



ЦИТОКИНЫ КАК МАРКЕРЫ ДЛЯ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

© М. И. Ярмолинская, Д. З. Цицкарава, С. А. Сельков

ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург

■ На сегодняшний день наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) является одним из самых распространенных гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста. Известно, что НГЭ относится к прогрессирующим заболеваниям, протекающим на фоне хронической эстроген-зависимой воспалительной реакции в области малого таза. Одним из ключевых звеньев в патогенезе эндометриоза являются нарушения в иммунной системе как на местном, так и на системном уровне. В последние годы отмечена тенденция к росту инфильтративных форм. В связи с выраженным спаечным процессом и наличием эндометриоидных инфильтратов, повышается риск осложнений при оперативном вмешательстве, которые могут привести к последующему длительному периоду реабилитации и дополнительным хирургическим пособиям. В связи с этим ведущую роль в диагностике приобретают маркеры для неинвазивной диагностики, анализ уровней которых может дать более полную картину о степени распространенности заболевания и своевременно решить вопрос о необходимости хирургического лечения (особенно повторного). Наиболее актуальным представляется изучение уровней про- и противовоспалительных цитокинов, активности натуральных киллеров, а также факторов адгезии и пролиферации. В статье рассматривается диагностическая ценность интерлейкинов: ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-33, ИЛ-22, факторов роста TGF, VEGF, хемокина MCP-1 и т. д. для неинвазивной диагностики заболевания. На основании представленных данных можно сделать вывод о необходимости комплексной оценки ряда цитокинов для более точного и своевременного определения диагноза и степени тяжести НГЭ.

■ **Ключевые слова:** наружный генитальный эндометриоз; глубокий инфильтративный эндометриоз; цитокины; интерлейкины; гормональная терапия; маркеры для неинвазивной диагностики.

CYTOKINS AS THE MARKERS FOR NON-INVASIVE DIAGNOSIS OF PELVIC ENDOMETRIOSIS

© M. I. Yarmolinskaya, D. Z. Tsitskarava, S. A. Selkov

D. O. Ott Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg, Russia

■ To date, pelvic endometriosis is one of the most widespread gynecological disorders in the women of reproductive age. It has been known that pelvic endometriosis is a progressive disease occurring on the background of chronic estrogen-dependent inflammatory response in the lesser pelvis. One of the key element of the pathogenesis of endometriosis is a disfunction of the immune system at both the local and systemic levels. In recent years an upward trend in the number of infiltrative forms has been noted. In relation to the pronounced adhesive process as well as presence of the endometrioid infiltration the risk of complications during surgery increases. Furthermore, aforementioned conditions can lead to subsequent longer period of rehabilitation and additional surgical interventions. Thereby, the markers for non-invasive diagnosis acquire the leading role in the diagnosis of pelvic endometriosis, analysis of the levels of which may yield a relatively complete picture of the extent of the lesions and address the issue of the need for surgical treatment (especially repeated) timely. The most pertinent is the assessment of the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines, the activity of natural killer cells as well as the factors of adhesion and proliferation. The article discusses the diagnostic value of interleukins IL6, IL2, IL33, IL22, transforming growth factor (TGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), chemokine MCP1 as well as others for the non-invasive diagnosis of the disease. On the basis of the data presented it may be concluded that the comprehensive assessment of the several cytokines is required for more accurate and timely diagnosis and determining the severity of pelvic endometriosis.

■ **Keywords:** pelvic endometriosis; deep infiltrative endometriosis; cytokines; interleukins; hormone therapy; the markers for non-invasive diagnosis.

Введение

По данным литературы, генитальный эндометриоз (НГЭ) встречается у 5–10% женщин репродуктивного возраста, однако есть

данные и о его распространенности и до 60% [1, 16].

Существуют различные теории развития эндометриоза, но в целом все они отражают наличие

системных и локальных механизмов регуляции пролиферации клеток и их функциональной активности на фоне хронической эстроген-зависимой воспалительной реакции.

Основными клиническими проявлениями эндометриоза являются: бесплодие, отмечающееся у 50% пациенток, болевой синдром — у 30–40% больных, а также самопроизвольное прерывание беременности (чаще в I триместре), частота которого колеблется в пределах от 10 до 50% [1, 32].

В настоящее время целесообразно разделять патогенез следующих форм эндометриоза: поверхностного, глубокого инфильтративного и эндометриом. Чрезвычайно актуальной является поиск доступных, высокоспецифических биомаркеров для неинвазивной диагностики заболевания, а также для выбора хирургической и/или медикаментозной тактики лечения при той или иной форме эндометриоза.

В последние годы стало увеличиваться количество больных эндометриозом с глубокими инфильтративными формами с вовлечением в патологический процесс ректовагинальной перегородки, влагалища, прямой кишки, мочеточников и мочевого пузыря, что может приводить к нарушению функции пораженных органов.

В структуре жалоб у больных с глубоким эндометриозом преобладают хронические тазовые боли, диспареуния, бесплодие, что приводит к социальной дезадаптации пациенток, снижению репродуктивной функции и ухудшению качества жизни в целом. Несомненно, такие пациентки требуют особого подхода, что обуславливает необходимость стандартизации методов диагностики, лечения и профилактики рецидивов заболевания.

Основным методом верификации диагноза эндометриоза является лапароскопическое оперативное пособие с подтверждением результатами гистологического исследования [7]. Однако в связи с возможными осложнениями, связанными с хирургическим вмешательством, необходимо четкое формулирование показаний для него. При отборе пациенток для оперативного лечения помимо клинических данных должны быть разработаны и лабораторные критерии для прогнозирования степени заболевания и выбора хирургической тактики и объема оперативного вмешательства, а также подбора индивидуализированных схем лечения, включающих патогенетически обоснованную иммуномодулирующую терапию [7]. В литературе практически не освещаются вопросы тактики ведения беременности после проведенного комбинированного лечения инфильтративного эндометриоза и выбора спосо-

ба родоразрешения. Все это ставит новые задачи, основной из которой является подробное изучение патогенеза эндометриоза для возможности таргетной терапии, направленной как на уменьшение клинических проявлений, так и на реализацию репродуктивной функции и профилактику рецидивов.

Различный возраст дебюта заболевания, разнообразие форм и осложнений при данной патологии свидетельствуют о значении генетической детерминации (развитие эндометриоза у родственников первой линии), дизэмбриональных нарушений (появление первых клинических проявлений у пациенток в ювенильном периоде), но одним из ведущих патогенетических факторов, на наш взгляд, являются изменения компонентов иммунной системы, причем как на системном уровне, проявляющиеся в виде снижения цитотоксической активности НК-клеток, снижения популяции Т-регуляторных лимфоцитов, так и на местном уровне в полости малого таза, выражающиеся в снижении активности макрофагов, высоком уровне провоспалительных цитокинов и различных факторов роста и неоангиогенеза [4, 7].

Роль цитокинов в патогенезе эндометриоза

В настоящее время перед исследователями и клиницистами стоит задача поиска цитокинов в качестве маркеров диагностики, которые отражают корреляцию между показателями в периферической крови (ПК) или перитонеальной жидкости (ПЖ) и морфологическими изменениями, а также свидетельствуют о возможном наличии эндометриоза, форме заболевания и степени распространенности процесса.

Развитие эндометриоза в присутствии постоянной эстроген-зависимой воспалительной реакции свидетельствует о важной роли дисбаланса противовоспалительных и провоспалительных цитокинов, которые поддерживают персистенцию патологического процесса [7].

Известно, что важную роль в патогенезе эндометриоза играет интерлейкин-6 (ИЛ-6), основными функциями которого являются активация В-лимфоцитов и усиление синтеза антител без избирательного действия на синтез отдельных иммуноглобулинов, а также активация пролиферации Т-лимфоцитов за счет индукции рецепторов ИЛ-2 и, как следствие, увеличение продукции ИЛ-2. Наряду с данными цитокинами стоит отметить и интерлейкин-4 (ИЛ-4), который продуцируется активированными Т-лимфоцитами (CD4+), тучными клетками и эозинофилами. Известно, что данный цитокин обладает проти-

вовоспалительным действием, подавляет активность макрофагов и является антагонистом процессов дифференцировки Т-хелперов первого порядка (CD4+) [3].

Ранее M. Umezawa et al. отметили повышенный уровень ИЛ-6 и ИЛ-10, а также увеличение хемокина, продуцируемого моноцитами-1 (MCP-1), и сниженные уровни ИЛ-2 и ИЛ-4 в ПЖ при эндометриозе. Эксперимент проводили на животных, однако исследователи пришли к выводу о возможности экстраполировать эти данные на прогрессирование (развитие) эндометриоза у человека [41].

Аналогичные результаты получили Eel-D. Othman et al., которые в своей работе обследовали две группы больных: с эндометриозом и без него, подвергшихся лапароскопическому вмешательству в связи с бесплодием. В первой группе также достоверно были повышены концентрации ИЛ-6, IFN γ и MCP-1 в сыворотке крови, в то время как ИЛ-2 не был обнаружен ни в одной из групп наблюдаемых больных. Таким образом, ИЛ-6, IFN γ и MCP-1 могут рассматриваться в качестве маркера для неинвазивной диагностики эндометриоза [31].

J. Skrzypczak et al. в 2005 году не установили достоверной корреляции между бесплодием у больных с эндометриозом и уровнем цитокинов. Однако в группе больных с эндометриозом был отмечен повышенный уровень ИЛ-6 и ФНО- α (фактор некроза опухолей — альфа) в перитонеальной жидкости [40].

В своем исследовании Punnonen et al. отметили достоверное повышение уровней ИЛ-6 и ИЛ-10 в ПЖ у пациенток с эндометриозом по сравнению с контрольной группой. В то же время уровень ИЛ-2 не был достоверно выше у пациенток с данным заболеванием по сравнению с контрольной группой [33].

В исследовании Д. И. Соколова и соавт. в перитонеальной жидкости больных с эндометриозом было обнаружено, что концентрации таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1 β , ИЛ-6 были повышены, а также отмечено увеличение уровня инсулиноподобного фактора роста — 1. Было показано, что под влиянием ПЖ пациенток с эндометриозом значительно увеличивается митотическая активность клеток эндотелия и отмечается ее высокий ангиогенный потенциал, что в свою очередь может способствовать имплантации и росту эндометриоидных гетеротопий [6].

В исследовании H. Hassa et al. было обследовано 60 женщин репродуктивного возраста с эндометриозом различной степени распространенности от I до IV по классификации аме-

риканского общества фертильности (R-ASRM), подтвержденном при лапароскопии и гистологически, 37 женщин составили группу контроля. Авторы изучали уровни ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и IFN- γ как в перитонеальной жидкости, так и в периферической крови. Корреляции между уровнем вышеуказанных цитокинов в сыворотке крови и ПЖ в данном исследовании обнаружено не было [18].

Рядом авторов были предприняты попытки найти корреляцию между цитокиновым составом перитонеальной жидкости и бесплодием у пациенток с эндометриозом. A. Mihalyi et al. в своей работе провели оценку ряда цитокинов в плазме крови для неинвазивной диагностики эндометриоза и прогнозирования его степени тяжести. В исследование были включены 294 женщины с бесплодием, из них 201 пациентка — с эндометриозом. Установлено, что у пациенток даже с минимальным эндометриозом в плазме крови отмечаются повышенные уровни ИЛ-6, ИЛ-8 и СА — 125 по сравнению с контролем, а при распространенном эндометриозе III и IV стадий по R-ASRM уровень данных цитокинов и онкомаркера значительно повышены. Таким образом, можно не только оценить наличие эндометриоза у пациенток с бесплодием при помощи анализа цитокинового профиля в периферической крови, но и спрогнозировать возможную степень распространенности заболевания и, как следствие, более обоснованно с точки зрения клинического ведения и хирургической тактики подойти к лечению конкретной пациентки [29].

Роль интерлейкина-6 в патогенезе эндометриоза представляется неоднозначной, так как I. Deuga et al. получили данные о влиянии ИЛ-6 на выработку эстрогенов и активность ароматазы на культуре человеческих опухолевых клеток. После синтеза клетками ИЛ-6 секреция эстрадиола была достоверно ингибирована, а кроме того, подавлялась активность ароматазы до 50% по сравнению с группой контроля [12].

В 2010 году Velasco et al. проанализировали взаимосвязь между уровнем цитокинов в перитонеальной жидкости, содержанием эндометриоидных кист и ароматазной активностью, которая, как известно, повышена в эндометриоидных гетеротопиях. Обследованы 84 женщины с эндометриозом и группа из 24 больных с доброкачественными опухолями яичников с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) и иммуногистохимического исследования (ИГХ) (проводилось с целью определения экспрессии ароматазы), и было показано, что уровень ИЛ-6 был выше в ПЖ у женщин с эндометриозом, и одно-

временно у этой группы пациенток отмечалась повышенная активность ароматазы в эндометриоидных гетеротопиях [43].

В 2014 году A.R. Koippallil Gopalakrishnan Nair et al. опубликовали работу, в которой ключевая роль в патогенезе эндометриоза отводится клеткам эндометрия, попавшим в брюшную полость путем рефлюкса во время менструальной реакции. Используя ИФА и молекулярно-биологические методы исследования, было обнаружено, что сами гетеротопии могут продуцировать цитокины, среди которых были отмечены ИЛ-6, ИЛ-10 а также васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF) [24].

Интересно отметить, что на более ранних этапах исследования цитокинового состава ПК у пациенток с эндометриозом, оценка содержания ИЛ-6 подвергалась различным интерпретациям [36]. В 2007 году S. Martínez et al. в статье «Уровень ИЛ-6 в периферической крови повышается у пациенток с минимальным и умеренным эндометриозом» было продемонстрировано на группе из 119 женщин, подвергшихся хирургическому лечению лапароскопическим доступом, что уровень ИЛ-6 в ПК выше у пациенток с поверхностными формами эндометриоза, в то время как уровень СА-125 был повышен в случаях тяжелого и глубокого эндометриоза [27]. В работе E. Kalu et al. был проанализирован ряд цитокинов как в ПК, так и в ПЖ у женщин, страдающих бесплодием без эндометриоза, а также у пациенток с эндометриозом и бесплодием. Определено, что в группе больных с эндометриозом уровни МСР-1, ИЛ-8 и ИЛ-6 были достоверно повышены именно в перитонеальной жидкости. Полученные данные могут свидетельствовать о важной роли активации макрофагов в перитонеальной полости в патогенезе эндометриоза [22].

В 2008 году была опубликована работа G.V. Gmyrek et al. в которой авторы, исследовав мононуклеарные клетки крови больных с эндометриозом, не обнаружили достоверных различий в синтезе цитокинов внутри этих клеток по сравнению с больными с миомой матки. Исследователи предположили, что высокий уровень ИЛ-6 в крови у больных с эндометриозом может быть следствием заболевания, а не его патогенетической причиной [16]. В.С. Jee с группой соавторов не обнаружили корреляции между уровнем ИЛ-6 и наличием и размерами эндометриоидных кист [21].

Интересной представляется работа D. Bertschiet al. (2013), в которой, используя молекулярно-гистологические методы исследования для обнаружения мРНК таких цитокинов, как ИЛ-6 и ФНО- α , в эндометриоидных гетеротопиях у пациенток

с различной локализацией эндометриоза (эндометриоидные кисты яичников, ректовагинальная перегородка и поверхностные эндометриоидные очаги на брюшине), исследователи показали, что наиболее высокие их концентрации были отмечены в очагах, которые располагались в области ректовагинальной перегородки. Известно, что позадиматочное пространство и ректовагинальная перегородка чаще всего являются местом развития глубокого инфильтративного эндометриоза [9].

D. Wickiewicz et al., в 2013 году при изучении состава перитонеальной жидкости у 36 больных с эндометриозом и 42 пациенток из группы контроля установили корреляцию между степенью распространенности заболевания и концентрацией цитокинов. Было отмечено достоверное повышение уровней ИЛ-6 и ИЛ-10 у пациенток с эндометриозом по сравнению с группой контроля, при этом наиболее высокие значения определялись у больных с III и IV стадиями по R-ASRM. Таким образом, возможно определение данных интерлейкинов в качестве маркеров эндометриоза, особенно на ранних стадиях заболевания для выработки дальнейшей тактики лечения [44].

В 2012 году также было проведено исследование, озаглавленное «Эндометриомы, а не глубокий инфильтративный эндометриоз ассоциированы с повышением уровней ИЛ-8 и ИЛ-6 в периферической крови», в котором авторы F. Carmona et al. распределили больных на 3 группы: первую группу составили 19 пациенток с эндометриоидными кистами, вторую — 14 больных с глубоким инфильтративным эндометриозом и 24 женщины без эндометриоза вошли в третью группу. Во всех трех группах в сыворотки крови были определены уровни ИЛ-6 и ИЛ-8, причем самые высокие значения данных цитокинов были отмечены в группе больных с эндометриоидными кистами. Таким образом, возможно определение данных цитокинов для выявления больных с эндометриоидными кистами [11].

A. Shinohara и соавт. провели экспериментальную работу на модели эндометриоза у мышей, в которой исследовали механизм активации синтеза ИЛ-6 в эндометриоидных гетеротопиях у здоровых мышей и животных, перенесших одностороннюю овариэктомию. В двух группах были пересажены клетки человеческого эндометрия и стромальные клетки. У животных развивался эндометриоз в области непосредственного переноса данных клеток. Уровень ИЛ-6 был выше в ПЖ у животных, перенесших овариэктомию. Также было отмечено, что повторяющаяся ре-

троградная менструация может стимулировать выработку эндометриоидными гетеротопиями ИЛ-6 [39].

Вопросам механизма возникновения тазовых болей посвящена статья, в которой El. Elgafor et al. обследовали 114 женщин по поводу бесплодия и/или синдрома тазовых болей. Первую группу составили 40 пациенток, у которых не было найдено гинекологической патологии, во вторую группу были включены 74 больные с различными стадиями эндометриоза I–IV стадий. В обеих группах проанализировали уровень ИЛ-6 в сыворотке крови и при помощи ИГХ изучили количество нервных волокон в эндометрии. Оказалось, что повышенные уровни данного цитокина и нервных волокон в эндометрии преобладают в группе больных с поверхностными формами эндометриоза I–II стадий. Таким образом, можно сделать вывод о необходимости определять совокупность нескольких маркеров для оценки возможного наличия эндометриоза у каждой конкретной пациентки [14].

A. Drosdzol-Cop et al. определяли диагностическое значение ИЛ-6 и ФНО- α в ПК и ПЖ у девочек-подростков с синдромом хронических тазовых болей после наступления менархе. Обследуемых (50) распределили на 2 группы: 33 больные с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) отнесены к первой группе и 17 пациенток без эндометриоза — к группе контроля. Содержание ИЛ-6 и ФНО- α в первой группе было достоверно повышено по сравнению с группой контроля. Также проводилось определение уровня гликоделина А в перитонеальной жидкости и периферической крови и было показано, что уровень гликоделина А был достоверно выше у больных с эндометриозом по сравнению с группой контроля. Таким образом, определение уровней ИЛ-6 и ФНО- α в сочетании с гликоделином А целесообразно применять в качестве биомаркеров неинвазивной диагностики эндометриоза у пациенток с синдромом тазовых болей [13].

На сегодняшний день для более точной диагностики заболевания отдается предпочтение определению нескольких биомаркеров [15]. В 2015 году опубликована работа V. Kosbek et al., представившая результаты обследования 58 женщин с эндометриоидными кистами яичников и 40 женщин из группы контроля, подвергшихся хирургической стерилизации. Определено, что уровень гликоделина А был значительно выше в сыворотке крови у больных с эндометриозом по сравнению с контрольной группой, в перитонеальной жидкости его содержание также было повышено наряду с увеличенной концентрацией ИЛ-6 и ИЛ-8 [23].

Одним из перспективных диагностических маркеров является интерлейкин-2. Известно, что ИЛ-2, являясь медиатором воспаления, продуцируется Т-клетками в ответ на антигенную и митотическую стимуляцию и способен реализовывать свои функции, а именно стимуляцию пролиферации Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток по нескольким сигнальным путям, среди которых основными являются Ras/MAPK (сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы), JAK/Stat и PI3K/Akt (сигнальный путь фосфоинозитид-3-киназы) [3].

В работах Р.В. Павлова и С.А. Селькова [4, 5], показали, что интраперитонеальное введение ИЛ-2 приводит к регрессии 60% эндометриоидных гетеротопий и снижению пролиферативной активности клеток, степени васкуляризации, а также уменьшению количества макрофагов в лейкоцитарном инфильтрате эндометриоидных очагов.

I. Velasco et al. показали, что после лечения рекомбинантным ИЛ-2, в периферической крови уровень НК-клеток снизился, а в перитонеальной жидкости повысился. Кроме того, отмечено увеличение в ПЖ и в эндометриоидных гетеротопиях количества макрофагов и дендритных клеток и, как следствие, уменьшение размеров эндометриоидных гетеротопий [42].

В своей следующей работе I. Velasco et al. сравнили на экспериментальной модели эндометриоза у крыс *in vivo* действие человеческого и крысиного рекомбинантного ИЛ-2. На основании слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования было показано уменьшение размеров эндометриоидных гетеротопий на 20,1% после применения человеческого и на 30,3% после введения крысиного ИЛ-2 соответственно. На основании полученных данных был сделан вывод о целесообразности применения данного препарата у больных с эндометриозом [34, 43].

Кроме того, нельзя не отметить работу P. Asián et al., в которой сочеталось лечение агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона и введение непосредственно в эндометриоидные кисты рекомбинантного ИЛ-2 под контролем ультразвука. Исследователи разделили пациенток на две группы, в первой из которых вводили препарат однократно в эндометриоидные кисты, а во второй с интервалом через 1 месяц больные получали две дозы ИЛ-2 непосредственно в кисты после аспирации содержимого в дозе 3 000 000 МЕ. После лечения было определено, что в первой группе у 50% пациенток кисты не обнаруживались, а во второй группе у 58,3% увеличился интервал между рецидивами заболевания. Но сле-

дует отметить, что оставшиеся 50% из первой группы и 25% пациенток во второй группе после проведенной терапии нуждались в проведении хирургического лечения [8].

В связи с ростом в структуре больных эндометриозом инфильтративных форм данного заболевания необходимым является изучение процессов развития фиброзной ткани в позадишеечном пространстве, ректовагинальной перегородке и крестцово-маточных связках. Вероятно, что сочетание роста соединительной ткани за счет привлечения фибробластов, сосудистых факторов роста на фоне хронической воспалительной реакции является определяющими для развития данной формы заболевания [30]. Поэтому изучение данных факторов в качестве маркеров для неинвазивной диагностики глубокого инфильтративного эндометриоза может быть достаточно перспективным.

В 2012 году P. Santulli et al. опубликовали данные об изучении уровня ИЛ-33 в плазме и ПЖ у больных с глубоким инфильтративным эндометриозом. При обследовании 500 женщин с эндометриозом была определена корреляция между клиническими проявлениями (тазовые боли), тяжестью и распространенностью ГИЭ и уровнем ИЛ-33. Данный цитокин был обнаружен у 21,3% больных в сыворотке крови и у 75% в перитонеальной жидкости. В сыворотке крови ИЛ-33 был выше у больных с ГИЭ по сравнению с больными с поверхностным эндометриозом и уровнем в контрольной группе больных без эндометриоза. Такая же зависимость отмечалась и в перитонеальной жидкости [37].

Известно, что ИЛ-33 — это цитокин, участвующий в синтезе соединительной ткани [3]. В 2014 году J. Mei et al. изучали роль ИЛ-33 в патогенезе эндометриоза. Исследуя уровень индоламин-2,3-диоксигеназы-1 (IDO1) в эндометриодных гетеротопиях, авторы пришли к выводу, что под влиянием повышенного уровня экспрессии IDO-1 в гетеротопиях индуцируется секреция ИЛ-33, что снижает фагоцитарную активность макрофагов. Кроме того, нужно иметь в виду, что увеличение IDO приводит к депривации триптофана, что в свою очередь снижает активность НК-клеток. Также авторы указывают на повышенный уровень ИЛ-33 в сыворотке крови и в перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом и особенно с глубокими инфильтративными формами. Отмечена важная роль ИЛ-33 в синтезе соединительной ткани в области эндометриодных инфильтратов [28]. Известно также, что ИЛ-33 стимулирует продукцию Т-хелперами 2-го порядка ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, участвует в развитии аллергических ре-

акций и избирательно стимулирует гуморальный иммунитет, усиливая синтез цитокинов, увеличивая содержание иммуноглобулинов в плазме крови, а также активирует синтез IFN-гамма [3].

В последнее время особое внимание в патогенезе эндометриоза уделяется также роли ИЛ-22, цитокину из семейства ИЛ-10, который принимает участие в воспалении, местном гомеостазе и иммунологическом надзоре. По данным литературы известно, что ИЛ-22 ингибирует продукцию ИЛ-4, увеличивает экспрессию интерферона-гамма (ИНФ- γ) и стимулирует продукцию клетками печени ряда острофазных белков [3].

Guo Yan et al. установили на основании иммуногистохимического метода исследования, что у пациенток с эндометриозом повышен уровень ИЛ-22 как в эндометрии, так и в эндометриодных гетеротопиях. Также был отмечен повышенный уровень рецепторов к ИЛ-22 (IL-22R1 и IL-10R2). Однако в сыворотке крови у больных с эндометриодными кистами уровень ИЛ-22 был снижен [17].

ИЛ-22 запускает синтез медиаторов воспаления, таких как хемотоксические цитокины (хемокины) CXCL1, CXCL5, CXCL9, CCL2. Многие исследования указывают на то, что хемокины, продуцирующиеся в эндометриодных гетеротопиях, запускают каскад реакций, которые, в свою очередь, приводят к привлечению лейкоцитов в брюшную полость. Например, CCL2, являющийся MCP-1, специфический хемоаттрактант и активатор для моноцитов и макрофагов [3].

В то же время P. Santulli et al. также отметили снижение уровней ИЛ-22 и ИЛ-19. Известно, что ИЛ-19 поддерживает баланс между Т-хелперами 1-го и 2-го порядков, а также увеличивает количество CD3+ клеток [3]. В своей работе авторы обследовали 219 женщин, из которых первую группу (112 человек), составили пациентки с эндометриозом, предъявлявшие жалобы на периодические тазовые боли вне менструаций и диспареунию, вторую группу составили 107 пациенток с подобными жалобами, но без эндометриоза. Было определено, что уровни ИЛ-22 и ИЛ-19 в сыворотке крови были снижены у женщин с эндометриодными кистами по сравнению с группой пациенток без эндометриоза. Однако отмечена корреляция между уровнем ИЛ-22, выраженностью диспареунии и тазовых болей: повышенный уровень ИЛ-22 отмечался у пациенток с выраженным болевым синдромом у больных с эндометриозом [38].

Определено, что в развитии эндометриодных гетеротопий и инфильтратов большую роль играет неоваскуляризация, который, в свою очередь, невоз-

можен без ростовых факторов, к которым относятся фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующий фактор роста — β (TGF- β), фактор роста фибробластов (FGF).

Начиная с середины 1990-х годов исследователи во всем мире стали уделять большую роль данным биологически активным веществам. В 1996 году J. C. Huang et al. опубликовали работу, в которой, обследовав при лапароскопии 42 женщины с эндометриозом и 34 женщины без НГЭ, составивших контрольную группу, пришли к выводу, что содержание FGF и эпидермального фактора роста (EGF) значительно варьирует как у больных с эндометриозом, так и у здоровых в зависимости от фазы цикла, и достоверных различий между группами обнаружено не было. Отмечается, что у женщин с эндометриозом уровень EGF был выше во время лютеиновой фазы менструального цикла, но корреляции между степенью тяжести заболевания и уровнем FGF и EGF не обнаружено [20].

В 2006 году V. Bourlev et al. показали, что у пациенток с эндометриозом повышен уровень FGF- β как в периферической крови, так и в перитонеальной жидкости. В ПК повышенный уровень данного цитокина не изменялся в зависимости от фазы менструального цикла, в то время как в ПЖ уровень FGF- β зависел от пролиферативной активности эндометриоидной гетеротопии, которая определялась при помощи иммуногистохимического исследования биоптатов брюшины [10].

K. Sacco et al. продемонстрировали, что под действием простагландина E_2 увеличивается синтез эстрогенов и ароматазы, тем самым ингибируется апоптоз в эндометриоидных гетеротопиях клеток и стимулируется клеточная пролиферация, а также усиливается неангиогенез путем регуляции синтеза VEGF и FGF [35].

В 2014 году была опубликована работа V. J. Young et al., в которой авторы взяли в качестве отправной точки эффект Варбурга, заключающийся в том, что при опухолевых заболеваниях TGF- β индуцирует превращение глюкозы в лактат, который, в свою очередь, повышает клеточную инвазию, неангиогенез и является фактором, способствующим иммуносупрессии. Были изучены биоптаты брюшины и перитонеальная жидкость больных с эндометриозом, которые подверглись хирургическому лечению в связи с синдромом хронических тазовых болей. Концентрации лактата в ПЖ и уровень TGF были выше у пациенток с эндометриозом, чем в группе контроля, а в самих эндометриоидных очагах было обнаружено большое количество генов, ассоциированных с синтезом лактата. Таким образом, можно сделать вывод о важности местных

метаболических изменений при эндометриозе непосредственно в полости малого таза, под воздействием TGF [45].

На основании изучения патогенеза заболевания и определения отдельных компонентов иммунной системы появилась возможность применять и оценивать эффективность той или иной гормональной терапии при эндометриозе.

В 2011 году C. L. Li et al. опубликовали работу, в которой определяли уровень TGF в перитонеальной жидкости у больных с эндометриозом, среди которых несколько пациенток получали агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ). Отмечен высокий уровень экспрессии TGF у больных с эндометриозом по сравнению с группой контроля с доброкачественными кистами яичников. На фоне терапии аГнРГ было определено снижение TGF у пациенток с эндометриозом, что объясняет эффективность применения данной группы медикаментозной терапии. Таким образом, целесообразным является назначение аГнРГ также и с целью угнетения неангиогенеза в эндометриоидных гетеротопиях [26].

В исследовании S. Komiyama et al. описан механизм, приводящий к инициации синтеза TGF. Определено, что под действием плазмينا, образованного из плазминогена, в присутствии урокиназы, повышается активность TGF особенно в содержимом эндометриоидных кист [25].

Молекулы клеточной адгезии

В качестве маркера неинвазивной диагностики эндометриоза может рассматриваться хемоаттрактант моноцитов — 1 (MCP-1), повышенный уровень которого был описан еще в 1997 году. A. Arici et al. в своей работе показали достоверное повышение данного хемокина в ПЖ у больных III–IV стадиями эндометриоза по сравнению с группой контроля [46].

Весьма противоречивые данные существуют о роли молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1). На сегодняшний день нет работ, которые бы показывали четкую корреляцию между степенью распространенности эндометриоза и уровнем ICAM-1, однако при определении содержания данной молекулы с другими маркерами, например СА-125, отмечается повышение совокупной специфичности и чувствительности диагностики у больных с тяжелыми формами эндометриоза [47].

Заключение

В связи со сложностью патогенеза эндометриоза, многообразием его клинических проявлений, прогрессирующим и рецидивирующим характером заболевания, а также снижением репродук-

тивного потенциала пациенток необходима точная и своевременная диагностика заболевания. Это обуславливает необходимость применять высокоспецифичные и чувствительные маркеры для неинвазивной диагностики заболевания.

Так как в развитии генитального эндометриоза участвует сложный каскад патологических реакций: воспаление, неангиогенез, синтез фиброзной ткани, нарушение процессов апоптоза и пролиферации иммунокомпетентных клеток, то только совокупность нескольких лабораторных критериев может повысить уровень неинвазивной диагностики, а также стадирования заболевания. В свою очередь, высокоспецифическая и чувствительная неинвазивная диагностика позволит провести своевременное хирургическое вмешательство, адекватную и полноценную медикаментозную терапию, а также вовремя диагностировать рецидив заболевания и оценить возможности реализации репродуктивной функции.

Статья представлена И. Ю. Коганом,
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»,
Санкт-Петербург

Литература

1. Айламазян Э.К., ред. Гинекология от пубертата до постменопаузы. Практическое руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2007.
2. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. Л.: Медицина; 1990.
3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. Монография. СПб.: Фолиант; 2008.
4. Павлов Р.В., Сельков С.А. Особенности популяционного состава и функциональной активности клеток перитонеальной жидкости у женщин с наружным генитальным эндометриозом. Журнал акушерства и женских болезней. 2008; LVII (3): 67–71.
5. Павлов Р.В. Клинико-экспериментальное обоснование использования иммуномодуляторов комплексной терапии наружного генитального эндометриоза. Автореф. дис... д-р. мед. наук. СПб.; 2009.
6. Соколов Д.И., Кондратьева П.Г., Ярмолинская М.И., Крамарева Н.Л., Селютин А.В., Рулев В.В., Ниаури Д.А., Сельков С.А. Содержание хемокинов и цитокинов в перитонеальной жидкости больных наружным мениральным эндометриозом различной степени тяжести. Медицинская иммунология. 2007; 9 (1): 85–90.
7. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии. Автореф. дис... д-р. мед. наук. СПб.; 2009.
8. Acien P., Velasco I., Acien M., Querreda F. Treatment of endometriosis with transvaginal ultrasound-guided drainage and recombinant interleukin-2 left in the cysts: a third clinical trial. Gynecol Obstet Invest. 2010; 69 (3): 203–11.
9. Bertschi D., McKinnon B.D., Evers J., Bersinger N.A., Mueller M.D. Enhanced inflammatory activity of endometriotic lesions from the rectovaginal septum. Mediators Inflamm. 2013. Published online 2013 Dec doi: 10.1155/2013/450950.
10. Bourlev V., Larsson A., Olovsson M. Elevated levels of fibroblast growth factor-2 in serum from women with endometriosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 2006; 194 (3): 755–9.
11. Carmona F., Chapron C., Martínez-Zamora M.Á., Santulli P., Rabanal A., Martínez-Florensa M., Lozano F., Balasch J. Ovarian endometrioma but not deep infiltrating endometriosis is associated with increased serum levels of interleukin-8 and interleukin-6. J. Reprod. Immunol. 2012; 95 (1–2): 80–6.
12. Deura I., Harada T., Taniquichi F., Iwabe M., Terakawa N. Reduction of estrogen production by interleukin-6 in a human granulosa tumor cell line may have implications for endometriosis-associated infertility. Fertil. Steril. 2005; 83 (suppl. 1): 1086–92.
13. Drosdzol-Cop A., Skrzypulec-Plinta V. Selected cytokines and glycodelin A levels in serum and peritoneal fluid in girls with endometriosis. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2012; 38 (10): 1245–53.
14. Elgafor E., Sharkwy I.A. Combination of non-invasive and semi-invasive tests for diagnosis of minimal to mild endometriosis. Arch. Gynecol. Obstet. 2013; 288 (4): 793–7.
15. Fan Y., Chen B.L., Ma X.D., Su M.Q. Detection of expression of endometriosis-related cytokine and their receptor genes by cDNA microarray technique. Xi Bao, Yu Fen, Zi Mian, Yi Xue, Za Zhi. 2005; 21 (4): 489–92.
16. Gmyrek G.B., Sieradzka U., Goluda M., Gabryś M., Sozański R., Jerzak M., Zbyryt I., Chrobak A., Chelmońska-Soyta A. Differential flow cytometric detection of intracellular cytokines in peripheral and peritoneal mononuclear cells of women with endometriosis. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2008; 137 (1): 67–76.
17. Guo Y., Chen Y., Liu L.B., Chang K.K., Li H., Li M.Q., Shao J. IL-22 in the endometriotic milieu promotes the proliferation of endometrial stromal cells via stimulating the secretion of CCL2 and IL-8. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2013; 6 (10): 2011–20.
18. Hassa H., Tanir H.M., Tekin B., Kirilimaz S.D., Sahin Mutlu F. Cytokine and immune cell levels in peritoneal fluid and peripheral blood of women with early and late-staged endometriosis. Arch. Gynecol. Obstet. 2009; 279 (6): 891–5.
19. Hayrabedian S., Kyurkchiev S., Kehayov I. FGF-1 and S100A13 possibly contribute to angiogenesis in endometriosis. J. Reprod. Immunol. 2005; 67 (1–2): 87–101.
20. Huang J.C., Papasakelariou C., Dawood M.Y. Epidermal growth factor and basic fibroblast growth factor in peritoneal fluid of women with endometriosis. Fertil. Steril. 1996; 65 (5): 931–4.
21. Jee B.C., Suh C.S., Kim S.H., Moon S.Y. Serum soluble CD163 and interleukin-6 levels in women with ovarian endometriomas. Gynecol. Obstet. Invest. 2008; 66 (1): 47–52.
22. Kalu E., Sumar N., Giannopoulos T., Patel P., Croucher C., Sherriff E., Bansal A. Cytokine profiles in serum and peritoneal fluid from infertile women with and without endometriosis. J. Obstet. Gynecol. Res. 2007; 33 (4): 490–5.
23. Kocbek V., Vouk K., Bersinger N.A., Mueller M.D., Lanišnik Rižner T. Panels of cytokines and other secretory proteins as

- potential biomarkers of ovarian endometriosis. *J. Mol. Diagn.* 2015;17 (3): 325–34.
24. Koipallil Gopalakrishan Nair A.R., Pandit H., Warthy N., Madan T. Endometriotic mesenchymal stem cells exhibit a distinct immune phenotype. *Int. Immunol.* 2015; 27 (4): 195–204.
 25. Komiyama S., Aoki D., Komiyama M., Nozawa S. Local activation of TGF-beta1 at endometriosis sites. *J. Reprod. Med.* 2007; 52 (4): 306–12.
 26. Li C.L., Leng J.H., Li M.H., Shi J.H., Jia S.Z., Lang J.H. Expressions and roles of TGFβ/Smad signal pathway in peritoneum of endometriosis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2011; 46 (11): 826–30.
 27. Martínez S., Garrido N., Coperias J.L., Pardo F., Desco J., García-Velasco J.A., Simón C., Pellicer A. Serum interleukin-6 levels are elevated in women with minimal-mild endometriosis. *Him. Reprod.* 2007; 22 (3): 836–42.
 28. Mei J., Xie X.X., Li M.Q., Wei C.Y., Jin L.P., Li D.J., Zhu X.Y. Indoleamine 2,3-dioxygenase-1 (IDO1) in human endometrial stromal cells induces macrophage tolerance through interleukin-33 in the progression of endometriosis. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014; 7 (6): 2743–53.
 29. Mihalyi A., Gevaert O., Kyama C.M., Simsa P., Pochet N., De Smet F., De Moor B., Meuleman C., Billen J., Blanckaert N., Vodolazkaia A., Fulop V., D'Hooghe T.M. Non-invasive diagnosis of endometriosis based on a combined analysis of six plasma biomarkers. *Hum. Reprod.* 2010; 25 (3): 654–64.
 30. Mizumoto Y. Changes in NK activities and TGF- beta concentrations in the peritoneal cavity in endometriosis and their interaction related with infertility. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1996;48 (6): 378–9.
 31. Otman Eel-D., Hornung D., Salem H.T., Khalifa E.A., El-Metwally Th., Al-Hendy F. Serum cytokines as biomarkers of non-surgical prediction of endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecological Reprod. Biol.* 2008; 137 (2): 240–6.
 32. Practice committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2004.
 33. Punnonen J., Teisala K., Ranta H., Bennett B., Punnonen R. Increased levels of interleukin-6 and interleukin-10 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 174 (5): 1522–6.
 34. Querda F., Bermejo R., Velasco I., Campos A., Acien P. The effect of intraperitoneal interleukin-2 on surgically induced endometriosis in rats. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008; 136 (2): 243–8.
 35. Sacco K., Portelli M., Pollacco J., Schembri-Wismayer P., Calleja-Agius J. The role of prostaglandin E2 in endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.* 2012; 28 (2): 134–8.
 36. Saito A., Osuga Y., Yoshino O., Takamura M., Hirata T., Hirota Y., Koga K., Harada M., Takemura Y., Yano T., Taketani Y. TGF-β1 induces proteinase-activated receptor 2 (PAR2) expression in endometriotic stromal cells and stimulates PAR2 activation-induced secretion of IL-6. *Hum. Reprod.* 2011; 26 (7): 1892–8.
 37. Santulli P., Borghese B., Chouzenoux S., Vaiman D., Borderie D., Streuli I., Goffinet F., de Ziegler D., Weill B., Batteux F., Chapron C. Serum and peritoneal interleukin-33 levels are elevated in deeply infiltrating endometriosis. *Hum. Reprod.* 2012; 27 (7): 2001–9.
 38. Santulli P., Borghese B., Chouzenoux S., Streuli I., Borderie D., de Ziegler D., Weill B., Chapron C., Batteux F. Interleukin-19 and interleukin-22 serum levels are decreased in patients with ovarian endometrioma. *Fertil. Steril.* 2013; 99 (1): 219–6.
 39. Shinohara A., Kutsukake M., Takahashi M., Kyo S., Tachikawa E., Tamura K. Protease-activated receptor-stimulated interleukin-6 expression in endometriosis-like lesions in an experimental mouse model of endometriosis. *J. Pharmacol. Sci.* 2012; 119 (1): 40–51.
 40. Skrzypczak J., Szczepanska M., Puk E., Kamieniczna M., Kurpisz M. Peritoneal fluid cytokines and sICAM-1 in minimal endometriosis: search for discriminating factors between infertility and/or endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005; 122 (1): 95–103.
 41. Umezawa M., Sakata C., Tanaka N., Kudo S., Tabata M., Takeda K., Ihara T., Sugamata M. Cytokine and chemokine expression in a rat endometriosis is similar to that in human endometriosis. *Cytokine.* 2008; 43 (2): 105–9.
 42. Velasco I., Quereda F., Bermejo R., Campos A., Acien P. Intraperitoneal recombinant interleukin-2 acgtivates leukocytes in rat endometriosis. *J. Reprod. Immunol.* 2007; 74 (1–2): 124–32.
 43. Velasco I., Acien P., Campos A., Acirn M.I., Ruiz-Macia E. Interleukin — 6 and other soluble factors in peritoneal fluid and endometriomas and their relation to pain and aromatase expression. *J. Reprod. Immunol.* 2010; 84 (2): 199–205.
 44. Wickiewicz D., Chrobak A., Gmyrek G.B., Halberszadt A., Gabryś M.S., Goluda M., Chelmońska-Soyta A. Diagnostic accuracy of interleukin-6 levels in peritoneal fluid for detection of endometriosis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013; 288 (4): 805–14.
 45. Young V.J., Brown J.K., Maybin J., Saunders P.T., Duncan W.C., Horne A.W. Transforming growth factor-β induced Warburg-like metabolic reprogramming may underpin the development of peritoneal endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99 (9): 3450–9.
 46. Arici A., Oral E., Attar E., Tazuke S.I., Olive D.L. Monocyte chemotactic protein-1 concentration in peritoneal fluid of women with endometriosis and its modulation of expression in mesothelial cells. *Fertil. Steril.* 1997; 67 (6): 1065–72.
 47. Somigliana E., Viganò P., Candiani M., Felicetta I., Di Blasio A.M., Vignali M. Use of serum-soluble intercellular adhesion molecule-1 as a new marker of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2002; 77 (5): 1028–31.

Referenses

1. Ajlamazjan Je.K., red. Ginekologija ot pubertata do postmenopauzy. Prakticheskoe rukovodstvo dlja vrachej [Gynecology from puberty to menopause. A practical guide for physicians]. M.: MEDpress-inform; 2007. (In Russian).
2. Baskakov V.P. Klinika i lechenie jendometrijoza [Clinical features and treatment of endometriosis]. L.: Medicina; 1990. (In Russian).
3. Ketlinskij S.A., Simbircev A.S. Citokiny [The Cytokines]. Monografiya. SPb.: Foliant; 2008. (In Russian).
4. Pavlov R.V., Sel'kov S.A. Osobennosti populjacionnogo sostava i funkcional'noj aktivnosti kletok peritoneal'noj zhid-

- kosti u zhenshin s naruzhnym genital'nym jendometriozom [Specific features of population composition and functional activity of cells in peritoneal fluid in women with external genital endometriosis]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2008; LVII (3): 67–71. (In Russian).
5. Pavlov R.V. Kliniko-jeksperimental'noe obosnovanie ispol'zovaniya immunomoduljatorov kompleksnoj terapii naruzhnogo genital'nogo jendometriozia [Clinical-experimental justification for the use of immunomodulators complex therapy of external genital endometriosis]. *Avtoref. dis... d-r. med. nauk. SPb.*; 2009 (In Russian).
 6. Sokolov D.I., Kondrat'eva P.G., Jarmolinskaja M.I., Kramareva N.L., Seljutin A.V., Rulev V.V., Niauri D.A., Sel'kov S.A. Soderzhanie hemokinov i citokinov v peritoneal'noj zhidkosti bol'nyh naruzhnym shenital'nym jendometriozom razlichnoj stepeni tjazhesti [The Content of chemokines and cytokines in peritoneal fluid in patients with external endometriosis of varying severity]. *Medicinskaja immunologija*. 2007; 9 (1): 85–90 (In Russian).
 7. Yarmolinskaja M.I. Genital'nyj jendometrioz: vlijanie gormonal'nyh, immunologicheskikh i genicheskikh faktorov na razvitiye, osobennosti techenija i vybor terapii [Endometriosis: the influence of hormonal, immunological and genetic factors on the development, course and choice of therapy]. *Avtoref. dis... d-r. med. nauk. SPb.*; 2009 (In Russian).
 8. Acien P., Velasco I., Acien M., Quereda F. Treatment of endometriosis with transvaginal ultrasound-guided drainage and recombinant interleukin-2 left in the cysts: a third clinical trial. *Gynecol Obstet Invest*. 2010; 69 (3): 203–11.
 9. Bertschi D., McKinnon B.D., Evers J., Bersinger N.A., Mueller M.D. Enhanced inflammatory activity of endometriotic lesions from the rectovaginal septum. *Mediators Inflamm*. 2013. Published online 2013 Dec doi: 10.1155/2013/450950.
 10. Bourlev V., Larsson A., Olovsson M. Elevated levels of fibroblast growth factor-2 in serum from women with endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2006; 194 (3): 755–9.
 11. Carmona F., Chapron C., Martínez-Zamora M.Á., Santulli P., Rabanal A., Martínez-Florensa M., Lozano F., Balasch J. Ovarian endometrioma but not deep infiltrating endometriosis is associated with increased serum levels of interleukin-8 and interleukin-6. *J. Reprod. Immunol*. 2012; 95(1–2): 80–6.
 12. Deura I., Harada T., Taniquichi F., Iwabe M., Terakawa N. Reduction of estrogen production by interleukin-6 in a human granulosa tumor cell line may have implications for endometriosis-associated infertility. *Fertil. Steril*. 2005; 83 (suppl. 1): 1086–92.
 13. Drosdzol-Cop A., Skrzypulec-Plinta V. Selected cytokines and glycodelin A levels in serum and peritoneal fluid in girls with endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2012; 38 (10): 1245–53.
 14. Elgafor E., Sharkwy I.A. Combination of non-invasive and semi-invasive tests for diagnosis of minimal to mild endometriosis. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2013; 288 (4): 793–7.
 15. Fan Y., Chen B.L., Ma X.D., Su M.Q. Detection of expression of endometriosis-related cytokine and their receptor genes by cDNA microarray technique. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2005; 21 (4): 489–92.
 16. Gmyrek G.B., Sieradzka U., Goluda M., Gabryś M., Sozański R., Jerzak M., Zbyryt I., Chrobak A., Chelmońska-Soyta A. Differential flow cytometric detection of intracellular cytokines in peripheral and peritoneal mononuclear cells of women with endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2008; 137 (1): 67–76.
 17. Guo Y., Chen Y., Liu L.B., Chang K.K., Li H., Li M.Q., Shao J. IL-22 in the endometriotic milieu promotes the proliferation of endometrial stromal cells via stimulating the secretion of CCL2 and IL-8. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2013; 6 (10): 2011–20.
 18. Hassa H., Tanir H.M., Tekin B., Kirilimaz S.D., Sahin Mutlu F. Cytokine and immune cell levels in peritoneal fluid and peripheral blood of women with early and late-staged endometriosis. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2009; 279 (6): 891–5.
 19. Hayrabedian S., Kyurkchiev S., Kehayov I. FGF-1 and S100A13 possibly contribute to angiogenesis in endometriosis. *J. Reprod. Immunol*. 2005; 67 (1–2): 87–101.
 20. Huang J.C., Papasakelariou C., Dawood M.Y. Epidermal growth factor and basic fibroblast growth factor in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil. Steril*. 1996; 65 (5): 931–4.
 21. Jee B.C., Suh C.S., Kim S.H., Moon S.Y. Serum soluble CD163 and interleukin-6 levels in women with ovarian endometriomas. *Gynecol. Obstet. Invest*. 2008; 66 (1): 47–52.
 22. Kalu E., Sumar N., Giannopoulos T., Patel P., Croucher C., Sherriff E., Bansal A. Cytokine profiles in serum and peritoneal fluid from infertile women with and without endometriosis. *J. Obstet. Gynecol. Res*. 2007; 33 (4): 490–5.
 23. Kocbek V., Vouk K., Bersinger N.A., Mueller M.D., Lanišnik Rižner T. Panels of cytokines and other secretory proteins as potential biomarkers of ovarian endometriosis. *J. Mol. Diagn*. 2015; 17 (3): 325–34.
 24. Koippallil Gopalakrishan Nair A.R., Pandit H., Warthy N., Madan T. Endometriotic mesenchymal stem cells exhibit a distinct immune phenotype. *Int. Immunol*. 2015; 27 (4): 195–204.
 25. Komiyama S., Aoki D., Komiyama M., Nozawa S. Local activation of TGF-beta1 at endometriosis sites. *J. Reprod. Med*. 2007; 52 (4): 306–12.
 26. Li C.L., Leng J.H., Li M.H., Shi J.H., Jia S.Z., Lang J.H. Expressions and roles of TGFβ/Smad signal pathway in peritoneum of endometriosis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2011; 46 (11): 826–30.
 27. Martínez S., Garrido N., Coperias J.L., Pardo F., Desco J., García-Velasco J.A., Simón C., Pellicer A. Serum interleukin-6 levels are elevated in women with minimal-mild endometriosis. *Him. Reprod*. 2007; 22 (3): 836–42.
 28. Mei J., Xie X.X., Li M.Q., Wei C.Y., Jin L.P., Li D.J., Zhu X.Y. Indoleamine 2,3-dioxygenase-1 (IDO1) in human endometrial stromal cells induces macrophage tolerance through interleukin-33 in the progression of endometriosis. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2014; 7 (6): 2743–53.
 29. Mihalyi A., Gevaert O., Kyama C.M., Simsa P., Pochet N., De Smet F., De Moor B., Meuleman C., Billen J., Blanckaert N., Vodolazkaia A., Fulop V., D'Hooghe T.M. Non-invasive diagnosis of endometriosis based on a combined analysis of six plasma biomarkers. *Hum. Reprod*. 2010; 25(3): 654–64.
 30. Mizumoto Y. Changes in NK activities and TGF-beta concentrations in the peritoneal cavity in endometriosis and their in-

- teraction related with infertility. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1996;48 (6): 378–9.
31. Otman Eel-D., Hornung D., Salem H. T., Khalifa E. A., El-Metwally Th., Al-Hendy F. Serum cytokines as biomarkers of non-surgical prediction of endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecological Reprod. Biol.* 2008; 137 (2): 240–6.
 32. Practice committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2004.
 33. Punnonen J., Teisala K., Ranta H., Bennett B., Punnonen R. Increased levels of interleukin-6 and interleukin-10 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 174 (5): 1522–6.
 34. Querda F., Bermejo R., Velasco I., Campos A., Acien P. The effect of intraperitoneal interleukin-2 on surgically induced endometriosis in rats. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008; 136 (2): 243–8.
 35. Sacco K., Portelli M., Pollacco J., Schembri-Wismayer P., Calleja-Agius J. The role of prostaglandin E2 in endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.* 2012; 28 (2): 134–8.
 36. Saito A., Osuga Y., Yoshino O., Takamura M., Hirata T., Hirota Y., Koga K., Harada M., Takemura Y., Yano T., Taketani Y. TGF- β 1 induces proteinase-activated receptor 2 (PAR2) expression in endometriotic stromal cells and stimulates PAR2 activation-induced secretion of IL-6. *Hum. Reprod.* 2011; 26 (7): 1892–8.
 37. Santulli P., Borghese B., Chouzenoux S., Vairan D., Borderie D., Streuli I., Goffinet F., de Ziegler D., Weill B., Batteux F., Chapron C. Serum and peritoneal interleukin-33 levels are elevated in deeply infiltrating endometriosis. *Hum. Reprod.* 2012; 27 (7): 2001–9.
 38. Santulli P., Borghese B., Chouzenoux S., Streuli I., Borderie D., de Ziegler D., Weill B., Chapron C., Batteux F. Interleukin-19 and interleukin-22 serum levels are decreased in patients with ovarian endometrioma. *Fertil. Steril.* 2013; 99(1): 219–6.
 39. Shinohara A., Kutsukake M., Takahashi M., Kyo S., Tachikawa E., Tamura K. Protease-activated receptor-stimulated interleukin-6 expression in endometriosis-like lesions in an experimental mouse model of endometriosis. *J. Pharmacol. Sci.* 2012; 119 (1): 40–51.
 40. Skrzypczak J., Szczepanska M., Puk E., Kamieniczna M., Kurpisz M. Peritoneal fluid cytokines and sICAM-1 in minimal endometriosis: search for discriminating factors between infertility and/or endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005; 122 (1): 95–103.
 41. Umezawa M., Sakata C., Tanaka N., Kudo S., Tabata M., Takeda K., Ihara T., Sugamata M. Cytokine and chemokine expression in a rat endometriosis is similar to that in human endometriosis. *Cytokine*. 2008; 43 (2): 105–9.
 42. Velasco I., Quereda F., Bermejo R., Campos A., Acien P. Intra-peritoneal recombinant interleukin-2 activates leukocytes in rat endometriosis. *J. Reprod. Immunol.* 2007; 74(1–2): 124–32.
 43. Velasco I., Acien P., Campos A., Acirri M. I., Ruiz-Macia E. Interleukin — 6 and other soluble factors in peritoneal fluid and endometriomas and their relation to pain and aromatase expression. *J. Reprod. Immunol.* 2010; 84 (2): 199–205.
 44. Wickiewicz D., Chrobak A., Gmyrek G. B., Halbersztadt A., Gabryś M. S., Goluda M., Chelmońska-Soyta A. Diagnostic accuracy of interleukin-6 levels in peritoneal fluid for detection of endometriosis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013; 288 (4): 805–14.
 45. Young V. J., Brown J. K., Maybin J., Saunders P. T., Duncan W. C., Horne A. W. Transforming growth factor- β induced Warburg-like metabolic reprogramming may underpin the development of peritoneal endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99 (9): 3450–9.
 46. Arici A., Oral E., Attar E., Tazuke S. I., Olive D. L. Monocyte chemotactic protein-1 concentration in peritoneal fluid of women with endometriosis and its modulation of expression in mesothelial cells. *Fertil. Steril.* 1997; 67 (6): 1065–72.
 47. Somigliana E., Viganò P., Candiani M., Felicetta I., Di Blasio A. M., Vignali M. Use of serum-soluble intercellular adhesion molecule-1 as a new marker of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2002; 77 (5): 1028–31.

■ Адреса авторов для переписки

Ярмолинская Мария Игоревна — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции, руководитель Центра «Диагностика и лечение эндометриоза», ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»; профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава РФ. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com.

Цицкарава Дмитрий Зурабович — аспирант отделения оперативной гинекологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: tsitsskarava@yandex.ru.

Сельков Сергей Алексеевич — з. д. н. РФ, проф., заведующий лабораторией иммунологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: selkovsa@mail.ru.

Yarmolinskaya Marya Igorevna — leading research assistant of department of endocrinology of reproduction, Doctor of medical sciences, head of center “Diagnostics and treatment of endometriosis”, D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS; prof. Department of obstetrics and gynecology North-Western state medical I. I. Mechnikov University. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Tsitsskarava Dmitry Zurabovich — postgraduate student. Department of operative gynecology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** tsitsskarava@yandex.ru.

Selkov Sergey Alekseevich — Doctor of medical sciences, head of the laboratory of immunology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** selkovsa@mail.ru.