и аномальная активация STAT3 вносит свой вклад в патогенез НГЭ [49]. В нормальных клетках работу STAT3 регулирует ряд ферментов, одним из которых является белок ингибитора активации STAT3 (PIAS3). Авторы показали, что IFN- $\gamma$  угнетает экспрессию PIAS3 и активирует фосфорилирование STAT3 при эндометриозе, что приводит к воспалительным изменениям, которые, в свою очередь, могут повлиять на фертильность или быть причиной боли [50].

Исходя из вышеизложенного, интерфероны I типа демонстрируют свое ингибирующее действие на рост эндометриоидных имплантов, клеточную пролиферацию и развитие воспаления посредством различных механизмов, что дает возможность рассматривать их в качестве перспективных препаратов в комбинированном лечении НГЭ. Интерфероны II типа принимают непосредственное участие в развитии воспалительной реакции при НГЭ, и их необходимо рассматривать в качестве диагностического маркера степени распространенности данного заболевания.

### Препараты интерферонов и их клиническое применение

Существующие лекарственные препараты IFNs делятся по типу активного компонента на  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , а по способу создания и времени приме-

нения — на природные человеческие лейкоцитарные интерфероны (первое поколение) и рекомбинантные (второе поколение), полученные с помощью методов генной инженерии [11]. Первые препараты IFN были получены из лейкоцитов донорской крови, а их положительное клиническое применение указывало на необходимость широкомасштабного производства этих препаратов. В середине 1970-х гг. в целях укрупнения масштабов производства были разработаны способы получения рекомбинантного IFN генно-инженерным путем. Этот интерферон синтезируют бактерии, в геном которых встроены гены IFN человека. Это не только значительно удешевляет производство IFN, но и исключает вероятность передачи какой-либо инфекции от донора [51]. Рекомбинантные препараты не содержат посторонних примесей и поэтому имеют меньше побочных эффектов. Их лечебный потенциал выше, чем у аналогичных природных препаратов. В настоящее время в процессе иммунокоррекции используют как рекомбинантные интерфероны, так и их индукторы, то есть препараты, стимулирующие выработку эндогенного IFN. Однако в случаях непосредственного инфицирования клеток иммунной системы, при глубоком угнетении их функциональной активности применение индукторов ведет к дополнительной стимуляции пораженных клеток и не позволяет добиться достаточного иммуностимулирующего и корригирующего эффекта [52]. Введение же экзогенного IFN в качестве интерферозаместительной терапии позволяет мобилизовать противовирусную защиту быстрее, чем в процессе выработки собственного IFN, сократить длительность течения и снизить интенсивность воспаления [25].

Перечень заболеваний, в лечении которых применяют интерфероны, очень широк. Они используются не только при вирусных и онкологических заболеваниях, но и для терапии целого ряда соматических патологий [17]. В отечественной и зарубежной литературе последних лет также встречаются указания на несомненный интерес и попытки применения интерферонов для лечения НГЭ. Однако клинических данных по использованию интерферонов при эндометриозе накоплено недостаточно.

Следует отметить, что назначение и проведение иммуномодулирующей терапии необходимо осуществлять под строгим контролем за состоянием параметров иммунной системы, а именно при помощи оценки интерфероново-

го статуса [53]. Интерфероновый статус — это характеристика функционального состояния системы интерферонов, получаемая на основе анализа результатов определения некоторых параметров: 1) содержание различных типов интерферонов в сыворотке крови; 2) способность лейкоцитов крови к продукции различных их типов [54]. У пациенток с НГЭ есть определенные особенности интерферонового статуса. Было установлено повышение уровня общего сывороточного интерферона у всех больных с эндометриозом без корреляции со степенью заболевания, на фоне которого происходит снижение способности лейкоцитов к продукции как  $\alpha/\beta$ -, так и  $\gamma$ -интерферонов, зависящее от стадии эндометриоза [53]. Также было отмечено, что у пациенток с I–III стадиями НГЭ способность к продукции этих интерферонов была снижена, однако более выражена у женщин с I и II степенями заболевания. Полагают, что это связано с включением «резервных механизмов» и вовлечением новых популяций клеток, продуцирующих интерферон. Но уже при IV степени НГЭ отмечается «срыв адаптации» с фактическим истощением способности лейкоцитов периферической крови к продукции интерферонов. Полученные данные свидетельствуют о существенных изменениях иммунологических показателей при НГЭ [53]. Таким образом, назначение индукторов интерферона целесообразно при сохраненной способности лейкоцитов периферической крови к продукции IFN- $\alpha/\beta$ , в то же время заместительная терапия генно-инженерными интерферонами актуальна у пациенток с выраженной депрессией синтеза интерферонов [4]. Иммуномодулирующая терапия при помощи индукторов IFN (циклоферона) на фоне назначения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), в сравнении с монотерапией агонистами ГнРГ, была более эффективна и характеризовалась более высокой частотой наступления беременности и отсутствием рецидивов заболевания [27].

Помимо индукторов интерферонов в литературе описаны клинические эффекты при использовании IFN- $\alpha$  в лечении НГЭ. Как интраперитонеальное, так и подкожное введение IFN- $\alpha 2\beta$  сопровождалось уменьшением размеров эндометриоидных имплантов. Исследователи сделали выводы о том, что IFN- $\alpha 2\beta$ , который вводили интраперитонеально или подкожно в коротком режиме, значительно уменьшает размеры эндометриоидных имплан-

тов, которые были трансплантированы в перитонеальную полость крыс Wistar, причем эффект действия препарата был достаточно длительным [55]. Исследователи продолжили изучение влияния подкожно вводимого IFN- $\alpha 2\beta$  на экспериментальный эндометриоз у крыс, сравнивая эффективность короткого и длинного курсов применения препарата, и пришли к выводу, что длительный прием IFN- $\alpha 2\beta$  (15 подкожных инъекций) имеет большую эффективность, чем кратковременный курс приема препарата (3 подкожные инъекции) [56].

При интраперитонеальном введении IFN- $\alpha 2\beta$  женщинам с эндометриозом был зарегистрирован положительный эффект на клиническое течение заболевания. В исследовании были включены пациентки с НГЭ II, III и IV степенями распространенности заболевания, страдающие бесплодием. Повторная лапароскопия была выполнена этим пациенткам через 3 месяца для оценки эффекта от лечения. Было отмечено, что в течение 3 месяцев наблюдения все симптомы (диспареуния, дисменорея, дисхезия) и признаки заболевания, включая уровень СА-125, значительно регрессировали, что соответствовало уменьшению размера диаметра гетеротопий и распространенности заболевания. Так, II стадия заболевания у пациенток перешла в I, III стадия — во II и IV стадия — в III. Кроме того, общий процент наступления беременностей у пациенток при всех стадиях заболевания после лечения составил 33,3 % [57]. Использование IFN- $\alpha$  в сочетании с дюфастоном при лечении эндометриоз-ассоциированного бесплодия позволило повысить эффективность терапии, что сопровождалось повышением частоты наступления беременности на 23,3 % [58].

В одном из исследований оценивали влияние интраперитонеально введенного IFN- $\alpha 2\beta$  на возникновение рецидивов у бесплодных женщин с умеренной или тяжелой формой эндометриоза. После хирургического вмешательства, в ходе которого был установлен диагноз эндометриоза, все пациентки были случайным образом определены в одну из двух групп с двумя разными видами лечения. В первой группе пациентки получали терапию агонистами ГнРГ или индометацином, а также интраперитонеально им вводили IFN- $\alpha 2\beta$ . Вторую группу составили пациентки, которым в ходе операции внутривнутрибрюшинно вводили солевой раствор с добавлением к лечению либо агонистов ГнРГ, либо индометацина. Авторы пришли к выво-

ду, что интраперитонеальный способ введения IFN- $\alpha 2\beta$  нецелесообразен вследствие большого числа поздних рецидивов заболевания, выявленных в ходе повторной лапароскопической операции, которую выполняли в связи с повторным появлением жалоб у пациенток [59].

Несмотря на вышеприведенные сведения о том, что IFN- $\beta$  подавляет секрецию VEGF стромальными клетками эндометриоидных кист эффективнее, чем IFN- $\alpha$  [43], данные по применению этой группы интерферонов *in vivo* в лечении эндометриоза не представлены.

Интерферон- $\gamma$  широко применяется в комплексной терапии онкологических заболеваний, хронического гепатита В и С, ВИЧ, генитальной герпесвирусной инфекции, урогенитального хламидиоза и гриппа [60]. Однако данные о применении его *in vivo* в комбинированной терапии НГЭ в литературе отсутствуют. Вероятнее всего, это связано с описанным выше действием IFN- $\gamma$  на развитие и прогрессирование эндометриоза *in vitro*, что не исключает необходимости проведения новых исследований для изучения возможной клинической эффективности препарата в комплексной терапии эндометриоза.

## Заключение

Эндометриоз в настоящее время считается болезнью нарушения функций как эндокринной, так и иммунной системы, что обуславливает сложность этого заболевания. Интерфероны представляют собой цитокины, участвующие в клеточном взаимодействии и иммунных реакциях и, исходя из представленного обзора литературы, наряду с другими цитокинами принимают непосредственное участие в патогенезе эндометриоза. В большинстве работ продемонстрирована эффективность применения IFN I типа при эндометриозе [27–29], однако описано и их отрицательное влияние в виде возникновения рецидивов и возобновления болевого синдрома при комбинированной терапии [57]. Имеются данные об участии IFN I типа в повышении восприимчивости эндометрия к имплантации, но механизмы, при помощи которых они выполняют свои функции, до сих пор не изучены. Данные об участии IFN II типа в развитии и прогрессировании эндометриоза также противоречивы. Однако в большинстве работ показаны высокое содержание этого цитокина в периферической жидкости больных эндометриозом и корреляция между его уровнем и степенью распространенности

заболевания [34–37]. Описано, что за счет различных патогенетических механизмов IFN способствует дальнейшему развитию и поддержанию эндометриозных изменений [39, 46, 50]. Таким образом, интерфероны I типа являются перспективными агентами для понимания патогенеза эндометриоза, а также могут рассматриваться в качестве таргетной терапии заболевания, но механизмы, при помощи которых они выполняют свои функции, требуют дальнейшего изучения. Также необходимо проведение исследований по изучению клинической эффективности препаратов интерферона I типа в лечении НГЭ *in vivo*. Более того, данные об участии IFN I типа в процессах имплантации, а также о повышении частоты наступления беременностей при их использовании дают возможность считать эти препараты перспективными в лечении эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Что же касается IFN- $\gamma$ , то представляется актуальным использование препаратов на основе антител к данному цитокину в качестве патогенетически обоснованной терапии.

## Литература

- Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *The Lancet*. 2004;364(9447):1789-1799. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)17403-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)17403-5).
- Simoens S, Hummelshoj L, D'Hooghe T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. *Hum Reprod Update*. 2007;13(4):395-404. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmm010>.
- Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2001;75(1):1-10. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)01630-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)01630-7).
- Ярмолинская М.И., Сельков С.А. Иммунокорректирующая терапия наружного генитального эндометриоза: методическое пособие для врачей. — СПб., 2007. [Yarmolinskaya MI, Sel'kov SA. Immunokorrigiruyushchaya terapiya naruzhnogo genital'nogo endometrioza: metodicheskoe posobie dlya vrachey. Saint Petersburg; 2007. (In Russ.)]
- Осипова Л.С. Особенности клинического применения препаратов интерферона // Мистецтво лікування. — 2011. — Т. 78. — № 2. — С. 70–73. [Osipova LS. Osobennosti klinicheskogo primeneniya preparatov interferona. *Mistetstvo likuvannya*. 2011;78(2):70-3. (In Russ.)]
- Ершов Ф.И., Григорян С.С., Готовцева Е.П. Система интерферона в норме и при патологии. — М.: Медицина, 1996. [Ershov FI, Grigoryan SS, Gotovtseva EP. Sistema interferona v norme i pri patologii. Moscow: Meditsina; 1996. (In Russ.)]
- Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1957;147(927):258-267. <https://doi.org/10.1098/rspb.1957.0048>.
- Козлов В.К. Цитокиноterapia: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность: руководство для врачей. — СПб.: Альтер Эго, 2010. [Kozlov VK. Tsitokinoterapiya: patogeniticheskaya napravlennost' pri infektsionnykh zabolevaniyakh i klinicheskaya effektivnost': rukovodstvo dlya vrachey. Saint Petersburg: Al'ter Ego; 2010. (In Russ.)]
- Кузнецов В.П. Интерфероны в каскаде цитокинов: исторический и современный аспекты // Антибиотики и химиотерапия. — 1998. — Т. 43. — № 5. — С. 28–39. [Kuznetsov VP. Interferons in cascade of cytokines: historic and modern aspects. *Antibiotics and chemotherapy*. 1998;43(5):28-39. (In Russ.)]
- Brassard DL, Grace MJ, Bordens RW. Interferon-alpha as an immunotherapeutic protein. *J Leukoc Biol*. 2002;71(4):565-581. <https://doi.org/10.1189/jlb.71.4.565>.
- Интерфероногены: перспективы клинического применения: руководство для врачей / Под ред. М.Г. Романцова. — М., 1998. [Interferonogeny: perspektivy klinicheskogo primeneniya: rukovodstvo dlya vrachey. Ed. by M.G. Romantsov. Moscow; 1998. (In Russ.)]
- Малиновская В.В. Новый отечественный комплексный препарат Виферон и его применение в педиатрии и перинатологии при инфекционной патологии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1999. — Т. 44. — № 3. — С. 36–43. [Malinovskaya VV. Novyy otechestvennyy kompleksnyy preparat Viferon i ego primeneniye v pediatrii i perinatologii pri infektsionnoy patologii. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 1999;44(3):36-43. (In Russ.)]
- Киселев О.И., Ткаченко Б.И., Ершов Ф.И. Индукция интерферонов: новые подходы к созданию функциональных индукторов // Медицинский академический журнал. — 2005. — Т. 5. — № 2. — С. 76–95. [Kiselev OI, Tkachenko BI, Ershov FI. Induktsiya interferonov: novye podkhody k sozdaniyu funktsional'nykh induktorov. *Med Akad Z*. 2005;5(2):76-95. (In Russ.)]
- Ершов Ф.И. Открытие биологического феномена и его последующее научное познание // Вопросы вирусологии. — 2012. — Т. 57. — № 4. — С. 4–8. [Ershov FI. Discovery and Scientific Investigation of a Biological Phenomenon. *Vopr Virusol*. 2012;57(4):4-8. (In Russ.)]
- Sen GC, Sarkar SN. The interferon-stimulated genes: targets of direct signaling by interferons, double-stranded RNA, and viruses. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2007;316:233-250. doi: 10.1007/978-3-540-71329-6\_12.
- Randall RE, Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J Gen Virol*. 2008;89(Pt 1):1-47. <https://doi.org/10.1099/vir.0.83391-0>.
- Жилинская И.Н., Стамкулова А.А., Фрейдлин И.С., и др. Вопросы общей вирусологии: учебное пособие. — СПб., 2007. [Zhilinskaya IN, Stamkulova AA, Freydlin IS, et al. Voprosy obshchey virusologii: uchebnoe posobie. Saint Petersburg; 2007. (In Russ.)]

18. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н., Мезенцева М.В. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3. — № 1. — С. 1–6. [Yershov FI, Narovlyansky AN, Mezentseva MV. Early cytokine responses in viral infections. *Cytokines & Inflammation*. 2004;3(1):1-6. (In Russ.)]
19. Durbin JE, Fernandez-Sesma A, Lee CK, et al. Type I IFN Modulates Innate and Specific Antiviral Immunity. *J Immunol*. 2000;164(8):4220-4228. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.8.4220>.
20. Gonzalez-Navajas JM, Lee J, David M, Raz E. Immunomodulatory functions of type I interferons. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(2):125-135. <https://doi.org/10.1038/nri3133>.
21. Жильчук В.Е., Лисняк И.И., Воронцова А.Л., и др. Ингибирующее влияние интерферона-альфа на уровень эндотелия сосудов в сыворотке крови больных раком молочной железы при комплексном лечении // Онкология. — 2008. — Т. 12. — № 3. — С. 321–326. [Zhil'chuk VE, Lisnyak II, Vorontsova AL, et al. Inhibiting influence of interferon alpha on the level of vascular endothelial growth factor in blood serum of breast cancer patients undergoing combined therapy. *Oncology*. 2008;12(3):321-326. (In Russ.)]
22. Shao X, Liu C. Influence of IFN-alpha and IFN-gamma on lymphangiogenesis. *J Interferon Cytokine Res*. 2006;26(8):568-574. <https://doi.org/10.1089/jir.2006.26.568>.
23. Wu WZ, Sun HC, Shen YF, et al. Interferon alpha 2a down-regulates VEGF expression through PI3 kinase and MAP kinase signaling pathways. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2005;131(3):169-178. <https://doi.org/10.1007/s00432-004-0615-2>.
24. Аспель Ю.В., Исаков В.А. Иммунный ответ при вирусных инфекциях: Руководство для врачей. — СПб.: Полисан, 1998. [Aspel' YV, Isakov VA. Immunnyy otvet pri virusnykh infektsiyakh: Rukovodstvo dlya vrachey. Saint Petersburg: Polisan; 1998. (In Russ.)]
25. Борзанова М.В., Алпенидзе Д.Н., Горелышева Н.Е. Обзор эффективности препаратов интерферона альфа-2b при интраназальном применении // Русский медицинский журнал. — 2012. — Т. 20. — № 24. — С. 1208–1210. [Borzanova MV, Alpenidze DN, Gorelysheva NE. Obzor effektivnosti preparatov interferona al'fa-2b pri intranazal'nom primenenii. *RMZh*. 2012;20(24):1208-1210. (In Russ.)]
26. Ярмолинская М.И., Сельков С.А. Патогенетическое обоснование иммунологической терапии наружного генитального эндометриоза // Акушерство и гинекология. — 2010. — № 5. — С. 79–83. [Yarmolinskaya MI, Sel'kov SA. Pathogenetic rationale for immunomodulatory therapy of external genital endometriosis. *Akush Ginekol (Mosk)*. 2010;(5):79-83. (In Russ.)]
27. Павлов Р.В., Сельков С.А. Эффективность внутрибрюшинного применения интерферона в терапии экспериментального эндометриоза у крыс // Медицинская иммунология. — 2006. — Т. 8. — № 5–6. — С. 721–726. [Pavlov RV, Selkov SA. Efficacy of intraperitoneal interferon- $\alpha$  administration for treatment of endometriosis in rats. *Meditsinskaya immunologiya*. 2006;8(5-6):721-726. (In Russ.)]
28. Altintas D, Kokcu A, Tosun M, et al. Efficacy of recombinant human interferon alpha-2b on experimental endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;139(1):95-99. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.09.006>.
29. Badawy S. Effect of interferon  $\alpha$ -2b on endometrioma cells *in vitro*. *Obstet Gynecol*. 2001;98(3):417-420. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(01\)01395-3](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01395-3).
30. Li Q, Zhang M, Kumar S, et al. Identification and implantation stage-specific expression of an interferon-alpha-regulated gene in human and rat endometrium. *Endocrinology*. 2001;142(6):2390-2400. <https://doi.org/10.1210/endo.142.6.8101>.
31. Roberts RM. Interferon-tau, a Type 1 interferon involved in maternal recognition of pregnancy. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2007;18(5-6):403-408. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2007.06.010>.
32. Yin B, Zeng Y, Wu T, et al. Functional properties of peripheral CD8(+) T cells in patients with repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol*. 2017;78(2). <https://doi.org/10.1111/aji.12704>.
33. Comba C, Bastu E, Dural O, et al. Role of inflammatory mediators in patients with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2015;104(6):1467-1474.e1461. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.08.011>.
34. Podgaec S, Dias Junior JA, Chapron C, et al. Th1 and Th2 immune responses related to pelvic endometriosis. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(1):92-98. <https://doi.org/10.1590/s0104-42302010000100022>.
35. Klein NA, PÉrgola GM, Rao-Tekmal R, et al. Enhanced Expression of Resident Leukocyte Interferon  $\gamma$  mRNA in Endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 1993;30(2-3):74-81. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1993.tb00605.x>.
36. Othman Eel D, Hornung D, Salem HT, et al. Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;137(2):240-246. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.05.001>.
37. Helal I, Bhanothu V, Rozati R, et al. Prevalence and Polymorphism in Interferon- $\gamma$  Gene (CA) Repeats with Different Stages of Endometriosis. *Am J Med Biol Res*. 2013;1(1):1-5. <https://doi.org/10.12691/ajmbr-1-1-1>.
38. Sotnikova N, Antsiferova I, Malyskhina A. Cytokine Network of Eutopic and Ectopic Endometrium in Women with Adenomyosis. *Am J Reprod Immunol*. 2002;47(4):251-255. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0897.2002.01040.x>.
39. Nishida M, Nasu K, Ueda T, et al. Endometriotic cells are resistant to interferon-gamma-induced cell growth inhibition and apoptosis: a possible mechanism involved in the pathogenesis of endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2005;11(1):29-34. <https://doi.org/10.1093/molehr/gah133>.
40. Kawano Y, Matsui N, Kamihigashi S, et al. Effects of Interferon-Gamma on Secretion of Vascular Endothelial Growth Factor by Endometrial Stromal Cells. *Am J Reprod Immunol*

- nol.* 2000;43(1):47-52. <https://doi.org/10.1111/j.8755-8920.2000.430109.x>.
41. Bourlev V, Volkov N, Pavlovitch S, et al. The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions. *Reproduction.* 2006;132(3):501-509. <https://doi.org/10.1530/rep.1.01110>.
  42. Takehara M, Ueda M, Yamashita Y, et al. Vascular endothelial growth factor A and C gene expression in endometriosis. *Hum Pathol.* 2004;35(11):1369-1375. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2004.07.020>.
  43. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Smith SK. Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 1996;11(1):220-223. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a019023>.
  44. Fukuda J, Kawano Y, Nasu K, et al. Differential effects of interferon-alpha and -beta on the secretion of vascular endothelial growth factor by eutopic and ectopic endometrial stromal cells. *Fertil Steril.* 2004;82(3):749-751. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.03.029>.
  45. Viganó P, Pardi R, Magri B, et al. Expression of Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) on Cultured Human Endometrial Stromal Cells and Its Role in the Interaction with Natural Killers. *Am J Reprod Immunol.* 1994;32(3):139-145. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1994.tb01104.x>.
  46. Wu MH, Yang BC, Lee YC, et al. The differential expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and regulation by interferon-gamma during the pathogenesis of endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2004;51(5):373-380. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2004.00171.x>.
  47. Yu H, Kortylewski M, Pardoll D. Crosstalk between cancer and immune cells: role of STAT3 in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(1):41-51. <https://doi.org/10.1038/nri1995>.
  48. Fagard R, Metevlev V, Souissi I, Baran-Marszak F. STAT3 inhibitors for cancer therapy: Have all roads been explored? *JAKSTAT.* 2013;2(1):e22882. <https://doi.org/10.4161/jkst.22882>.
  49. Kim BG, Yoo JY, Kim TH, et al. Aberrant activation of signal transducer and activator of transcription-3 (STAT3) signaling in endometriosis. *Hum Reprod.* 2015;30(5):1069-1078. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev050>.
  50. Yoo JY, Jeong JW, Fazleabas AT, et al. Protein Inhibitor of Activated STAT3 (PIAS3) Is Down-Regulated in Eutopic Endometrium of Women with Endometriosis. *Biol Reprod.* 2016;95(1):11. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.115.137158>.
  51. Бекетова Г.В. Интерфероны в лечении острых респираторных инфекций у детей // Ліки України. — 2011. — № 3. — С. 106–109. [Beketova GV. Interferony v lechenii ostryykh respiratornykh infektsiy u detey. *Liky Ukrainy.* 2011;(3):106-109. (In Russ.)]
  52. Репин И.В., Хлынова С.А., Черняева Е.В. Роль иммунотропной терапии в лечении хронических урогенитальных инфекций у женщин. Опыт клинического применения препаратов интерферона // Эффективная фармакотерапия. — 2010. — Т. 4. — С. 32–40. [Repin IV, Khlynova SA, Chernyaeva EV. Rol' immunotropnoy terapii v lechenii khronicheskikh urogenital'nykh infektsiy u zhenshchin. *Opyt klinicheskogo primeneniya preparatov interferona. Effektivnaya farmakoterapiya.* 2010;(4):32-40. (In Russ.)]
  53. Киселев О.И., Мазуров В.И., Малиновская В.В. Определение интерферонов статуса как метод оценки иммунореактивности при различных формах патологии: пособие для врачей. — СПб., 2002. [Kiselev OI, Mazurov VI, Malinovskaya VV. Opredelenie interferonovogo statusa kak metod otsenki immunoreaktivnosti pri razlichnykh formakh patologii: posobie dlya vrachey. Saint Petersburg; 2002. (In Russ.)]
  54. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии: Дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2009. [Yarmolinskaya MI. Genital'nyy endometrioz: vliyaniye gormonal'nykh, immunologicheskikh i geneticheskikh faktorov na razvitie, osobennosti techeniya i vybor terapii. [dissertation] Saint Petersburg; 2009. (In Russ.)]
  55. Ingelmo J. Intraperitoneal and subcutaneous treatment of experimental endometriosis with recombinant human interferon- $\alpha$ -2b in a murine model. *Fertil Steril.* 1999;71(5):907-911. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(99\)00087-4](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00087-4).
  56. Ingelmo JM, Quereda F, Acien P. Effect of human interferon-alpha-2b on experimental endometriosis in rats: comparison between short and long series of treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;167(2):190-193. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.11.019>.
  57. Ali A. Laparoscopic intraperitoneal injection of human interferon- $\alpha$ 2b in the treatment of pelvic endometriosis: a new modality. *Obstet Gynecol.* 2000;95(6):S47-S48. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(00\)00684-0](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(00)00684-0).
  58. Шареев Т.А. Клиническое обоснование использования  $\alpha$ -интерферона в комплексном лечении эндометриоз-ассоциированного бесплодия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2004. [Shageev TA. Klinicheskoe obosnovanie ispol'zovaniya  $\alpha$ -interferona v kompleksnom lechenii endometrioz-assotsiirovannogo besplodiya. [dissertation] Irkutsk; 2004. (In Russ.)]
  59. Acien P, Quereda F, Campos A, et al. Use of intraperitoneal interferon  $\alpha$ -2b therapy after conservative surgery for endometriosis and postoperative medical treatment with depot gonadotropin-releasing hormone analog: a randomized clinical trial. *Fertil Steril.* 2002;78(4):705-711. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)03330-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)03330-7).
  60. Хрянин А.А., Решетников О.В. Интерферон-гамма: горизонты терапии // Антибиотики и химиотерапия. — 2016. — Т. 61. — № 3–4. — С. 35–40. [Khryanin AA, Reshetnikov OV. Interferon-gamma: treatment horizons. *Antibiotics and chemotherapy.* 2016;61(3-4):35-40. (In Russ.)]

**■ Информация об авторах** (*Information about the authors*)

*Елена Игоревна Дурнева* — аспирант отдела эндокринологии репродукции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** elenadurueva1303@gmail.com.

*Дмитрий Игоревич Соколов* — д-р биол. наук, заведующий лабораторией межклеточных взаимодействий. Отдел иммунологии и межклеточных взаимодействий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** falcojugger@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5749-2531>. SPIN-код: 3746-0000.

*Мария Игоревна Ярмолинская* — д-р мед. наук, профессор РАН, руководитель отдела эндокринологии репродукции, руководитель центра «Диагностика и лечение эндометриоза». ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; профессор кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>. SPIN-код: 3686-3605.

*Сергей Алексеевич Сельков* — д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** selkovsa@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1560-7529>. SPIN-код: 7665-0594.

*Elena I. Durneva* — MD, Post-Graduate Student. The Department of Endocrinology of Reproduction, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** elenadurueva1303@gmail.com.

*Dmitry I. Sokolov* — PhD, DSci (Biology), the Head of the Laboratory of Intercellular Interactions. The Department of Immunology and Intercellular Interactions, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** falcojugger@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5749-2531>. SPIN-code: 3746-0000.

*Maria I. Yarmolinskaya* — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor of the Russian Academy of Sciences, the Head of the Department of Endocrinology of Reproduction, the Head of the Diagnostics and Treatment of Endometriosis Center. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Professor. The Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>. SPIN-code: 3686-3605.

*Sergey A. Selkov* — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Honoured Scholar of the Russian Federation, the Head of the Department of Immunology and Intercellular Interactions. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** selkovsa@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1560-7529>. SPIN-code: 7665-0594.