ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА

С.В. Сердюков, Д.С. Бочкарева, А.С. Огородник

*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

Увеличение распространенности эндометриоза диктует необходимость дальнейшей разработки методов его лечения с учетом основных патогенетических механизмов. В статье приводится обзор современных сведений о влиянии изменений клеточного и гуморального звена иммунитета на возникновение и прогрессирование эндометриозной болезни. Клеточная дисфункция и нарушение цитокинового профиля у пациенток с эндометриозом создают благоприятный фон для дальнейшего развития заболевания.

Ключевые слова: эндометриоз, Т-лимфоциты, макрофаги, цитокины.

DOI 10.19163/1994-9480-2019-4(72)-15-20

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF ENDOMETRIOSIS ONSET AND PROGRESSION

S.V. Serdyukov, D.S. Bochkareva, A.S. Ogorodnik

FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation

The increasing prevalence of endometriosis underpins the development of new treatment options based on the identification of the main pathogenetic mechanisms of endometriosis. The article describes the effects of changes in cellular and humoral immunity on the onset and progression of endometriosis. We conclude that cellular dysfunction and altered cytokine release in patients with endometriosis are strongly associated with the progression of the disease.

Key words: endometriosis, T-lymphocytes, macrophages, cytokines.

Несмотря на многочисленные исследования по выяснению этиопатогенеза эндометриозной болезни, в данной области еще остается множество невыясненных и требующих уточнения вопросов, для понимания всей природы заболевания. На данном этапе эндометриоз рассматривается как хроническая иммунозависимая патология с рецидивирующим течением, для которой характерна патологическая эктопия клеток, сходных с эндометрием, за пределы полости матки и их активная пролиферация. Продолжается активное обсуждение ряда теорий, в той или иной степени способных объяснить причину возникновения данной патологии. Наиболее широкое распространение получили метапластическая, дисонтогенетическая, транслокационная, генетическая, дисгормональная теории [2, 3]. Однако, как указывается в положениях Глобального Консенсуса [27], полную картину патогенеза эндометриоза составить не удалось, вследствие чего предлагаемые методы лечения оказываются недостаточно эффективными, а частота заболевания продолжает увеличиваться.

Одним из популярных и перспективных аспектов является роль иммунных изменений, не только в появлении, но и в прогрессировании эндометриоза. Окончательно не решено, способствуют ли иммунологические нарушения развитию заболевания или, наоборот, его появление провоцирует расстройство иммунных механизмов.

Впервые предположение об иммунологической природе происхождения эндометриоза было высказано еще в 1975 г. (М. Jonesco, С. Popesco). Авторы считали, что вследствие гормональной дисфункции в организме больной повышается

выработка кортикостероидов, которые, являясь естественными иммунодепрессантами, способствуют снижению активности местного иммунитета. Дисфункция его клеточного и гуморального звена обеспечивает условия для инвазии и имплантации эктопического эндометрия [13].

В дальнейшем было проведено множество исследований, подтверждающих роль иммунологических нарушений в развитии наружного генитального эндометриоза. Большой вклад в развитие этой теории был внесен Л.А. Адамян и В.И. Кулаковым. Оценка иммунологического профиля крови и перитонеальной жидкости у пациенток с наружным генитальным эндометриозом позволила обнаружить маркеры заболевания. При анализе клеточного иммунитета в крови обнаружено изменение соотношений субпопуляций Т-лимфоцитов: снижение содержания активированных Т-клеток (CD3+, CD25+), неактивированных Т-хэлперов и гранулярных клеток CD56+ в сочетании с повышенным содержанием цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов, активированных Т-хэлперов (CD4+DR+) и натуральных киллеров (CD16+). Отмечается активизация гуморального звена, сопровождающаяся повышением уровня В-клеток (CD19+), достоверное увеличение уровней антител классов IgM, IgG, IgA. В иммунологическом профиле перитонеальной жидкости также отмечается депрессия Т-клеточного звена, снижение уровня натуральных киллеров и макрофагов [2, 3]. Характерные дисфункции Т-клеточного и макрофагального иммунитета были подтверждены в дальнейших отечественных и зарубежных исследованиях [6, 14, 20].

Роль В-клеточной активации в развитии эндометриоза на данный момент считается сомнительной. В исследовании Еньковой Е.В. и соавторов не было зафиксировано повышения уровня CD19+ клеток, которое отмечали Л.А. Адамян и В.И. Кулаков [7]. Это позволило предположить, что изменение В-клеточного звена не играет решающей роли в развитии патологии. Другие авторы предполагают, что активация В-клеточного звена обуславливает повышение титра антиэндометриальных антител, стимулирующих аутоагрессию против тканей матки, что лежит в основе развития болезни [27]. Роль функциональной активности В-лимфоцитов при эндометриозе и их место в развитии патологического процесса до сих пор полностью не уточнена.

Основное значение в патогенезе заболевания отводится NK-клеткам, перитонеальным макрофагам и моноцитам. Предполагается, что изменение фагоцитарной активности иммунокомпетентных клеток приводит к активации имплантации и пролиферации эктопического эндометрия. Установлено, что, несмотря на неспособность распознавать и уничтожать патологические очаги, перитонеальные макрофаги сохраняют функциональную активность в плане выработки провоспалительных цитокинов, факторов роста и ангиогенных факторов, вследствие чего развивается системная воспалительная реакция [25].

Предполагается, что на фоне Т-клеточной дисфункции нарушается баланс между Th1 и Th2 вариантами иммунного ответа, вследствие чего снижается функциональная активность Т-хелперов 1-го типа, которые в норме обеспечивают активацию NK, макрофагов и цитотоксических Т-клеток. Доминирование Т-хелперов 2-го типа способствует выработке провоспалительных факторов, которые стимулируют пролиферацию и неоваскуляризацию [16].

При исследовании гуморального звена иммунитета пациенток с эндометриозом обнаружено достоверное повышение уровня цитокинов, хемокинов, ростовых факторов. Данные об изменениях цитокинового профиля довольно противоречивы, эта область требует изучения. Так, в качестве иммунологического маркера заболевания часто предлагается ИЛ-6, однако его взаимосвязь с наличием эндометриоза на данный момент ставится под сомнение. Целый ряд исследований показал достоверное повышение уровня ИЛ-6 [21, 30, 35], в то время как в других работах корреляции между содержанием данного цитокина и наличием патологического процесса не обнаружено [27, 39].

По данным исследований наличие эндометриоза также коррелирует с повышением содержания ИЛ-1, ИЛ-8, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), которые продуцируются перитонеальными макрофагами [23, 33]. Особое значение в процессе развития воспалительной реакции отводится ФНО-α, который способен дополнительно стимулировать выработку провоспалительных цитокинов MCP-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 эндометриоидными клетками. Такая

роль делает ФНО-α хорошим субстратом для терапевтического воздействия при данной патологии [23, 26]. Кроме того, доказанная корреляция уровня ФНО-α с выраженностью клинической симптоматики позволяет применять его в качестве иммунологического маркера активности заболевания [38]. Уровень цитокина соотносится также с активностью и степенью распространенности эндометриоза [14]. Таким образом, ФНО-α может считаться одним из ключевых компонентов развития воспалительного процесса, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения его активности при формировании эндометриоидных гетеротопий.

Не менее важное значение в патогенезе эндометриоза отводится хемокинам, которые стимулируют миграцию лейкоцитов из кровотока в перитонеальную жидкость. Наиболее изучено влияние представителей семейства β-хемокинов: моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) и хемокина, экспрессируемого и секретируемого Т-клетками при активации (RANTES). Дополнительное привлечение иммунокомпетентных клеток из крови способствует усугублению воспалительного процесса, поэтому степень повышения содержания хемокинов соотносится с тяжестью течения наружного генитального эндометриоза [19, 28]. Вероятно, природа данной взаимосвязи будет установлена при дальнейшем изучении патогенетической роли RANTES и MCP-1 в развитии заболевания. А воздействие на этот фактор позволит контролировать выраженность сопутствующего воспаления, возможно не всегда асептического.

Одним из спорных вопросов в патогенезе заболевания остается значение ИЛ-13, по поводу которого в литературе имеются противоречивые сведения. По результатам одних исследований, выявлено достоверное повышение уровня данного цитокина в перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом [27], в то время как результаты других не показали достоверной статистической разницы содержания ИЛ-13 у больных женщин по сравнению с контрольной группой [33]. Следовательно, роль цитокинов в развитии заболевания еще требует дополнительного изучения.

Особую роль иммунологические факторы играют в развитии внутреннего генитального эндометриоза – аденомиоза. На данный момент предлагается выделить патологию в отдельную нозологическую форму, так как она имеет несколько иной патогенез, чем у наружного генитального эндометриоза. Заболевание возникает вследствие эктопии эндометриальных компонентов в подлежащие слои миометрия. Пенетрация развивается на фоне ряда факторов, к которым относятся гормональные, паракринные, генетические и иммунологические нарушения [15].

В зоне эндометриальной гетеротопии развивается сопутствующее воспаление, которое способствует повышению содержания макрофагов, сопутствующей активации Т- и В-клеточного звена, что приводит к активной выработке антител

и цитокинов против переходной зоны между эндометрием и миометрием. Макрофаги и NK-клетки обеспечивают элиминацию патологических клеток, которая предположительно запускается экспрессией HLA класса II [37].

При исследовании цитокинового профиля пациентов с аденомиозом определяется значительное повышение содержания ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1, RANTES, уровень которых увеличивается и при наружном генитальном эндометриозе [31, 42]. Наибольшее внимания при аденомиозе заслуживает роль цитокина ИЛ-22, который стимулирует пролиферацию клеток, входящих в состав эндометриальных гетеротопий. Точный механизм реакции до сих пор не установлен. Предполагается, что процесс опухолевых компонентов запускается посредством стимуляции ИЛ-8 и MCP-1 [24]. Исследование патогенетической функции ИЛ-22 считается перспективным в разработке специфического лечения заболевания [40].

Было высказано предположение о том, что в основе развития заболевания лежит нарушение дифференцировки тканей матки, вследствие чего клетки сохраняют свойство плюрипотентности. Для подтверждения этой теории проведено исследование, которое оценивало содержание транскрипционных факторов NANOG и OCT4. В результате исследования обнаружено достоверное увеличение уровня показателей, что указывает на аномалию пролиферации. Недостатком исследования является то, что оно проводилось на животных. Поэтому необходимо дальнейшее развитие данной области и определение транскрипционных факторов в образцах тканей женщин с подтвержденным диагнозом аденомиоза [32].

Кроме того, в последних исследованиях была обнаружена новая специфическая роль тромбоцитов [41]. Предполагается, что именно они являются первичными звеньями в иммунном ответе, которые активируются при взаимодействии с циркулирующими иммунными комплексами, что приводит к выделению серотонина и инициации воспалительного процесса. Экспериментально доказано, что без участия данных клеток в организме не развивается первичной реакции на антиген [34,41]. При этом в целом ряде исследований указывается, что тромбоциты играют значимую роль в патогенезе наружного генитального эндометриоза [1, 29, 36]. На фоне сенсibilизации к ткани эндометриоидного типа происходит дегрануляция иммунокомпетентных клеток и активация тромбоцитов. Их агрегация с формированием микротромбов отграничивает очаги эктопических клеток от иммунной агрессии, обеспечивая условия для активного прогрессирования болезни. Поэтому определение динамики уровня тромбоцитов является перспективным вариантом изучения патогенеза заболевания.

Эндометриоз, как заболевание с множеством клинических форм и локализаций, в том числе выходящих за пределы половой системы, имеет сложную этиопатогенетическую структуру. Иммунные нарушения – обязательный и значимый элемент

патологической цепи. Определенная многочисленными исследованиями взаимосвязь различных форм заболевания с возрастом, специфичностью жалоб и другими медико-социальными характеристиками пациенток [9, 11, 17, 18] клинически подтверждает значимость иммунного фактора. Сочетание эндометриоза с другими гинекологическими заболеваниями [8, 17], разнообразной экстрагенитальной патологией (ВСД, заболевания ЖКТ, инфекционно-воспалительные процессы) [10, 11, 12, 18] и осложненным течением беременности [5, 22] является следствием значительного напряжения регуляторных систем и критического состояния адаптационных механизмов [5, 16]. Многообразие выявленных иммунологических нарушений обусловлено особенностями патогенеза различных вариантов эндометриоидной болезни.

Иммунологическая теория патогенеза является одним из перспективных направлений изучения эндометриоза. Разработка аспектов клеточных и гуморальных нарушений иммунитета поможет пролить свет на происхождение патологии и установить особенности течения различных форм заболевания. Важность патологии подтверждена положениями Глобального консенсуса по ведению больных эндометриозом [27]. При этом стоит отметить, что иммунокорректирующие средства отсутствуют среди препаратов 1-й и 2-й линии, указанных как в Глобальном консенсусе, так и в российских клинических рекомендациях по его лечению [4, 27]. Возможно, недостаточное внимание к этим аспектам патологического процесса является причиной неудач при лечении эндометриоза. Дальнейшее развитие иммунологической теории позволит найти новые варианты терапевтического воздействия и повысить эффективность лечения данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авраменко Н.В. Эндометриоз: патогенез, классификация, диагностика, современные аспекты терапии // Патология. – 2014. – № 2. – С. 4–11.
2. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. Медицина. – 2006. – 411 с.
3. Адамян Л.В., Фархат К.Н., Макияев З.Н., Савилова А.М. Молекулярно-биологическая характеристика эутопического и эктопического эндометрия // Проблемы репродукции. – 2015. – № 21 (5). – С. 8–16.
4. Адамян Л.В. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных. – М., 2016. – 86 с.
5. Боровкова Л.В., Панова Т.В., Сумина Т.В. Особенности клинического течения беременности, родов, состояния ФПК, морфологическая картина последа у женщин, пролеченных по поводу наружного генитального эндометриоза // Медицинский альманах. – 2010. – № 2.
6. Гасанова Х.А. Особенности иммунного ответа у больных наружным генитальным эндометриозом // Вестник хирургии Казахстана. – 2010. – № 3 (23). – С. 59–62.
7. Енькова Е.В., Коротких И.Н., Фролов М.В. Исследование фагоцитарной активности наружного генитального эндометриоза как маркера клеточного звена иммунитета // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – № 4 (38). – С. 376–379.

8. Игенбаева Е.В., Узлова Т.В., Куренков Е.Л. Меди-ко-социальный портрет пациенток с эндометриозом // Человек. Спорт. Медицина. – 2016. – Т. 16, № 3.
9. Калашникова С.Н., Жарова Н.В. Варианты крово-снабжения яичников женщин зрелого возраста в зави-симости от соматотипа // Український морфологічний альманах. – 2010. – № 1, 8. – С. 36–38.
10. Качалина Т.С., Семерикова М.В., Стронгин Л.Г. Современные представления о патогенезе наружного генитального эндометриоза // Соврем. технол. мед. – 2011. – № 1.
11. Логинова О.Н., Сонова М.М. Клинические осо-бенности наружного генитального эндометриоза // Аку-шерство, гинекология и репродукция. – 2011. – № 3.
12. Насырова Р.Ф., Сотникова Л.С., Новицкий В.В., Жукова Н.Г., Байков А.Н., Кривощёкова Г.В. Состояние вегетативной регуляции при эндометриозе у женщин репродуктивного возраста с тревожно-депрессивными расстройствами // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – № 3.
13. Опарин И.С., Духин А.О., Шапиевский Б.М. Современные представления о патогенезе эндомет-риоидной болезни // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2012. – № 5. – С. 476–486.
14. Павлов Р.В., Сельков С.А. Особенности попу-ляционного состава и функциональной активности клеток перитонеальной жидкости у женщин с наружным генитальным эндометриозом // Ж. акуш. и жен. болезн. – 2008. – № 3. – С. 67–71.
15. Печеникова В.А., Акопян Р.А., Кветной И.М. К во-просу о патогенетических механизмах развития и прогрес-сии внутреннего генитального эндометриоза-аденомиоза // Ж. акуш. и жен. болезн. – 2015. – № 6. – С. 51–57.
16. Пономаренко И.В., Конева О.А., Алтухова О.Б. Молекулярные основы этиопатогенеза и клиники эндометриоза // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2016. – № 19 (240). – С. 11–16.
17. Привалова Е.Е., Медведев Б.И., Зайнетди-нова Л.Ф. Клинико-иммунологическая характеристика пациенток с наружным генитальным эндометриозом // Человек. Спорт. Медицина. – 2008. – № 19 (199).
18. Слесарева К.В., Ермолова Н.В., Линде В.А., Томай Л.Р., Колесникова Л.В., Скачков Н.Н., Марка-рьян И.В. Особенности клинического профиля пациен-ток репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 4.
19. Слободянюк Б.А., Попов А.А., Чантурия Т.З., Мананикова Т.Н., Мачанските О.В., Федоров А.А., Буды-кина Т.С. Иммунологические аспекты эндометриоидной болезни // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 37. – С. 123–128.
20. Целюба Е.А., Белокриницкая Т.Е. Субпопуляции лимфоцитов, иммуноглобулины и антигены главного комплекса гистосовместимости HLA i класса у пациен-ток с генитальным эндометриозом // Acta Biomedica Scientifica. – 2012. – № 3–1. – С. 89–92.
21. Цицкарава Д.З., Ярмолинская М.И., Цыпурдее-ва А.А., Рулев В.В., Селютин А.В., Сельков С.А. Иммуно-логические нарушения у пациенток с глубоким инфильт-ративным эндометриозом // Ж. акуш. и жен. болезн. – 2016. – Т. 75. – С. 68–69.
22. Ярмолинская М.И., Сельков С.А. Особенности планирования и ведения беременности у женщин с ге-нитальным эндометриозом // Ж. акуш. и жен. болезн. – 2011. – № 3.
23. Altan M.Z., Denis D., Kagan D., Grund E.M., Palmer S.S., Nataraja S.G. A long-acting tumor necrosis factor α -binding protein demonstrates activity in both in vitro and in vivo models of endometriosis // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2010. – № 334 (2). – P. 460–466. doi: 10.1124/jpet.110.166488
24. Guo Y., Chen Y., Liu L.-B. IL-22 in the endometriotic milieu promotes the proliferation of endometrial stromal cells via stimulating the secretion of CCL2 and IL-8 // Inter-national Journal of Clinical and Experimental Pathology. – 2013. – № 6 (10). – P. 2011–2020.
25. Herington J.L., Bruner-Tran K.L., Lucas J.A., Osteen K.G. Immune interactions in endometriosis // Ex-pert review of clinical immunology. – 2011. – № 7 (5). – P. 611–626. doi:10.1586/eci.11.53.
26. 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. – P. 47–52. doi: 10.1159/000119091.
27. Johnson N.P., Hummelshoj L., et al. Consensus on the current management of endometriosis // Hum. Reprod. – 2013. – № 28. – P. 1552–1568. doi: 10.1093/humrep/det050.
28. Jorgensen H., Hill A.S., Beste M.T., Kumar M.P., Chiswick E., Fedorcsak P., Isaacson K.B., Lauffenburger D.A., Griffith L.G., Qvigstad E. Peritoneal fluid cytokines related to endometriosis in patients evaluated for infertility // Fertil. Steril. – 2017. – № 107 (5). – P. 1191–1199.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.03.013.
29. Kitawaki J., Kusuki I., Yamanaka K., Suganuma I. Maintenance therapy with dienogest following gonado-tropinreleasing hormone agonist treatment for endo-metriosissassociated pelvic pain // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2011. – № 157 (2). – P. 212–216. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.03.012.
30. Li S., Fu X., Wu T., Yang L., Hu C., Wu R. Role of interleukin-6 and its receptor in endometriosis // Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research. – 2017. – № 23. – P. 3801–3807. doi:10.12659/MSM.905226.
31. Linjie Z., Shengtao Z., Liang Z., Xia Z. The expres-sion and functionality of stromal caveolin 1 in human adenomyosis // Human Reproduction. – 2013. – № 28 (5). – P. 1324–1338. doi: 10.1093/humrep/det042.
32. Lupicka M., Socha B., Szczepańska A., Korzekwa A. Expression of pluripotency markers in the bovine uterus with adenomyosis // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2015. – № 13. – P. 110. doi: 10.1186/s12958-015-0106-0.
33. Mier-Cabrera J., Jimenez-Zamudio L., Garcia-Latorre E., Cruz-Orozco O. and Hernandez-Guerrero C. Quantitative and qualitative peritoneal immune profiles, T-cell apoptosis and oxidative stress-associated charac-teristics in women with minimal and mild endometriosis // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2011. – № 118. – P. 6–16. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02777.x.
34. Nathalie Cloutier, Isabelle Allaeys, Genevieve Marcoux, et al. Platelets release pathogenic serotonin and return to circulation after immune complex-mediated sequestration // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2018, 201720553.
35. Othman E.E.-D.R., Hornung D., Salem H.T., Kha-lifa E.A., El-Metwally T.H., Al-Hendy A. Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis // European Journal of Obstetrics Gynecology and Repro-ductive Biology. – 2008. – № 137 (2). – P. 240–246. doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.05.001.
36. Polak G., Barczynski B., Kwasniewski W., Bedna-rek W., Wertel I., Derewianka-Polak M., et al. Low-density lipoproteins oxidation and endometriosis // Mediators Infl amm. – 2013. – P. 167–78.

37. Prathoomthong S., Tingthanatikul Y., Lertvikool S., Rodrat N., Waiyaput W., Ditharot K., Sophonsritsuk A. The effects of dienogest on macrophage and natural killer cells in adenomyosis: a randomized controlled study // International Journal of Fertility & Sterility. – 2018. – № 11(4). – P. 279–286. doi: 10.22074/ijfs.2018.5137.

38. Scholl B., Bersinger N.A., Kuhn A. Correlation between symptoms of pain and peritoneal fluid inflammatory cytokine concentrations in endometriosis // Gynecol. Endocrinol. – 2009. – № 25 (11). – P. 701–706. doi: 10.3109/09513590903159680.

39. Seeber B., Sammel M.D., Fan X., Gerton G.L., Shaunik A., Chittams J., Barnhart K.T. Panel of markers can accurately predict endometriosis in a subset of patients // Fertility and Sterility. – 2008. – № 89 (5). – P. 1073–1081. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.05.014.

40. Shang W-Q., Yu J-J., Zhu L., et al. Blocking IL-22, a potential treatment strategy for adenomyosis by inhibiting crosstalk between vascular endothelial and endometrial stromal cells // American Journal of Translational Research. – 2015. – № 7 (10). – P. 1782–1797.

41. Université Laval. Unexpected role of platelets in immune response [Electronic resource] // ScienceDaily. – 1 February, 2018. URL: www.sciencedaily.com/releases/2018/02/180201115733.htm.

42. Wang Q., Wang L., Shao J. L-22 enhances the invasiveness of endometrial stromal cells of adenomyosis in an autocrine manner // International Journal of Clinical and Experimental Pathology. – 2014. – № 7 (9). – P. 5762–5771.

REFERENCES

1. Avramenko N.V. Endometrio: patogenez, klassifikatsia, diagnostika, sovremennye aspekty terapii [Endometriosis: pathogenesis, classification, diagnostics, modern therapeutic options]. *Patologia* [Pathology], 2014, no. 2, pp. 4–11. (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. Adamyan L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. Endometriozy [Endometrioses]. *Meditsyna* [Medicine], 2006, p. 411. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Adamyan L.V., Farkhat K.N., Makiyan Z.N., Savilova A.M. Molekulyarno-biologicheskaya kharakteristika eutopicheskogo i ektopicheskogo endometriya [Molecular and biological characteristics of eutopic and ectopic endometrium]. *Problemy reproduksii* [Problems of reproduction], 2015, no. 21 (5), pp. 8–16. (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Adamyan L.V. Endometrio: diagnostika, lechenie i reabilitatsia. Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bolnykh [Endometriosis: diagnostics, treatment and rehabilitation. Clinical guidelines on patient management]. Moscow, 2016.

5. Borovkova L.V., Panova T.V., Sumina T.V. Osobennosti klinicheskogo techenia beremennosti, rodov, sostoyaniya fetoplatsentarnogo kompleksa, morfologicheskaya kartina posleda u zhentshin prolechnykh po povodu naruzhnogo genitalnogo endometrioza [The clinical course of pregnancy and labour, the condition of the fetoplacental unit and morphology of the afterbirth in patients undergoing treatment for external endometriosis]. *Meditsynskiy almanakh* [Medical almanac], 2010, no. 2, pp. 169–174. (In Russ.; abstr. in Engl.).

6. Gasanova H.A. Osobennosti immunnogo otveta u bolnykh naruzhnym genitalnym endometriozy [Immune response in women with external endometriosis]. *Vestnik khirurgii Kazakhstana* [Bulletin of Surgery of Kazakhstan], 2010, no. 3 (23), pp. 59–62. (In Russ.; abstr. in Engl.).

7. Enkova E.V., Korotkiy I.N., Frolov M.V. Issledovanie fagotsytarnoy aktivnosti naruzhnogo genitalnogo endometrioza kak markera kletchnogo zvena immuniteta [The study of phagocyte activity of external endometriosis as a marker of cellular immunity]. *Meditsynskiy vestnik Severnogo Kavkaza* [Medical Bulletin of the North Caucasus], 2015, no. 4 (38), pp. 376–379. (In Russ.; abstr. in Engl.).

8. Igenbaeva E.V., Uzlova T.V., Kurenkov E.L. Mediko-sotsialnyy portret patsientok s endometriozy [Medical and social characteristics of patients with endometriosis]. *Chelovek. Sport. Meditsina* [Man. Sport. Medicine], 2016, Vol. 16, no. 3, pp. 13–18. (In Russ.; abstr. in Engl.).

9. Kalashnikova S.N., Zharova N.V. Varianty krovosnabzheniya yaichnikov zhentshin zrelogo vozrasta v zavisimosti ot somatotipa [Variants of ovarian blood supply in middle-aged women based on their body type and build]. *Ukrainskiy morfologicheskiiy almanakh* [Ukrainian morphological almanac], 2010, no. 1, 8, pp. 36–38. (In Russ.; abstr. in Engl.).

10. Kachalina T.S., Semerikova M.V., Strongin L.G. Sovremennye predstavleniya o patogeneze naruzhnogo genitalnogo endometrioza [Current insight into pathogenesis of external endometriosis]. *Sovremennye tekhnologii v meditsyne* [Modern technologies in medicine], 2011, no. 1, pp. 117–122. (In Russ.; abstr. in Engl.).

11. Loginova O.N., Sonova M.M. Klinicheskie osobennosti naruzhnogo genitalnogo endometrioza [Clinical features of external endometriosis]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya* [Obstetrics, gynecology and reproduction], 2011, no. 3, pp. 78–81. (In Russ.; abstr. in Engl.).

12. Nasyrova R.F., Sotnikova L.S., Novitsky V.V., Zhukova N.G., Baikov A.N., Krivotsheva G.V. Sostoyanie vegetativnoy regulatsii pri endometrioze u zhentshin reproduktivnogo vozrasta s trevozhno-depressivnymi rasstroystvami [Vegetative regulation in patients of reproductive age with endometriosis and anxiety and depressive disorders]. *Byulleten sibirskoy meditsyny* [Bulletin of Siberian medicine], 2009, no. 3, pp. 58–63. (In Russ.; abstr. in Engl.).

13. Oparin I.S., Dukhin A.O., Shapievsky B.M. Sovremennye predstavleniya o patogeneze endometrioidnoy bolezni [Current insight into the pathogenesis of endometriosis]. *Vestnik RUDN. Seriya Meditsyna* [Bulletin of RUDN University. Series: Medicine], 2012, no. 5, pp. 476–486. (In Russ.; abstr. in Engl.).

14. Pavlov R.V., Selkov S.A. Osobennosti populyatsionnogo sostava i funktsionalnoy aktivnosti kletok peritonealnoy zhidkosti u zhentshin s naruzhnym genitalnym endometriozy [Composition and functional activity of cells in peritoneal fluid of women with external endometriosis]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei* [Journal of Obstetrics and Female Diseases], 2008, no. 3, pp. 67–71. (In Russ.; abstr. in Engl.).

15. Pechenikova V.A., Akopyan R.A., Kvetnoy I.M. K voprosu o patogeneticheskikh mekhanizmach razvitiya i progressii vnutrennego genitalnogo endometrioza- adenomioza [Pathogenetic mechanisms of internal endometriosis onset and progression]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei* [Journal of Obstetrics and Female Diseases], 2015, no. 6, pp. 51–57. (In Russ.; abstr. in Engl.).

16. Ponomarenko I.V., Koneva O.A., Altukhova O.B. Molekulyarnye osnovy etiopatogeneza i kliniki endometrioza [Molecular mechanisms underlying etiopathogenesis and clinical manifestations of endometriosis]. *Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya Meditsyna. Farmatsia* [Scientific statements of BelSU. Series: Medicine. Pharmacy], 2016, no. 19 (240), pp. 11–16. (In Russ.; abstr. in Engl.).

17. Privalova E.E., Medvedev B.I., Zainetdinova L.F. Kliniko-immunologicheskaya kharakteristika patsientok s naruzhnym genitalnym endometriozy [Clinical and immunological characteristics of patients with external endometriosis]. *Chelovek. Sport. Meditsina* [Man. Sport. Medicine], 2008, no. 19 (199), pp. 105–108. (In Russ.; abstr. in Engl.).

18. Slesareva K.V., Ermolova N.V., Linde V.A., Tomai L.R., Kolesnikova L.V., Skachkov N.N., Markaryan I.V. Osobennosti klinicheskogo profilya patsientok reproduktivnogo vozrasta s naruzhnym genitalnym endometriozy [Specificities of clinical profile of patients of reproductive age with external genital endometriosis].

[Clinical profile of patients of reproductive age having external endometriosis]. *Meditsinsky vestnik Yuga Rossii* [Medical Bulletin of the South of Russia], 2013, no. 4, pp. 142–145. (In Russ.; abstr. in Engl.).

19. Slobodyanyuk B.A., Popov A.A., Chanturiya T.Z., Manannikova T.N., Machanskite O.V., Fedorov A.A., Budykina T.S. Immunologicheskie aspekty endometrioidnoy bolezni [Immunological aspects of endometriosis]. *Almanakh klinicheskoy meditsiny* [Almanac of clinical medicine], 2015, no. 37, pp. 123–128. (In Russ.; abstr. in Engl.).

20. Tselyuba E.A., Belokrinitskaya T.E. Subpopulyatsii limfotsytov, immunoglobuliny i antigeny glavnogo kompleksa histosovmestimosty HLA klassa u patsientok s genitalnym endometrioziem [Lymphocyte subpopulation, immunoglobulins and antigen HLA complex in patients with external endometriosis]. *Acta Biomedica Scientifica*, 2012, no. 3–1, pp. 89–92. (In Russ.; abstr. in Engl.).

21. Tsytskarava D.Z., Yarmolinskaya M.I., Tsyurdeeva A.A., Rulev V.V., Selyutin A.V., Selkov S.A. Immunologicheskie narusheniya u patsientok s glubokim infiltrativnym endometrioziem [Immune disorders in patients with deep infiltrating endometriosis]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei* [Journal of Obstetrics and Female Diseases], 2016, Vol. 75, pp. 68–69. (In Russ.; abstr. in Engl.).

22. Yarmolinskaya M.I., Selkov S.A. Osobennosti planirovaniya i vedeniya beremennosti u zhentshin s genitalnym endometrioziem [Characteristics of planning pregnancy and its management in patients with external endometriosis]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei* [Journal of Obstetrics and Female Diseases], 2011, no. 3, pp. 176–182.

23. Altan M.Z., Denis D., Kagan D., Grund E.M., Palmer S.S., Nataraja S.G. A long-acting tumor necrosis factor α -binding protein demonstrates activity in both in vitro and in vivo models of endometriosis. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2010, no. 334 (2), pp. 460–466. doi: 10.1124/jpet.110.166488

24. Guo Y., Chen Y., Liu L.-B. IL-22 in the endometriotic milieu promotes the proliferation of endometrial stromal cells via stimulating the secretion of CCL2 and IL-8. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2013, no. 6 (10), pp. 2011–2020.

25. Herington J.L., Bruner-Tran K.L., Lucas J.A., Osteen K.G. Immune interactions in endometriosis. Expert review of clinical immunology, 2011, no. 7 (5), pp. 611–626. doi:10.1586/eci.11.53.

26. 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, no. 66, pp. 47–52. doi: 10.1159/000119091.

27. Johnson N.P., Hummelshoj L., et al. Consensus on the current management of endometriosis. *Hum. Reprod.*, 2013, no. 28, pp. 1552–1568. doi: 10.1093/humrep/det050.

28. Jorgensen H., Hill A.S., Beste M.T., Kumar M.P., Chiswick E., Fedorcsak P., Isaacson K.B., Lauffenburger D.A., Griffith L.G., Qvigstad E. Peritoneal fluid cytokines related to endometriosis in patients evaluated for infertility. *Fertil. Steril.*, 2017, no. 107 (5), pp. 1191–1199.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.03.013.

29. Kitawaki J., Kusuki I., Yamanaka K., Suganuma I. Maintenance therapy with dienogest following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis-associated pelvic pain. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2011, no. 157 (2), pp. 212–216. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.03.012.

30. Li S., Fu X., Wu T., Yang L., Hu C., Wu R. Role of interleukin-6 and its receptor in endometriosis. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2017, no. 23, pp. 3801–3807. doi:10.12659/MSM.905226.

31. Linjie Z., Shengtao Z., Liang Z., Xia Z. The expression and functionality of stromal caveolin 1 in human adenomyosis. *Human Reproduction*, 2013, no. 28 (5), pp. 1324–1338. doi: 10.1093/humrep/det042.

32. Lupicka M., Socha B., Szczepańska A., Korzekwa A. Expression of pluripotency markers in the bovine uterus with adenomyosis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2015, no. 13, p. 110. doi: 10.1186/s12958-015-0106-0.

33. Mier-Cabrera J., Jimenez-Zamudio L., Garcia-Latorre E., Cruz-Orozco O. and Hernandez-Guerrero C. Quantitative and qualitative peritoneal immune profiles, T-cell apoptosis and oxidative stress-associated characteristics in women with minimal and mild endometriosis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2011, no. 118, pp. 6–16. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02777.x.

34. Nathalie Cloutier, Isabelle Allaey, Genevieve Marcoux, et al. Platelets release pathogenic serotonin and return to circulation after immune complex-mediated sequestration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2018, 201720553.

35. Othman E.E.-D.R., Hornung D., Salem H.T., Khalifa E.A., El-Metwally T.H., Al-Hendy A. Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 2008, no. 137 (2), pp. 240–246. doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.05.001.

36. Polak G., Barczynski B., Kwasniewski W., Bednarek W., Wiertel I., Derewianka-Polak M., et al. Low-density lipoproteins oxidation and endometriosis. *Mediators Inflamm.*, 2013, pp. 167–78.

37. Prathoomthong S., Tingthanatikul Y., Lertvikool S., Rodratn N., Waiyaput W., Dittarot K., Sophonsritsuk A. The effects of dienogest on macrophage and natural killer cells in adenomyosis: a randomized controlled study. *International Journal of Fertility & Sterility*, 2018, no. 11(4), pp. 279–286. doi: 10.22074/ijfs.2018.5137.

38. Scholl B., Bersinger N.A., Kuhn A. Correlation between symptoms of pain and peritoneal fluid inflammatory cytokine concentrations in endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.*, 2009, no. 25 (11), pp. 701–706. doi: 10.3109/09513590903159680.

39. Seeber B., Sammel M.D., Fan X., Gerton G.L., Shaunik A., Chittams J., Barnhart K.T. Panel of markers can accurately predict endometriosis in a subset of patients. *Fertility and Sterility*, 2008, no. 89 (5), pp. 1073–1081. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.05.014.

40. Shang W.-Q., Yu J.-J., Zhu L., et al. Blocking IL-22, a potential treatment strategy for adenomyosis by inhibiting crosstalk between vascular endothelial and endometrial stromal cells. *American Journal of Translational Research*, 2015, no. 7 (10), pp. 1782–1797.

41. Universite Laval. Unexpected role of platelets in immune response [Electronic resource]. *ScienceDaily*, 1 February, 2018. URL: www.sciencedaily.com/releases/2018/02/2018021115733.htm.

42. Wang Q., Wang L., Shao J. L-22 enhances the invasiveness of endometrial stromal cells of adenomyosis in an autocrine manner. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2014, no. 7 (9), pp. 5762–5771.

Контактная информация

Сердюков Сергей Викторович – к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: ssv-414.001@mail.ru