



Роль иммунной системы в патогенезе эндометриоза

О.О. Кабанова¹, А.Г. Мелкумян², Л.В. Кречетова², И.В. Менжинская², С.В. Павлович²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье представлен критический анализ данных о роли иммунных факторов в патогенезе эндометриоза. Накопленные к настоящему времени результаты исследований убедительно демонстрируют, что в основе возникновения, прогрессирования и персистенции заболевания значимая роль принадлежит аномальной субклинической воспалительной реакции и нарушениям в системе иммунного контроля. Несмотря на то, что множество исследований посвящено отдельным звеньям иммунных нарушений в патогенезе эндометриоза, до сих пор нет единой картины, обобщающей эти данные. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на поиск иммунологических показателей, которые могут быть использованы в качестве маркеров для клинического применения при неинвазивной диагностике этого заболевания. Остается актуальным также поиск специфических иммунных маркеров, которые бы могли стать мишенью таргетной иммунотерапии эндометриоза.

Ключевые слова: эндометриоз, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, аутоиммунитет, аутоантитела, цитокины, интерлейкины

Для цитирования: Кабанова О.О., Мелкумян А.Г., Кречетова Л.В., Менжинская И.В., Павлович С.В. Роль иммунной системы в патогенезе эндометриоза. Гинекология. 2021;23(6):485–492. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.200966

REVIEW

The role of the immune system in the pathogenesis of endometriosis

Olga O. Kabanova¹, Arika G. Melkumian², Liubov V. Krechetova², Irina V. Menzhinskay², Stanislav V. Pavlovich²

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

²Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

The review presents a critical analysis of data on the role of immune factors in the pathogenesis of endometriosis. The research results accumulated by now convincingly demonstrate that an abnormal subclinical inflammatory response and disorders in the immune control system play a significant role in the onset, progression and persistence of endometriosis. In spite of the fact that many studies are concentrates on particular components of immune disorders in the pathogenesis of endometriosis, there is still no overall picture summarizing these data. Further research is needed to find immunological parameters that can be used as markers for clinical use in non-invasive diagnosis of this disease. The search for specific immune markers that could be used for target immunotherapy of endometriosis also remains relevant.

Keywords: endometriosis, cellular immunity, humoral immunity, autoimmunity, autoantibodies, cytokines, interleukins

For citation: Kabanova OO, Melkumian AG, Krechetova LV, Menzhinskay IV, Pavlovich SV. The role of the immune system in the pathogenesis of endometriosis. Gynecology. 2021;23(6):485–492. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.200966

Введение

Эндометриоз – хроническое воспалительное, гормонозависимое, гинекологическое заболевание, патофизиология которого до конца не изучена [1]. Одна из основных теорий патогенеза эндометриоза – ретроградная менструация, т.е. распространение клеток эндометрия по маточным трубам, впервые описанная J. Sampson (1927 г.) [2]. Однако извест-

но, что это явление встречается у большинства женщин репродуктивного возраста, но не у всех из них развивается заболевание. Достигнув брюшной полости, клетки эндометрия у здоровых женщин не имплантируются и удаляются системой «иммунного надзора» и посредством апоптоза. В брюшной полости формируется экссудат из брюшины и главным образом из яичников. Это микроокружение может

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Кабанова Ольга Олеговна** – студентка 6-го курса фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова».

E-mail: kabanova.olya2012@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2936-0571

Мелкумян Арика Гагиковна – аспирант ФГБУ «НМИЦ АГП

им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: dr.melkumyan@gmail.com;

ORCID: 0000-0001-8856-000X

Кречетова Любовь Валентиновна – д-р мед. наук, зав. лаб. клин. иммунологии

ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: l_krechetova@oparina4.ru;

ORCID: 0000-0001-5023-3476

Менжинская Ирина Владимировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. клин.

иммунологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».

E-mail: menirvl@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5385-0370

Павлович Станислав Владиславович – канд. мед. наук, доц., проф. каф.

акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»,

ученый секретарь. E-mail: st.pavlovich@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1313-7079

✉ **Olga O. Kabanova** – Student, Lomonosov Moscow State University.

E-mail: kabanova.olya2012@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2936-0571

Arika G. Melkumian – Graduate Student, Kulakov National Medical Research

Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.

E-mail: dr.melkumyan@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8856-000X

Liubov V. Krechetova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center

for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: l_krechetova@oparina4.ru;

ORCID: 0000-0001-5023-3476

Irina V. Menzhinskay – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center

for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: menirvl@gmail.com;

ORCID: 0000-0002-5385-0370

Stanislav V. Pavlovich – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kulakov National Medical

Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.

E-mail: st.pavlovich@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1313-7079

влиять на процессы в брюшной полости, также содержит различные клетки иммунной системы, эндометрия, эритроциты, которые синтезируют и секретируют факторы роста, ангиогенные факторы и цитокины [3]. Все перечисленные факторы способствуют развитию хронического субклинического воспаления, неоангиогенеза, разрастанию ткани, прорастанию нервных волокон в эндометриодные очаги и другим гиперпролиферативным процессам [4].

Высказано предположение, что у женщин с эндометриозом развитию заболевания могут способствовать изменения клеточного и гуморального иммунитета, которые, вероятно, препятствуют клиренсу клеток эндометрия. В результате чего эти клетки достигают брюшной полости [5, 6]. Для формирования эндометриодного очага фрагментам эндометрия, попавшим в брюшную полость, необходимо прикрепиться к поверхности, а затем имплантироваться в брюшину и модифицировать ее. Имплантации и дальнейшей пролиферации способствует деградация внеклеточного матрикса вследствие активности аномальных белков системы активаторов плазминогена, а также различных матриксных металлопротеиназ (ММП), среди которых при эндометриозе отмечается увеличение уровней ММП-2, ММП-3, ММП-7 и ММП-9 [7].

Состоящие из эпителиальных, стромальных, эндотелиальных, железистых и иммунных клеток эндометриодные очаги гетерогенны по своей природе и демонстрируют измененный воспалительный профиль по сравнению с нормальным эндометрием [8]. Имплантация и превращение клеток эндометрия в эндометриодный очаг приводят к привлечению к нему большого количества разнообразных иммунных клеток и развитию интенсивного воспаления с повышением уровня провоспалительных цитокинов, факторов роста и ангиогенеза. В очагах эндометриодного разрастания также выявили повышенную экспрессию генов, связанных с привлечением иммунных клеток, продукцией цитокинов и молекул клеточной адгезии [8]. Имеются данные об активации механизма мобилизации фибробластов и разрастании соединительной ткани [9], а также об изменениях в системе комплемента [10].

В настоящее время существуют убедительные доказательства нарушения почти всех звеньев иммунного ответа у женщин с эндометриозом: снижение активности Т-клеток и цитотоксичности натуральных киллеров (НК-клетки), поликлональная активация В-клеток и повышение выработки ими антител, увеличение количества и активационного статуса перитонеальных макрофагов, активация системы комплемента, а также изменения в системе медиаторов воспаления [11]. Однако неясно, способствуют ли перечисленные изменения развитию заболевания или, наоборот, являются следствием эктопического роста эндометрия [12].

В связи с этим понимание роли и места иммунной системы в патогенезе эндометриоза может внести вклад в разработку новых терапевтических стратегий, включающих поиск негормональных иммуномодулирующих препаратов [11].

Клетки, формирующие реакции врожденного иммунитета

Среди основных клеток врожденного иммунитета, участвующих в патогенезе эндометриоза, выделяют нейтрофилы, макрофаги и НК-клетки [12].

Нейтрофилы принимают участие в активации воспалительных процессов, мобилизации и дифференцировке макрофагов, ангиогенезе, а также инфильтрируют места локализации опухолей. Механизм их действия реализуется тремя путями: за счет продукции окислительных радикалов, высвобождения гранул и образования нейтрофильных внеклеточных ловушек [13].

В перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом наблюдается инфильтрация нейтрофилами [14]. Это, вероятно, является результатом повышенных концентраций сильнодействующих хемоаттрактантов нейтрофилов, таких как интерлейкин (ИЛ)-8, присутствующих в плазме и перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом [15]. На мышинной модели показали достижение пика нейтрофильной инфильтрации на ранних этапах развития эндометриоза с последующим снижением, что позволило предположить важность роли нейтрофилов на первых стадиях развития заболевания [16]. В подтверждение этого вывода можно привести результаты эксперимента, в котором раннее истощение нейтрофилов у мышей с использованием антител против рецептора гранулоцитов-1 (Gr-1) привело к уменьшению образования эндометриодных поражений [17]. Следует, однако, отметить, что одни и те же антитела против Gr-1 снижали как уровень нейтрофилов крови, так и уровень Gr-1+ моноцитов [18]. Таким образом, наблюдаемый эффект уменьшения образования эндометриодных поражений не может быть связан исключительно с нейтрофилами.

При эндометриозе и в периферической крови, и в перитонеальной жидкости обнаружено снижение скорости апоптоза нейтрофилов. Установлено существование антиапоптотических факторов в плазме крови и перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом, а также обнаружена большая устойчивость нейтрофилов к спонтанному апоптозу [19], с чем можно связать и хронизацию воспалительного процесса в брюшной полости.

Показано, что в очагах воспаления в рекрутировании нейтрофилов посредством высвобождения хемокинов играют ключевую роль макрофаги и тучные клетки [19].

В перитонеальной жидкости макрофаги являются наиболее распространенным типом иммунных клеток, а при эндометриозе их количество и активность увеличиваются также, как и вырабатываемые ими цитокины [20].

Активированные макрофаги регулируют состав перитонеальной среды посредством фагоцитоза, удаляя эритроциты, фрагменты поврежденной ткани, продукты клеточного распада [20] или продуцируя растворимые медиаторы, такие как цитокины, простагландины, компоненты комплемента и ферменты. Посредством секреции этих иммунных медиаторов макрофаги могут способствовать развитию воспаления, репарации тканей, неоваскуляризации, а также мобилизации фибробластов и эндотелиальных клеток [21]. Цитокины, продуцируемые макрофагами, модулируют активность других иммунных клеток: Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток. Например, в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом не обнаруживается секретируемый макрофагами ингибитор апоптоза 6 (Aip6), который подавляет апоптоз Т-лимфоцитов и НК-клеток, а также ингибирует продукцию иммуноглобулинов (Ig) [22].

Несмотря на повышенное количество и активность макрофагов, их фагоцитарная активность при эндометриозе снижается [20], они не способны элиминировать эктопические клетки эндометрия, которые достигают полости в результате ретроградной менструации [23]. Доказано, что у пациенток с эндометриозом вне зависимости от стадии патологического процесса перитонеальные макрофаги экспрессируют меньшее число скавенджер-рецепторов CD204 и CD36, экспрессия которых не увеличивается в ответ на стимуляцию макрофагов клетками аутологичного эндометрия [23]. Фагоцитоз также регулируется посредством активации ММП. Как снижение экспрессии скавенджер-рецепторов, так и активность ММП подавляются простаглан-

дином E₂, который сверхэкспрессируется у пациенток с эндометриозом [24]. На выживаемость регургитированных в брюшную полость клеток эндометрия помимо уменьшения фагоцитарной способности макрофагов влияет тот факт, что их количество может значительно превышать элиминационную способность макрофагов [25].

В настоящее время макрофаги принято делить на 2 основные группы с разными функциями [26]: 1-я – макрофаги M1, которые продуцируют большое количество воспалительных цитокинов и специализируются на устранении микроорганизмов и дефектных клеток; 2-я – макрофаги M2, модулирующие адаптивный иммунный ответ, способствуют ангиогенезу, восстановлению тканей и удаляют продукты клеточного распада. По некоторым данным, в брюшине и очагах поражения значительно преобладают макрофаги M2 (CD163⁺/CD206⁺) [19, 27]. Эксперименты с уменьшением числа макрофагов дополнительно продемонстрировали ключевую роль макрофагов M2 в имплантации, развитии и персистенции эндометриоза [19, 28]. Кроме того, выборочный адаптивный перенос макрофагов M2 показал, что они способствуют прогрессированию эндометриоза [19]. Однако F. Itoh и соавт. сообщают об отсутствии различий в количестве перитонеальных макрофагов M2 у пациенток с эндометриозом и у пациенток из контрольной группы [29]. Есть также и другое исследование, показавшее, что в эутопическом эндометрии пациенток с эндометриозом по сравнению со здоровыми преобладают M1-макрофаги [30].

НК-клетки – большие гранулярные лимфоциты врожденной иммунной системы, которые могут уничтожать множество различных типов клеток-мишеней и секретировать цитокины, которые участвуют в формировании адаптивного иммунного ответа и в восстановлении целостности тканей. Важно, что НК-клетки обладают способностью уничтожать собственные трансформированные или инфицированные клетки без предварительной сенсибилизации [31].

Эктопические клетки эндометрия не являются мишенью НК-клеток и не удаляются ими в результате не совсем ясного механизма ускользания от системы «иммунного надзора» [32]. Снижение цитотоксической активности НК-клеток в отношении клеток эндометрия у женщин с эндометриозом, обратно коррелирующее со стадией заболевания, впервые описали D. Oosterlynck и соавт. (1991 г.) [33, 34]. Это явление выражено в брюшной полости, но также наблюдается среди НК-клеток в периферической крови [35]. Несмотря на снижение функции НК-клеток при эндометриозе, механизмы этого подавления непонятны.

НК-клетки имеют множество поверхностных активирующих (KAR) и ингибирующих (KIR) рецепторов, экспрессия которых нарушена у пациенток с эндометриозом. Сообщалось о повышенной экспрессии ингибирующих рецепторов на перитонеальных НК-клетках у женщин с эндометриозом, что может объяснить снижение их активности у этих пациенток [36]. Среди активирующих поверхностных рецепторов можно выделить два основных: NKG2D и CD16 (FcγRIIIa). CD16 обладает способностью связывать и разрушать покрытые IgG стрессовые клетки посредством антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. Кроме того, цитотоксическая активность НК-клеток может быть индуцирована цитокинами, такими как ИЛ-2 [3].

Определено, что НК-клетки важны для взаимосвязи врожденного и адаптивного иммунитета, они имеют разные подтипы. НК-Т-клетки составляют 15–20% от всей субпопуляции НК-клеток и 3–5% от всех лимфоцитов периферической крови. Они экспрессируют мембранный комплекс CD3 рецептора Т-клеток (TCR) в дополнение к классиче-

ской экспрессии CD16. НК-Т-клетки могут как убивать клетки-мишени, так и секретировать цитокины, такие как ИЛ-4 и ИЛ-10, которые важны для контроля аутоиммунных реакций [37].

НК-клетки вносят вклад в аутоиммунный баланс, воздействуя на клетки, презентующие аутоантигены. Следовательно, их пониженная активность при эндометриозе может объяснить повышенную аутоиммунную реактивность [25].

Роль адаптивного иммунитета

Т- и В-лимфоциты являются основными компонентами адаптивного иммунитета и играют важную роль в выживании и пролиферации клеток эндометрия. Эндометриоз характеризуется сниженной активностью цитотоксических Т-клеток, модуляцией секреции цитокинов Т-хелперами (Th-клетками) и выработкой аутоантител В-лимфоцитами [20, 38].

Т-лимфоциты по их функциональной направленности подразделяются на CD4⁺ (Th-клетки с хелперной, вспомогательной активностью) и CD8⁺ (с цитотоксической направленностью). CD4⁺-Т-клетки делятся на Th1, Th2 и Th17, которые секретируют различные цитокины и выполняют всевозможные функции. Th1 способствуют дифференцировке Т-клеток в сторону цитотоксического эффекторного ответа, активируют моноциты и макрофаги. Th2 способствуют дифференцировке В-клеток в плазматические клетки, которые секретируют антитела. У пациенток с эндометриозом обнаружено смещение баланса Th1/Th2 в сторону Th2-клеток, вероятно, вследствие сильной внутриклеточной экспрессии ИЛ-4 и отсутствия ИЛ-2 в лимфоцитах [20, 38]. CD8⁺-Т-клетки могут активировать макрофаги и разрушать клетки, инфицированные вирусом или внутриклеточными патогенами [9]. Th17 синтезируют цитокины, привлекающие нейтрофилы и активирующие синтез защитных факторов в клетках эпителия. Таким образом, Th17 стягивают нейтрофилы и эпителиальные клетки в реакции адаптивного иммунитета. В настоящее время считается, что иммунный ответ, развивающийся по Th17-типу, наиболее важен на начальных этапах тканевого воспаления [39].

Исследования, в которых оценивали Т-лимфоциты у пациенток с эндометриозом, показали увеличение соотношения CD4⁺/CD8⁺-клеток и повышенную концентрацию каждой субпопуляции в перитонеальной жидкости, но с относительным снижением среди CD4⁺-клеток количества Th1 [40]. В эндометриодных очагах выявляется более высокая концентрация Т-лимфоцитов по сравнению с таковой в эутопическом эндометрии, но с аналогичным соотношением CD4⁺/CD8⁺ как в перитонеальной жидкости. В периферической крови изменений в соотношении указанных клеток не обнаружено [9]. Однако определено различие в субпопуляционном составе лимфоцитов в периферической крови женщин с внутренним и наружным генитальным эндометриозом. При наружном генитальном эндометриозе выявлено снижение числа CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов (с хелперной функцией), а число НК-клеток (CD16⁺) резко повышено; при внутреннем генитальном эндометриозе отмечено уменьшение количества цитотоксических Т-клеток (CD3⁺CD8⁺) и увеличение содержания НК-клеток (CD16⁺) [41]. Кроме того, для эндометриодных поражений по сравнению с эутопическим эндометрием оказалось характерным наличие субпопуляции Th17-лимфоцитов, коррелирующее со стадией заболевания и повышенным уровнем ИЛ-10 и ИЛ-17 [42, 43].

Другой важной субпопуляцией являются регуляторные Т-клетки (T-reg) с фенотипом CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} и с внутриклеточной экспрессией транскрипционного фактора Foxp3⁺. Они являются мощными супрессорами

воспалительного иммунного ответа, регулируют пролиферацию и функциональную активность Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, дендритных и NK-клеток. I. Varros и соавт. (2017 г.) в своей работе [44] приходят к выводу, что в перитонеальной жидкости и эндометриальных очагах наблюдается более высокая концентрация Т-рег и/или маркеров их экспрессии по сравнению с контрольной группой. Однако нет единого мнения о концентрации Т-рег в зуптоическом эндометрии и периферической крови этих пациенток [45]. По некоторым данным, концентрация Т-рег в периферической крови снижена [46], по другим данным – не изменена [47], корреляция между уровнем Т-рег и стадией заболевания не обнаружена [48].

Несмотря на то, что согласно большинству экспериментальных данных, при эндометриозе характерна супрессия иммунитета, некоторые компоненты иммунной системы активируются, примером чего служит поликлональная активация В-клеток [49]. В систематическом обзоре 22 исследований о роли В-клеток в патогенезе эндометриоза в большинстве случаев сообщается об увеличении присутствия или активации В-клеток у пациенток с эндометриозом, однако в 7 из 22 исследований различий в количестве В-клеток у пациенток с заболеванием и в контрольной группе не обнаружили [50].

Тем не менее установлено, что для эндометриоза характерны повышенная реактивность В-клеток, наличие депозитов IgG и компонентов комплемента в эндометрии, снижение уровня комплемента в сыворотке, что свидетельствует об аутоиммунном ответе с потреблением комплемента комплексом антиген-антитело [51]. В сыворотке крови женщин с эндометриозом выявлены антиэндометриальные антитела, продуцируемые В-клетками [52]. В исследовании Н. Bohler и соавт. (2007 г.) выявили увеличение уровня аутоантител у пациенток с эндометриозом, коррелирующее со стадией заболевания [53].

Среди антиэндометриальных антител были выделены антитела к эндометриальному трансферрину и к α -2-HS-гликопротеину [54]. Эти антитела могут служить маркерами для ранней неинвазивной диагностики эндометриоза. В исследовании J. Inagaki и соавт. (2003 г.) обнаружили значимую связь между антителами IgG к ламинину-1 и бесплодием пациенток с эндометриозом на II стадии или более [55]. В собственном исследовании авторы продемонстрировали, что антитела к эндометриальным антигенам (тропомиозину 3, тропомодулину 3), ферменту α -енолазе, стероидным (эстрадиолу, прогестерону) и гонадотропным гормонам существенно повышены у пациенток с распространенным эндометриозом, и аутоантитела к тропомиозину 3, α -енолазе и эстрадиолу могут быть перспективными для неинвазивной диагностики эндометриоза [56].

Наряду с выработкой антител В-лимфоциты производят цитокины, такие как ИЛ-6, фактор, стимулирующий колониобразование гранулоцитов-макрофагов, и ИЛ-17, которые, как показали исследования, модулируют активность иммунных клеток CD4⁺ Т-клеток и способствуют сохранению хронического субклинического воспалительного ответа при эндометриозе [57]. Кроме того, определено, что в зуптоическом эндометрии у пациенток с эндометриозом повышается уровень VCL6 (необходимого белка для развития В-клеток) [58]. В противоположность этому другие исследования показали, что экспрессия матричной РНК гена VCL6 в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом, наоборот, снижена [59].

Примечательно, что в исследовании на Т-нокаутных мышах обнаружили, что дополнительный дефицит В-клеток не

влияет на рост или ангиогенез эндометриального поражения [60].

Медиаторы воспаления: цитокины, хемокины и факторы роста

Перитонеальная жидкость пациенток с эндометриозом содержит высокие концентрации провоспалительных и ангиогенных цитокинов, хемокинов и факторов роста. Это обстоятельство, вероятно, является следствием большого количества иммунных клеток в брюшной полости. Баланс цитокинов также нарушен и в периферической крови женщин с эндометриозом, что указывает на системный характер заболевания [61, 62]. Все эти белки работают как медиаторы иммунной системы, регулируя пролиферацию и дифференцировку иммунных клеток, высвобождение ферментов и белков острой фазы, секрецию Ig и цитотоксическую активность иммунных клеток.

ИЛ-6 является одним из основных цитокинов воспалительного каскада при эндометриозе. Его уровень повышен в брюшной полости в крови таких пациенток и коррелирует с активностью заболевания [63]. ИЛ-6 продуцируется в основном макрофагами, но повышение уровней ИЛ-1 β и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) также стимулирует его выработку перитонеальными мезотелиоцитами, что дополнительно вносит вклад в локальное воспаление [31]. ИЛ-6 может подавлять пролиферацию стромальных клеток эндометрия [64], однако доказано, что клетки в эндометриальных очагах устойчивы к его действию [65]. Этот цитокин индуцирует активацию Т-лимфоцитов и дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, продуцирующие антитела, и может приводить к поликлональной стимуляции В-клеток как при аутоиммунных заболеваниях [9].

Установлено, что ИЛ-6 и трансформирующий фактор роста β 1 (ТФР- β 1) в перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом снижают цитолитическую активность NK-клеток, в частности ИЛ-6 снижает содержание компонентов цитолитических гранул NK-клеток [66, 67].

ИЛ-10 – противовоспалительный цитокин, экспрессия которого повышена при эндометриозе [68]. Он является мощным модулятором воспалительных реакций и функций иммунных клеток. ИЛ-10 ингибирует макрофаги и продукцию ими таких провоспалительных цитокинов, как интерферон γ , ИЛ-2, ИЛ-3, ФНО- α и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. На мышиной модели продемонстрировано повышение и уменьшение роста эндометриальных повреждений при введении и истощении ИЛ-10 соответственно [69]. Д.З. Цицкарева и соавт. [70] в своем исследовании также приходят к выводу о необходимости включения в схему лечения глубокого инфилтративного эндометриоза иммуномодулирующей терапии рекомбинантным ИЛ-2, уровень которого снижен вследствие повышенной экспрессии ИЛ-10.

Н. Yang и соавт. (2017 г.) совместно культивировали стромальные клетки эндометрия пациенток с эндометриозом с макрофагами и NK-клетками и пришли к выводу, что взаимодействие стромальных клеток с макрофагами снижает цитотоксичность NK-клеток предположительно за счет увеличения продукции Т-рег – ИЛ-10 и ТФР- β [71].

ФНО- α тоже повышен в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом, инициирует NF- κ B-воспалительный ответ и каскад цитокинов, прямо коррелирует со стадией заболевания [72].

Состояние иммунологической реактивности оказывает влияние и на эффективность лечения бесплодия у женщин с эндометриозом [73]. В недавних исследованиях установле-

но, что бесплодие у пациенток с эндометриозом ассоциировано с нарушением активации моноцитов, которое приводит к гиперэкспрессии сигнальных рецепторов TLR2, NLR, RAGE, а это, в свою очередь, приводит к увеличению внутриклеточной продукции ФНО- α [74, 75]. Актуальным в лечении такого бесплодия является терапевтический подход, направленный на использование глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП), который стимулирует макрофаги через NOD2-рецепторы и увеличивает экспрессию макрофагами скавенджер-рецепторов [75, 76].

ИЛ-8 тоже повышается при эндометриозе, он способствует клеточной адгезии, индуцирует хемотаксис нейтрофилов и других иммунных клеток и является мощным ангиогенным фактором. ИЛ-8 стимулирует рост эутопических и эктопических клеток эндометрия, вероятно, посредством активации ФНО- α и может защищать эктопические клетки от гибели путем апоптоза. Он вырабатывается мезотелием в ответ на стимулы провоспалительных цитокинов. Уровень ИЛ-8 может коррелировать с тяжестью заболевания [77].

Продемонстрировано, что ИЛ-19 и ИЛ-22 значительно снижены в сыворотке крови женщин с эндометриозом яичников без глубокой инфильтрации [61]. Авторы приходят к выводу, что эти противовоспалительные цитокины оказывают иммуносупрессивное действие, а снижение их количества благоприятно для развития эндометриоза яичника.

В сыворотке и перитонеальной жидкости пациенток с глубоко инфильтрирующим эндометриозом также обнаруживается ИЛ-33 в повышенных концентрациях. Показано, что внутрибрюшинные инъекции ИЛ-33 стимулируют системное воспаление, способствуют росту и васкуляризации эндометриоидного поражения [78].

МСР-1 (моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1-го типа) – провоспалительный хемокин, уровень которого повышен как в перитонеальной жидкости, так и в периферической крови у женщин с эндометриозом [79]. Он принимает участие в активации макрофагов, моноцитов и лимфоцитов и коррелирует со стадией заболевания [80].

В исследовании по сравнительной оценке профиля секретируемых в культуре *in vitro* белков клетками из эндометриоидных очагов и эутопического эндометрия женщин с наружным генитальным эндометриозом доказано, что продукция широкого спектра белков, характеризующих функциональное состояние стромальных клеток, выделенных из эктопических очагов эндометриоза, существенно изменилась, что указывает на состояние повышенной активации клеток в эндометриоидных очагах и может служить важным патогенетическим фактором развития эндометриоза [81].

В патогенезе эндометриоза немаловажную роль играет также продукция факторов роста – веществ, способных стимулировать пролиферацию и дифференцировку тканей [82]. В частности, в эндометриоидных очагах и перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом при иммуноокрашивании обнаруживается VEGF – ростовой фактор, индуцирующий ангиогенез [49, 83]. В.А. Бурлев и соавт. в 1999 г. обобщили роль ангиогенных факторов роста при гинекологических заболеваниях и предложили теорию нарушений циклического ангиогенеза как одного из ключевых факторов в патобиологии гиперпролиферативных гинекологических заболеваний [84]. Доказали, что нарушения регуляции ангиогенной активности в эутопическом эндометрии у женщин с эндометриозом и эндометриоидные поражения с высокой пролиферативной активностью сопровождались более увеличенной местной ангиогенной активностью и гораздо высокими уровнями VEGF в сыворотке крови и перитонеальной жидкости [85].

Совокупные данные о нарушениях ангиогенеза при эндометриозе привели к идее, что применение антиангиогенной терапии может быть успешным терапевтическим подходом к лечению эндометриоза по аналогии с использованием данного вида терапии при злокачественных новообразованиях, в том числе в онкогинекологии. Потенциальная эффективность антиангиогенной терапии при эндометриозе оценена в исследованиях на животных, но не сообщается о клинических испытаниях [12]. Обсуждается также и роль VEGF в патогенезе эндометриозассоциированного бесплодия [86].

Показано, что хирургическое удаление эндометриоидных поражений снижает уровень VEGF в сыворотке у пациенток [87], источником повышенной выработки могут служить эндометриоидные клетки [83] и активированные перитонеальные макрофаги [21].

ТФР- β 1 – еще один фактор роста, играющий важную роль в патогенезе эндометриоза. Его экспрессия значительно увеличена как в эндометриоидных очагах, так и в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом. Считается, что ТФР- β синтезируется перитонеальными мезотелиоцитами [88]. В эксперименте на ТФР- β 1-нокаутных мышинных моделях продемонстрировано замедление развития эндометриоза. Введение им ТФР- β 1 стимулировало развитие эндометриоидного поражения [89]. ТФР- β 1 индуцирует экспрессию активированного протеазой рецептора 2-го типа (PAR2) в эндометриоидных клетках, что стимулирует секрецию ИЛ-6 [90].

Доказано, что ТФР- β 1 участвует также в регуляции экспрессии VEGF, способствуя ангиогенезу, и может увеличивать адгезивную способность эндометриоидных клеток. В эксперименте показано, что при добавлении антител, нейтрализующих специфические ТФР- β 1-опосредованные интегрин α V, β 1 и β 4 на клеточной мембране эндометрия, адгезия эндометриоидных клеток снижалась [91].

Заключение

Накопленные в настоящее время данные исследований убедительно демонстрируют, что в основе возникновения, прогрессирования и персистенции эндометриоза значимая роль принадлежит аномальной субклинической воспалительной реакции и нарушениям в системе иммунного контроля. Несмотря на то, что множество исследований посвящено отдельным звеньям иммунных нарушений в патогенезе эндометриоза, до сих пор нет единой картины, обобщающей эти данные. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на поиск иммунологических показателей, которые могут быть использованы в качестве маркеров для клинического применения при неивазивной диагностике этого заболевания. Остается актуальным также поиск специфических иммунных маркеров, которые бы могли стать мишенью таргетной иммунотерапии эндометриоза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование: без спонсорской поддержки.

Funding: no sponsorship.

Литература/References

1. Laganà AS, Garzon S, Götte M, et al. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5615. DOI:10.3390/ijms20225615

2. Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol.* 1927;3(2):93-110.43.
3. Rižner TL. Diagnostic potential of peritoneal fluid biomarkers of endometriosis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2015;15(4):557-80. DOI:10.1586/14737159.2015.1015994
4. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор, 2017 [Iarmolinskaia MI, Ailamazian EK. Genital endometriosis. Different facets of the problem. Saint Petersburg: Eko-Vektor, 2017 (in Russian)].
5. Адамян Л.В., Арсланян К.Н., Логинова О.Н., и др. Иммунологические аспекты эндометриоза: обзор литературы. *Лечащий врач.* 2020;4:37-47 [Adamian LV, Arslanian KN, Loginova ON, et al. Immunological aspects of endometriosis: obzor literature. *Lechashchii vrach.* 2020;4:37-47 (in Russian)].
6. Ahn SH, Monsanto SP, Miller C, et al. Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis. *Biomed Res Int.* 2015;1-12. DOI:10.1155/2015/795976
7. May KE, Villar J, Kirtley S, et al. Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers. *Hum Reprod Update.* 2011;17(5):637-53. DOI:10.1093/humupd/dmr013
8. Ahn SH, Khalaj K, Young SL, et al. Immune-inflammation gene signatures in endometriosis patients. *Fertil Steril.* 2016;106(6):1420-31.e7. DOI:10.1016/j.fertnstert.2016.07.005
9. Paul Dmowski W, Braun DP. Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(2):245-63. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2004.02.001
10. Suryawanshi S, Huang X, Elishaev E, et al. Complement pathway is frequently altered in endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2014;20(23):6163-74. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-1338
11. Riccio LDGC, Santulli P, Marcellin L, et al. Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;50:39-49. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2018.01.010
12. Symons LK, Miller JE, Kay VR, et al. The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends Mol Med.* 2018;24(9):748-62. DOI:10.1016/j.molmed.2018.07.004
13. Selders GS, Fetz AE, Radic MZ, Bowlin GL. An overview of the role of neutrophils in innate immunity, inflammation and host-biomaterial integration. *Regen Biomater.* 2017;4(1):55-68. DOI:10.1093/rb/rbw041
14. Milewski Ł, Dziunycz P, Barcz E, et al. Increased levels of human neutrophil peptides 1, 2, and 3 in peritoneal fluid of patients with endometriosis: association with neutrophils, T cells and IL-8. *J Reprod Immunol.* 2011;91(1-2):64-70. DOI:10.1016/j.jri.2011.05.008
15. Monsanto SP, Edwards AK, Zhou J, et al. Surgical removal of endometriotic lesions alters local and systemic proinflammatory cytokines in endometriosis patients. *Fertil Steril.* 2016;105(4):968-77.e5. DOI:10.1016/j.fertnstert.2015.11.047
16. Lin Y-J, Lai M-D, Lei H-Y, Wing L-YC. Neutrophils and macrophages promote angiogenesis in the early stage of endometriosis in a mouse model. *Endocrinology.* 2006;147(3):1278-86. DOI:10.1210/en.2005-0790
17. Takamura M, Koga K, Izumi G, et al. Neutrophil depletion reduces endometriotic lesion formation in mice. *Am J Reprod Immunol.* 2016;76(3):193-8. DOI:10.1111/aji.12540
18. Daley JM, Thomay AA, Connolly MD, et al. Use of Ly6G-specific monoclonal antibody to deplete neutrophils in mice. *J Leukoc Biol.* 2008;83(1):64-70. DOI:10.1189/jlb.0407247
19. Bacci M, Capobianco A, Monno A, et al. Macrophages are alternatively activated in patients with endometriosis and required for growth and vascularization of lesions in a mouse model of disease. *Am J Pathol.* 2009;175(2):547-56. DOI:10.2353/ajpath.2009.081011
20. Králíčková M, Vetricka V. Immunological aspects of endometriosis: a review. *Ann Transl Med.* 2015;3(11):153. DOI:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.06.08
21. McLaren J. Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis. *Hum Reprod Update.* 2000;6(1):45-55. DOI:10.1093/humupd/6.1.45
22. Томай Л.Р., Гунько В.О., Погорелова Т.Н., и др. Значение протеомного анализа перитонеальной жидкости в выяснении патогенеза эндометриоза. *Проблемы репродукции.* 2014;20(2):52-6 [Tomai LR, Gunko VO, Pogorelova TN, et al. The value of proteomic analysis of peritoneal fluid to explore the pathogenesis of endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2014;20(2):52-6 (in Russian)].
23. Анциферова Ю.С., Посисеева Л.В., Сотникова Н.Ю., Елисеева М.А. Экспрессия сквенджер-рецепторов перитонеальными макрофагами при наружном генитальном эндометриозе. *Акушерство и гинекология.* 2012;2:46-50 [Antsiferova IuS, Posiseeva LV, Sotnikova NIu, Elisseeva MA. Expressions of peritoneal macrophage scavenger receptors in external genital endometriosis. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2012;2:46-50 (in Russian)].
24. Wu MH, Shoji Y, Wu MC, et al. Suppression of matrix metalloproteinase-9 by prostaglandin E(2) in peritoneal macrophage is associated with severity of endometriosis. *Am J Pathol.* 2005;167(4):1061-9. DOI:10.1016/S0002-9440(10)61195-9
25. Matarese G, De Placido G, Nikas Y, Alviggi C. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol Med.* 2003;9(5):223-8. DOI:10.1016/s1471-4914(03)00051-0
26. Cominelli A, Gaide Chevonnay HP, Lemoine P, et al. Matrix metalloproteinase-27 is expressed in CD163+/CD206+ M2 macrophages in the cycling human endometrium and in superficial endometriotic lesions. *Mol Hum Reprod.* 2014;20(8):767-75. DOI:10.1093/molehr/gau034
27. Smith KA, Pearson CB, Hachey AM, et al. Alternative activation of macrophages in rhesus macaques (*Macaca mulatta*) with endometriosis. *Comp Med.* 2012;62(4):303-10.
28. Haber E, Danenberg HD, Koroukhov N, et al. Peritoneal macrophage depletion by liposomal bisphosphonate attenuates endometriosis in the rat model. *Hum Reprod.* 2009;24(2):398-407. DOI:10.1093/humrep/den375
29. Itoh F, Komohara Y, Takaishi K, et al. Possible involvement of signal transducer and activator of transcription-3 in cell-cell interactions of peritoneal macrophages and endometrial stromal cells in human endometriosis. *Fertil Steril.* 2013;99(6):1705-13. DOI:10.1016/j.fertnstert.2013.01.133
30. Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, et al. Subpopulations of macrophages within eutopic endometrium of endometriosis patients. *Am J Reprod Immunol.* 2015;73(3):221-31. DOI:10.1111/aji.12331
31. Короткова Т.Д., Адамян Л.В., Степанян А.А., и др. Клеточные и молекулярные факторы врожденного иммунитета в патогенезе наружного генитального эндометриоза у женщин (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2018;24(6):22-31 [Korotkova TD, Adamian LV, Stepanian AA, et al. Cellular and molecular factors of innate immunity in the pathogenesis of external genital endometriosis in women (a review). *Russian Journal of Human Reproduction.* 2018;24(6):22-31 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20182406122
32. Vetricka V, Laganà AS, Salmeri FM, et al. Regulation of apoptotic pathways during endometriosis: from the molecular basis to the future perspectives. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;294(5):897-904. DOI:10.1007/s00404-016-4195-6
33. Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, et al. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril.* 1991;56(1):45-51. DOI:10.1016/s0015-0282(16)54414-8
34. Laganà AS, Triolo O, Salmeri FM, et al. Natural Killer T cell subsets in eutopic and ectopic endometrium: a fresh look to a busy corner. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(5):941-9. DOI:10.1007/s00404-015-4004-7
35. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M, et al. Immunosuppressive activity of peritoneal fluid in women with endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1993;82(2):206-12.
36. Wu MY, Yang JH, Chao KH, et al. Increase in the expression of killer cell inhibitory receptors on peritoneal natural killer cells in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2000;74(6):1187-91. DOI:10.1016/s0015-0282(00)01592-2
37. Moretta A. Natural killer cells and dendritic cells: rendezvous in abused tissues. *Nat Rev Immunol.* 2002;2(12):957-64. DOI:10.1038/nri956

38. Osuga Y, Koga K, Hirota Y, et al. Lymphocytes in endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2011;65(1):1-10. DOI:10.1111/j.1600-0897.2010.00887.x
39. Киселева Е.П. Новые представления о противoinфекционном иммунитете. *Инфекция и иммунитет.* 2011;1(1):9-14 [Kiseleva EP. New aspects of anti-infection immunity. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2011;1(1):9-14 (in Russian)].
40. Ho HN, Wu MY, Yang YS. Peritoneal cellular immunity and endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 1997;38(6):400-12. DOI:10.1111/j.1600-0897.1997.tb00319.x
41. Мусаходжаева Д.А., Арипова Т.У., Ешимбетова Г.З., и др. Субпопуляционный состав лимфоцитов у женщин с генитальным эндометриозом. *Журнал теоретической и клинической медицины.* 2018;1:79-82 [Musakhodzhaeva DA, Aripova TU, Eshimbetova GZ, et al. Subpopulations of lymphocytes in women with genital endometriosis. *Zhurnal teoreticheskoi i klinicheskoi meditsiny.* 2018;1:79-82 (in Russian)].
42. Takamura M, Koga K, Izumi G, et al. Simultaneous Detection and Evaluation of Four Subsets of CD4+ T Lymphocyte in Lesions and Peripheral Blood in Endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2015;74(6):480-6. DOI:10.1111/aji.12426
43. Gogacz M, Winkler I, Bojarska-Junak A, et al. Increased percentage of Th17 cells in peritoneal fluid is associated with severity of endometriosis. *J Reprod Immunol.* 2016;117:39-44. DOI:10.1016/j.jri.2016.04.289
44. de Barros IBL, Malvezzi H, Gueuvoghlanian-Silva BY, et al. What do we know about regulatory T cells and endometriosis? A systematic review. *J Reprod Immunol.* 2017;120:48-55. DOI:10.1016/j.jri.2017.04.003
45. Попова О.С. Клетки иммунной системы как биомаркеры в диагностике эндометриоза. *Проблемы репродукции.* 2019;25(2):8-15 [Popova OS. Immune system cells as biomarkers in the diagnostics of endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2019;25(2):8-15 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro2019250218
46. Olkowska-Truchanowicz J, Bocian K, Maksym RB, et al. CD4+ CD25+ FOXP3+ regulatory T cells in peripheral blood and peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Hum Reprod.* 2013;28(1):119-24. DOI:10.1093/humrep/des346
47. Hanada T, Tsuji S, Nakayama M, et al. Suppressing regulatory T cells and latent transforming growth factor- β -expressing macrophages are altered in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):9. DOI:10.1186/s12958-018-0325-2
48. Gogacz M, Winkler I, Bojarska-Junak A, et al. T regulatory lymphocytes in patients with endometriosis. *Mol Med Rep.* 2014;10(2):1072-6. DOI:10.3892/mmr.2014.2294
49. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;75(1):1-10. DOI:10.1016/s0015-0282(00)01630-7
50. Riccio LG, Barakat EC, Chapron C, et al. The role of the B lymphocytes in endometriosis: A systematic review. *J Reprod Immunol.* 2017;123:29-34. DOI:10.1016/j.jri.2017.09.001
51. Старцева Н.В. Клинические иммунологические аспекты генитального эндометриоза. *Акушерство и гинекология.* 1980;3:23-6 [Startseva NV. Clinical immunological aspects of genital endometriosis. *Akusherstvo i ginekologiya.* 1980;3:23-6 (in Russian)].
52. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev.* 2007;28(5):521-74. DOI:10.1210/er.2007-0001
53. Bohler HC, Gercel-Taylor C, Lessey BA, Taylor DD. Endometriosis markers: immunologic alterations as diagnostic indicators for endometriosis. *Reprod Sci.* 2007;14(6):595-604. DOI:10.1177/1933719107307910
54. Mathur S, Peress MR, Williamson HO, et al. Autoimmunity to endometrium and ovary in endometriosis. *Clin Exp Immunol.* 1982;50(2):259-66.
55. Inagaki J, Sugiura-Ogasawara M, Nomizu M, et al. An association of IgG anti-laminin-1 autoantibodies with endometriosis in infertile patients. *Hum Reprod.* 2003;18(3):544-9. DOI:10.1093/humrep/deg148
56. Менжинская И.В., Мелкумян А.Г., Павлович С.В., и др. Аутоиммунные маркеры для неинвазивной диагностики эндометриоза у женщин. *Биомедицинская химия.* 2020;66(2):162-6 [Menzhinskaia IV, Melkumyan AG, Pavlovich SV, et al. Autoimmune markers for non-invasive diagnosis of endometriosis in women. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2020;66(2):162-6 (in Russian)]. DOI:10.18097/PBMC20200602162
57. Shen P, Fillatreau S. Antibody-independent functions of B cells: a focus on cytokines. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(7):441-51. DOI:10.1038/nri3857
58. Evans-Hoeker E, Lessey BA, Jeong JW, et al. Endometrial BCL6 Overexpression in Eutopic Endometrium of Women With Endometriosis. *Reprod Sci.* 2016;23(9):1234-41. DOI:10.1177/1933719116649711
59. Yeol SG, Won YS, Kim YI, et al. Decreased Bcl-6 and increased Blimp-1 in the peritoneal cavity of patients with endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2015;42(2):156-60.
60. Söhngen L, Schmidt M, Wimberger P, et al. Additional B-cell deficiency does not affect growth and angiogenesis of ectopic human endometrium in T-cell-deficient endometriosis mouse models during long-term culture. *J Reprod Immunol.* 2014;106:50-7. DOI:10.1016/j.jri.2014.08.004
61. Santulli P, Borghese B, Chouzenoux S, et al. Interleukin-19 and interleukin-22 serum levels are decreased in patients with ovarian endometrioma. *Fertil Steril.* 2013;99(1):219-26.e2. DOI:10.1016/j.fertnstert.2012.08.055
62. Carmona F, Chapron C, Martínez-Zamora M-Á, et al. 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. DOI:10.1016/j.jri.2012.06.001
63. Harada T, Iwabe T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;76(1):1-10. DOI:10.1016/s0015-0282(01)01816-7
64. Zarmakoupis PN, Rier SE, Maroulis GB, Becker JL. Inhibition of human endometrial stromal cell proliferation by interleukin 6. *Hum Reprod.* 1995;10(9):2395-9. DOI:10.1093/oxfordjournals.humrep.a136306
65. Tabibzadeh SS, Santhanam U, Sehgal PB, May LT. Cytokine-induced production of IFN- β 2/IL-6 by freshly explanted human endometrial stromal cells. Modulation by estradiol-17 beta. *J Immunol.* 1989;142(9):3134-9.
66. Kang YJ, Jeung IC, Park A, et al. An increased level of IL-6 suppresses NK cell activity in peritoneal fluid of patients with endometriosis via regulation of SHP-2 expression. *Hum Reprod.* 2014;29(10):2176-89. DOI:10.1093/humrep/deu172
67. Guo SW, Du Y, Liu X. Platelet-derived TGF- β 1 mediates the down-modulation of NKG2D expression and may be responsible for impaired natural killer (NK) cytotoxicity in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2016;31(7):1462-74. DOI:10.1093/humrep/dew057
68. Suen JL, Chang Y, Chiu PR, et al. Serum level of IL-10 is increased in patients with endometriosis, and IL-10 promotes the growth of lesions in a murine model. *Am J Pathol.* 2014;184(2):464-71. DOI:10.1016/j.ajpath.2013.10.023
69. Cameron MJ, Kelvin DJ. Cytokines and chemokines – their receptors and their genes: an overview. *Adv Exp Med Biol.* 2003;520:8-32. DOI:10.1007/978-1-4615-0171-8_2
70. Цицкарева Д.З., Ярмолинская М.И., Селютин А.В., Сельков С.А. Оценка содержания и патогенетической роли цитокинов перитонеальной жидкости у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2017;66(1):38-45 [Tsitskareva DZ, Iarmolinskaia MI, Seliutin AV, Selkov SA. Evaluation of the content and the pathogenetic role of cytokines in the peritoneal fluid in patients with deep infiltrative endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2017;66(1):38-45 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD66138-45
71. Yang HL, Zhou WJ, Chang KK, et al. The crosstalk between endometrial stromal cells and macrophages impairs cytotoxicity of NK cells in endometriosis by secreting IL-10 and TGF- β . *Reproduction.* 2017;154(6):815-25. DOI:10.1530/REP-17-0342
72. Пашков В.М., Лебедев В.А. Современные представления об этиологии и патогенезе генитального эндометриоза. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2007;6(3):52-61 [Pashkov VM, Lebedev VA. Modern understanding of the etiology and pathogenesis of genital endometriosis. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2007;6(3):52-61 (in Russian)].
73. Коваль Г.Д. Обоснование подходов к лечению бесплодия у женщин с эндометриозом в зависимости от иммунологических показателей. *Universum: медицина и фармакология.* 2015;7-8(19):9 [Koval GD. Substantiation of approaches to the treatment of infertility in women with

- endometriosis depending on immunological findings. *Universum: medicina i farmakologiya*. 2015;7-8(19):9 (in Russian)].
74. Красильникова А.К., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., и др. Использование иммуномодулирующей терапии у женщин с бесплодием при «малых» формах наружного генитального эндометриоза. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;14(3):25-8 [Krasilnikova AK, Malysheva AI, Sotnikova NIu, et al. Ispolzovanie immunomoduliruiushchei terapii u zhenshchin s besplodiem pri "malykh" formakh naruzhnogo genital'nogo endometrioz. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2014;14(3):25-8 (in Russian)].
75. Романова С.В. Значение факторов врожденного иммунитета в патогенезе наружного генитального эндометриоза I-II стадии у пациенток с бесплодием и обоснование использования препарата глюкозаминилмурамилдипептида в комплексной терапии данной патологии. Автореф. ... канд. мед. наук. Иваново, 2013 [Romanova SV. Value factors of innate immunity in the pathogenesis of external genital endometriosis stage I-II in patients with infertility and justification for the use of GMDP entrapped in the treatment of this pathology. Avtoref. ... kand. med. nauk. Ivanovo, 2013 (in Russian)].
76. Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Малышкина А.И., Красильникова А.К. Нарушения системных реакций врожденного иммунитета у пациенток с бесплодием и эндометриозом I-II стадии и возможность их коррекции препаратом Ликопид. *Иммунология*. 2016;37(1):17-21 [Sotnikova NIu, Antsiferova IuS, Malysheva AI, Krasilnikova AK. Impairment of the system innate immune reactions in infertile patients with endometriosis of I-II stage and possibility of its correction by drug likopid. *Immunologiya*. 2016;37(1):17-21 (in Russian)]. DOI:10.18821/0206-4952-2016-37-1-17-21
77. Sikora J, Smycz-Kubańska M, Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z. Abnormal peritoneal regulation of chemokine activation-The role of IL-8 in pathogenesis of endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2017;77(4). DOI:10.1111/aji.12622
78. Miller JE, Monsanto SP, Ahn SH, et al. Interleukin-33 modulates inflammation in endometriosis. *Sci Rep*. 2017;7(1):17903. DOI:10.1038/s41598-017-18224-x
79. Чантурия Т.З. Роль иммунологических факторов при развитии различных форм эндометриоза. *Актуальные проблемы медицины и биологии*. 2018;3:25-30 [Chanturiia TZ. Role of immunological factors in the development of endometriosis. *Aktualnye problemy meditsiny i biologii*. 2018;3:25-30 (in Russian)]. DOI:10.24411/2587-4926-2018-10033
80. Borrelli GM, Kaufmann AM, Abrão MS, Mechner S. Addition of MCP-1 and MIP-3β to the IL-8 appraisal in peritoneal fluid enhances the probability of identifying women with endometriosis. *J Reprod Immunol*. 2015;109:66-73. DOI:10.1016/j.jri.2015.01.003
81. Павлович С.В., Кречетова Л.В., Вторушина В.В., и др. Особенности профиля секретируемых белков клетками из эндометриодных очагов и эутопического эндометрия женщин с наружным генитальным эндометриозом в культуре in vitro. *Акушерство и гинекология*. 2019;8:90-9 [Pavlovich SV, Krechetova LV, Vtorushina VV, et al. Features of the profile of proteins secreted by cells from the endometrioid foci and eutopic endometrium in women with external genital endometriosis in vitro culture. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;8:90-9 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.8.90-99
82. Фролова М.С. Роль ростовых факторов в патогенезе эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(3):71-80 [Frolova MS. The role of growth factors in the pathogenesis of endometriosis. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2019;68(3):71-80 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD68371-80
83. Shifren JL, Tseng JF, Zaloudek CJ, et al. Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(8):3112-8. DOI:10.1210/jcem.81.8.8768883
84. Бурлев В.А., Павлович С.В. Ангиогенез и ангиогенные факторы роста в регуляции репродуктивной системы у женщин. *Проблемы репродукции*. 1999;5(5):6-13 [Burlev VA, Pavlovich SV. Angiogenez i angiogennyye faktory rosta v regulatsii reproduktivnoi sistemy u zhenshchin. *Problemy reproduktivnoi sistemy u zhenshchin*. 1999;5(5):6-13 (in Russian)].
85. Bourlev V, Volkov N, Pavlovich S, et al. The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-α and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions. *Reproduction*. 2006;132(3):501-9. DOI:10.1530/rep.1.01110
86. Куликова Н.В., Коваленко И.И., Байбуз Д.В., Лебедева Я.А. Роль генетических полиморфизмов генов VEGF, COX2, MUC в развитии эндометриозассоциированного бесплодия. *Гинекология*. 2019;21(2):34-7 [Kulikova NV, Kovalenko II, Baibuz DV, Lebedeva IaA. The role of genetic polymorphisms of the VEGF, COX2, MUC genes in the development of endometriosis-associated infertility. *Gynecology*. 2019;21(2):34-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2019.2.190344
87. Bourlev V, Iljasova N, Adamyan L, et al. Signs of reduced angiogenic activity after surgical removal of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2010;94(1):52-7. DOI:10.1016/j.fertnstert.2009.02.019
88. Young VJ, Brown JK, Saunders PTK, et al. The peritoneum is both a source and target of TGF-β in women with endometriosis. *PLoS One*. 2014;9(9):e106773. DOI:10.1371/journal.pone.0106773
89. Hull ML, Johan MZ, Hodge WL, et al. Host-derived TGFB1 deficiency suppresses lesion development in a mouse model of endometriosis. *Am J Pathol*. 2012;180(3):880-7. DOI:10.1016/j.ajpath.2011.11.013
90. Saito A, Osuga Y, Yoshino O, et al. 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. DOI:10.1093/humrep/der125
91. Choi HJ, Park MJ, Kim BS, et al. Transforming growth factor β1 enhances adhesion of endometrial cells to mesothelium by regulating integrin expression. *BMB Rep*. 2017;50(8):429-34. DOI:10.5483/bmbrep.2017.50.8.097

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021