

DOI: 10.31082/1728-452X-2020-215-216-5-6-71-77

УДК 618.14-006.5:615.37:616-097.3-08

ИММУНДЫ ЖҮЙЕ ЖӘНЕ ЭНДОМЕТРИОЗЛейла С. АППАЗОВА, <https://orcid.org/0000-0003-0211-643X>,
Людмила Л. АХМАЛТДИНОВА, <https://orcid.org/0000-0001-5602-6136>¹«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы

Мақала иммундық жүйе мен эндометриоз мәселелері бойынша әдеби деректерді талдауға арналған. Иммундық жүйенің ерекшеліктері, сондай-ақ иммундық жүйенің дисфункциясы кезіндегі эндометриоздың даму механизмдері қарастырылған.

Мақсаты. Эндометриоз патогенезіндегі иммундық жүйенің рөлін зерттеу.

Материал және әдістері. Әдебиеттерді талдау үшін PubMed/ MEDLINE, PMC, Web of Science-де 10 жылға дейінгі тереңдікте осы мәселеге қатысты ақпаратты іздеу жүргізілді. Іздеу үшін келесі терминдер жеке немесе комбинацияда қолданылды: "генитальды эндометриоз", "иммундық жүйе", "цитокиндер", "аутоантиденелер". Іздеу критерийі генитальды эндометриозымен және иммундық жүйемен байланысты негізгі зерттеулер болды: метаанализдер, бірегей зерттеулер, ретроспективті және когортты зерттеулер.

Нәтижелері және талқылауы. Эндометриоздың жалпы иммуно-патофизиологиясының дамуы туралы түсінікті жақсарту қажет, бұл ауруды толыққанды емдеуге немесе сайып келгенде алдын алуға мүмкіндік беретін терапевтік мақсатты аймақтарды анықтауды қажет етеді. Бұл аспект бойынша иммунологиялық маркерлердің өзіндік орны бар.

Қорытынды. Эндометриоздың дамуындағы цитокиндердің рөлі анықталғанымен, ол жақсы түсінілмеген. Осыған байланысты олардың эндометриоздың патогенезіне қалай әсер ететінін нақты анықтау қиын. Жақсы түсіну үшін диагностика мен емдеудің заманауи тәсілдерін жақсарту мақсатында қосымша зерттеулер қажет.

Негізгі сөздер: эндометриоз, иммундық жүйе, цитокиндер, аутоантидене.

Анықтама үшін: Аппазова Л.С., Ахмалтдинова Л.Л. Иммунды жүйе және эндометриоз // Медицина (Алматы). – 2020. – №5-6. – Б. 71-77. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-215-216-5-6-71-77

РЕЗЮМЕ**ИММУННАЯ СИСТЕМА И ЭНДОМЕТРИОЗ**Лейла С. АППАЗОВА, <https://orcid.org/0000-0003-0211-643X>,
Людмила Л. АХМАЛТДИНОВА, <https://orcid.org/0000-0001-5602-6136>¹НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Республика Казахстан

Статья посвящена анализу литературных данных по вопросу иммунной системы и эндометриоза. Рассмотрены особенности иммунной системы, а также механизмы развития эндометриоза при дисфункции иммунной системы.

Цель. Изучить роль иммунной системы в патогенезе эндометриоза.

Материал и методы. Для анализа литературы проводился поиск информации касательно данной проблемы глубиной до 10 лет в PubMed/MEDLINE, PMC, Web of Science. Для поиска использовались следующие термины по отдельности или в комбинации: «генитальный эндометриоз», «иммунная система», «цитокины», «аутоантитела». Критерием поиска были ключевые исследования, связанные с генитальным эндометриозом и иммунной системой: метаанализы, оригинальные исследования, ретроспективные и когортные исследования.

Результаты и обсуждение. Необходимо улучшить понимание потенциального происхождения общей иммунопатофизиологии эндометриоза, чтобы определить терапевтические целевые области, которые могут позволить облегчение или, в конечном счете, предотвращение этого заболевания. Иммунологические маркеры в данном аспекте имеют определенные перспективы.

Выводы. Хотя роль цитокинов в развитии эндометриоза определена, она недостаточно изучена. В связи с этим трудно четко определить, как они влияют на патогенез эндометриоза. Для того, чтобы лучше понять, необходимы дополнительные исследования, чтобы улучшить современные подходы к диагностике и лечению.

Ключевые слова: эндометриоз, иммунная система, цитокины, аутоантитела.

Хабарласу үшін: Аппазова Лейла Саруарқызы, акушер-гинеколог. PhD докторанты, 2 курс, 8D10100 «Медицина», «Қарағанды медициналық университеті» КеАҚ, e-mail: leyla_saruarovna@mail.ru

Contacts: Leyla Saruarovna Appazova, obstetrician-gynecologist, PhD doctoral student 2 course, 8D10100 "Medicine", Medical University of Karaganda, Karaganda, e-mail: leyla_saruarovna@mail.ru

Поступила: 09.10.2020

Рецензенттер: Жатқанбаева Гүлмира Жұмақанқызы, медицина ғылымдарының кандидаты, «Қазақ-Ресей медициналық университеті» ұлттық білім беру мекемесінің акушерия және гинекология кафедрасының доценті, гинекологиялық бөлімнің меңгерушісі, «№7 қалалық клиникалық ауруханасы» МКК, жоғары санатты дәрігері, Алматы қ., e-mail: gulmazhu@gmail.com

Телетова Айнұр Серікбайқызы, PhD, доцент, «Астана медицина университеті» КеАҚ, №2 акушерлік және гинекология кафедрасының доценті, Нұр-Сұлтан қ., e-mail: a_tuletova@mail.ru

SUMMARY

THE IMMUNE SYSTEM AND ENDOMETRIOSIS

Leila S APPAZOVA, <https://orcid.org/0000-0003-0211-643X>,
Lyudmila L AKMALTDINOVA, <https://orcid.org/0000-0001-5602-6136>

Karaganda Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan

The article analyzes the literature data on the immune system and endometriosis. The features of the immune system, as well as the mechanisms of endometriosis development in the case of immune system dysfunction, are considered.

Aim. To study the role of the immune system in the pathogenesis of endometriosis.

Material and methods. To analyze the literature, we searched for information about this problem up to 10 years deep in PubMed/MEDLINE, PMC, and Web of Science. The following terms were used individually or in combination: "genital endometriosis", "immune system", "cytokines", "autoantibodies". The search criteria were key studies related to genital endometriosis and the immune system: meta-analyses, original studies, retrospective and cohort studies.

Results and discussion. There is a need to improve understanding of the potential origin of the General immunopathophysiology of endometriosis in order to identify therapeutic target areas that may allow relief or, ultimately, prevention of this disease. Immunological markers in this aspect have certain prospects.

Conclusion. Although the role of cytokines in the development of endometriosis has been determined, it is not well understood. In this regard, it is difficult to clearly determine how they affect the pathogenesis of endometriosis.

Keywords: endometriosis, immune system, cytokines, autoantibodies.

For reference: Appazova LS, Akmaltdinova LL. The immune system and endometriosis. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2020;5-6(215-216):71-77 (In Kazakh). DOI: 10.31082/1728-452X-2020-215-216-5-6-71-77

Эндометриоз дегеніміз жатырдың ішкі қабаты, яғни эндометрий жасушаларының жатырдан тыс жерде анықталуы болып табылады. Жалпы алғанда репродуктивті жастағы әйелдер популяциясының 10%-ға дейін және жамбас аймағының ауырсынуы мен бедеулігі бар әйелдердің ішінен 20-90%-ға дейін зақымдайтын кең таралған созылмалы ауру болып саналады. Негізінде тұрғындар арасында нақты таралуын анықтау қиын, себебі көп жағдайда симптомсыз күймен немесе субклиникалық түрмен сипатталады. Осы күнге дейін эндометриоздың патогенезі толығымен анықталмаса да, аталған ауру эстроген тәуелді созылмалы қабыну ауруы ретінде есептеледі [1]. Эндометриоздың даму этиологиясы бойынша белгілі теориялардың ішінен ең танымалы және жалпы қабылданғаны – Сэмпсонның ретроградты етеккір теориясы болып табылады [2, 40]. Аталған теорияның пайымдауы бойынша өмірге қабілетті эндометрийдің жасушалары етеккір кезінде жатырдың түтікшелері арқылы құрсақ қуысына еніп, қабынуды тудыруы мүмкін. Сонымен қатар, эндометриозы жоқ әйелдерге карағанда, етеккір кезінде құрсақ қуысында үлкен рефлюкстік қан болған әйелдерде эндометриоздың анықталуы расталды. Соңғы деректер бойынша өсу факторлары, цитокиндер, иммундық жасушалар мен гормондар сияқты иммунологиялық аспектілер және эндокринді/паракринді әсерлер, зүтопиялық және эктопиялық эндометрий жасушаларын өзгерту арқылы эндометриозбен байланысты бедеуліктің патофизиологиясына көрініс табатын факторлар ретінде ұсынылғанын көрсетеді [3]. Алайда, етеккірлік қанның рефлюксі болған әйелдердің барлығында эндометриоздың дамуы, жоғарыда аталған ретроградтық теория эндометриоздың басқа әйелдерде қалай дамидытының түсіндіре

алмайды. Эндометриоздың дамуын түсіндіруге бағытталған басқа да теориялардың ішінен иммунды жүйенің дисфункциясы ретроградты теорияны толықтырады. Эндометриоз созылмалы жергілікті қабыну үрдісімен және аутоантиденелердің болуымен байланысты болып есептеледі [4]. Сонымен, бұл әдебиеттік шолу иммундық дисфункцияны эндометриоз патофизиологиясымен байланыстырағын дәлелдерді көрсетуге бағытталған.

Мақсаты - эндометриоз патогенезіндегі иммундық жүйенің рөлін зерттеу.

МАТЕРИАЛ ЖӘНЕ ӘДІСТЕРІ

Әдебиеттерді талдау үшін PubMed/MEDLINE, PMC, Web of Science-де 10 жылға дейінгі тереңдікте осы мәселеге қатысты ақпаратты іздеу жүргізілді. Іздеу үшін келесі терминдер жеке немесе комбинацияда қолданылды: "гени- тальды эндометриоз", "иммундық жүйе", "цитокиндер", "аутоантиденелер". Іздеу критерийі гени- тальды эндометриоз және иммундық жүйеге байланысты негізгі зерттеулер болды: метаанализдер, бірегей зерттеулер, ретроспективті және когортты зерттеулер.

НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ТАЛҚЫЛАУЫ

Иммундық жүйе дегеніміз ол ағзаның инфекциялардан, токсиндерден және қатерлі жасушалардан қорғалуын қамтамасыз ететін биологиялық құрылымдар мен процес- тер жүйесі болып табылатынын білеміз. Иммундық жүйе- нің дұрыс жұмыс істеуі үшін ол вирустардан көп жасуша- лы құрттарға дейін көптеген қоздырғыштарды танып, оларды дененің сау тіндерінен ажырата білуі керек екені де белгілі. Аталған жағдайды қалыптастыру үшін екі ішкі

жүйе бар, яғни туа біткен иммундық жүйе және бейімделген иммундық жүйе. Екі жүйе де реттелуі кезінде гуморальды механизмдерді де, жасушалық механизмдерді де қолданады. Сонымен иммундық жүйенің қай деңгейінде бұзылыс туындағанда эндометриоз ауруы дамиды. Бұл сұраққа нақты жауап алу мүмкін емес. Себебі иммундық жүйені қалыптастыру және реттеу үшін организмдегі барлық дерлік жүйелер қатысады деуге болады. Алайда қандай үрдістер қатысатына тоқталуға және сипаттауға болады. Сонымен, эндометриоз репродуктивті жастағы әйелдер арасында жиі кездесетініне қарамастан, эндометриоздың жиілігі сол санаттағы әйелдердің көпшілігінде байқалатын ретроградтық етеккір жиілігімен салыстырғанда аз болып келеді. Содан кейінгі эндометриоздың дамуын түсіндіретін гипотезалардың бірі-ақаулы иммундық жүйесі жоқ әйелдерге қарағанда эндометриоз ауруы дамиды деп әйелдерде жамбас қуысындағы эндометрий жасушаларының фрагменттеріне қарсы иммундық реакцияны дұрыс орната алмайды және тани алмайды. Эндометрий жасушаларының фрагменттерінің өздері жамбас қуысына енген кезде иммундық жүйеден жасыруына қабілетіне ие болады деп болжанады. Эндометриозы бар әйелдерде фрагменттердің де, иммундық жүйенің де аберрант болуы мүмкін екенін жоққа шығара алмаймыз. Етеккір кезінде құрсақ қуысына түскен эндометрий жасушалары іш қуысында қабынуды тудырады [5]. Бұл фрагменттердің құрсақ қуысында пайда болуына жауап ретінде нейтрофилдер мен макрофагтар сияқты иммундық жүйенің қорғаушылары қатысады. Негізінде, эндометриоз ауруы бар әйелдердің перитонеальды сұйықтық құрамында макрофагтардың концентрациясы мен үлесі артады және олар перитонеальды сұйықтықта кездесетін қабынуға қарсы және химоцитарлық цитокиндердің негізгі салымшылары болып табылады [1]. Перитонеальды имплантаттардың іш құрсағында өсуіне қатысудан басқа, макрофагтар ангиогенді медиаторлардың негізгі көзі болып табылады, сонымен қатар, TNF- α және ИЛ-8 көзі болып келеді [6]. Сонымен қатар, макрофагтар VEGF шығара отырып, гипоксияның әсерінен туындаған ангиогенезді реттеуге қатысады [32]. Соңғы уақытта эндометриоздың патогенезінде маңызды рөл атқарады, деп нейтрофилдерге көп көңіл бөлінуде. Қабынуға қатысатын көптеген лейкоциттердің ішінде нейтрофилдер қысқа өмір сүреді және қабыну реакциясын шешуге айтарлықтай үлес қосады. Кейбір зерттеушілердің жүргізген зерттеулерінде емнің барысында эндометриозы бар әйелдерде зақымданудың безді және стромальды құрылымы морфологиялық тұрғыдан бұрмаланып, ақырында өсе алмады [7]. Бұл зерттеуде макрофагтар эндометрий жасушаларының ерте иммундық шығуына қатысатынын білдіреді, дегенмен, кейін цитокиндердің түзілуіне және өсуіне қолайлы ықпал жасайтынын байқауға болады. Бұл нәтижелер эндометрий жасушаларымен зақымдану және перитонеальды иммундық жасушалардың өндіретін қабыну цитокиндердің, әсіресе макрофагтар шығаратын аберрантты қабыну цитокиндерінің жоғарылауына маңызды үлес қоса алатынын көрсетті [1].

Цитокиндер иммундық жүйенің негізгі медиаторлары және коммуникаторлары болып табылады. Бұл полипептидтер негізінен иммундық жасушалармен өндіріл-

генімен, құрамында ядросы бар жасушалардың көпшілігі де аз мөлшерде болса да цитокиндерді өндіреді. Иммундық жасушалар цитокиндерді адамның инфекцияға немесе жаракатқа реакциясын аутокринді және паракринді сигнал беру арқылы үйлестіру үшін қолданады. Олардың иммундық реттеулік рөліне сүйене отырып, цитокиндерді про-немесе қабынуға қарсы деп жіктейді. Интерлейкин-1 (ИЛ-1), ісік некрозының альфа факторы (FNO- α), гамма-интерфероны (IFN- γ) және гранулоциттік-макрофагиялық колония қоздырғыш фактор (GM-CSF) сияқты қабынуға қарсы цитокиндер, ең алдымен, инфекцияға немесе жаракатқа қабыну реакциясын бастайды және күшейтеді, сонымен қатар, бұлар қосымша иммундық жасушалар мен қабынуға қарсы медиаторларды зақымдану орнына жиналуына ықпал жасайды. ИЛ-4, ИЛ-6 және ИЛ-10 сияқты қабынуға қарсы цитокиндер, ең алдымен қабынуға қарсы цитокиндердің әсерін басу арқылы қабыну реакциясының қарқындылығы мен ұзақтығын реттейді, дегенмен олардың кейбіреулері қабынулық рөл атқарады [8]. Моноциттік химоаттрактанты ақуыз-1 (MCP-1), ИЛ-8 және стромальды жасушалық фактор-1 (SDF-1) сияқты химокиндер иммундық жасушаларды зақымдану орнына жинауға және оларды қосымша цитокиндердің пайда болуына ынталандыруға қабілетті болып табылады. Қабыну реакциясын қамтитын жағдайлар жиынтығы эндометриоздың дамуының маңызды аспектісі болып табылады. Патогендерге немесе жаракаттарға деген қалыпты иммундық жауап тиімді және организм үшін қауіпсіз болу үшін қабыну және қабынуға қарсы цитокиндер мен реттегіштердің нәзік тепе-теңдігін қамтиды. Осылайша, цитокиндік реттеудің бұзылуы көптеген аурулардың, соның ішінде эндометриоздың патогенезінің маңызды аспектісі ретінде танылады. Осы уақытқа дейін жүргізілген зерттеулер эндометриозы бар әйелдерде иммундық белсенділіктің елеулі бұзылыстарынан басқа лейкоциттердің жалпы концентрациясының жоғарылағанын анықтады [1]. Перитонеальды сұйықтық құрамында қабынуға қарсы және ангиогендік цитокиндердің концентрациясы жоғары болып табылады, олар эндометриоздың патогенезіне өз үлесін қосатын және зақымдану ошағында макрофагтар сияқты иммундық жасушалар өндіреді. Сонымен қатар, эндометриозы бар әйелдердің перитонеальды сұйықтықтарындағы дендриттік жасушалардың орнына макрофагтарды моноциттерге поляризациялайтын компоненттер бар, олар өз кезегінде тіпті *in vitro* жағдайда цитокиндерін поляризациялайтын дендриттік жасушалар бар кезде де макрофагтармен салыстырғанда күшті антигенді ұсынатын жасушалар болып табылады [9].

Бейімделген иммундық жүйеге лимфоциттердің екі негізгі түрі кіреді: Т және В жасушалары. Олардың әрқайсысы әр түрлі лимфоидты мүшелерден дамиды: яғни тимус және сүйек кемігінен. Цитокиндер - бұл стромальды жасушалар, фибробласттар мен эндотелий жасушаларын қоса алғанда әртүрлі жасушалар шығаратын және өндіретін ақуыздар болып табылады. Иммундық жүйеде оларды лейкоциттер өндіреді және цитокиндік рецепторларды экспрессиялайтын лейкоциттердің басқа тіндеріне өзінің қызметімен әсер етеді [10]. Цитокиндермен белсендірілген қабынуға қарсы макрофагтар эндометриоздың пайда болуы мен дамуында, өршуінде маңызды рөл атқарады. Эн-

дометрийлік және инфильтрациялық иммундық жасушалар TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-17 [11] сияқты қабыну цитокиндерін өндіреді, олар өз кезегінде қабынуға қарсы жауапты одан әрі ынталандырады [12]. Бұл аурудың өршуіне де, белгілеріне де әсер ететін тікелей байланыс тізбегін қалыптастырады, нәтижесінде бұл зақымданулар иммундық бақылауды айналып өтуге мүмкіндік беретін ерекше микро орта пайда болады [13]. TNF- α негізінен IL-1, IL-6 және VEGF сияқты басқа да цитокиндердің каскадын белсендіру арқылы қабыну реакциясының жедел фазасында қабынуға жауапты бастайтын бастамашы ретінде әрекет етеді. Сонымен қатар, ол эндометрийдің эктопиялық жасушаларының құрсақ қуысының ішкі қабатына жабысуына ықпал етуі мүмкін [14]. IL-1 қабыну мен иммундық реакцияны реттеуде басты рөл атқарады, ал перитонеальды IL-1 β эндометрийлік стромальды жасушалардағы басқа цитокиндердің пайда болу каскадын, яғни, ангиогенезге ықпал ететін тамырлы эндотелий өсу факторын (VEGF), ал IL-6 стромальды жасушалардың пролиферациясын ынталандырады [15]. Макрофагтардан басқа, зүтопиялық және эктопиялық эндометрийлік жасушалар IL-8 [16] негізгі көзі болып табылады, сонымен қатар, IL-17A эндометриоз ошақтарында ангиогенді цитокиндердің (IL-8, VEGF,) және эндометрийлік жасушалардың құрсақ қуысындағы пролиферациясы мен миграциясына әсер ететін қабынуға қарсы цитокиндердің (IL-6 және IL-1 β) мөлшерін жоғарлатады [1, 7].

IL-1-бұл үш түрлі формада болатын жедел фазалы қабыну цитокині болып табылады, яғни IL-1 α , IL-1 β және IL-1 рецепторлық антагонисті (IL-1ra) түрлерінде кездеседі [17]. Зақымдануға жауап ретінде мононуклеарлы және эпителий жасушаларынан IL-1 α және IL-1 β шығуы қабынуға әкеледі, ол өз кезегінде IL-1Ra өндірілуі бұл реакцияны IL-1 α және IL-1 β байланыстырылуын тежеу арқылы әлсіретеді. Әртүрлі зерттеулерде дені сау әйелдерге қарағанда эндометриозы бар әйелдердің перитонеальды сұйықтықтағы IL-1 α , IL-1 β және жалпы IL-1 концентрациясының жоғары деңгейде болғаны анықталған, бұл эндометриоздағы жергілікті қабыну ортасы туралы түсінікті растайды [18-20].

IL-6 организмдегі көптеген жасушалармен (моноциттер, макрофагтар, фибробласттар, эндотелий жасушалары, тегіс тамырлы бұлшықет жасушалары және эндометриялық эпителий жасушалары, сондай-ақ стромальды жасуша түрлері) өндіріледі [21] және иммунитет пен қабынудың негізгі реттеушісі болып табылады. Бұл цитокиндің эндокриндік және иммундық жүйелер арасындағы жасушалық байланысқа делдал болатындығы маңызды болып есептеледі. Атап айтқанда, эндометрийдің стромальды және эпителий жасушалары гормондарға, сондай-ақ IL-1 α немесе β , TNF- α немесе β сияқты иммундық жүйенің белсендірушілеріне жауап ретінде IL-6 өндіреді. Алайда көптеген зерттеулер сарысудағы IL-6 деңгейінің жоғарылауы мен эндометриоздың болуы арасындағы байланысты көрсеткенімен [22, 33], басқа зерттеулер ешқандай байланыс анықтай алмады [23]. Осы маңызды қабыну реттегішінің ықтимал әсерін толық анықтау үшін қосымша зерттеулер қажет. Моноциттер мен макрофагтар өндіретін IL-8, хемокин нейтрофилдерді қабыну ошағына жинақтауға және

белсендіруге қабілетті [24]. Бұл цитокин, яғни IL-8 күшті ангиогендік белсенділікке ие, сондықтан эндометриоздың өсуінде маңызды рөл атқара алады. Зерттеушілер нейтрофилдерді адамның рекомбинантты IL-8-мен өңдеу кезінде ақуыз жасушаларынан IL-8 біршама мөлшерде бөлінетіне әкелетінін анықтады. Бұл зерттеудің авторлары "эндометрийлік жасушалар немесе иммундық жасушалар шығаратын IL-8 химоатрактантына жауап ретінде перитонеальды сұйықтыққа жететін нейтрофилдер қосымша IL-8 түзеді де, бұл иммундық жасушалардың жинақталуы мен цитокин өндірісінің жоғарылауына әкелуі мүмкін, деп болжайды [25, 34-37].

α және β -TNF (Tumor necrosis factor-I α некрозының факторы) эндометриоздың дамуында рөл атқара алатын қабыну цитокиндерінің басқа тобына жатады. TNF- α көптеген иммундық жасушалар (нейтрофилдер, белсендірілген лимфоциттер, макрофагтар және NK жасушалары), сонымен қатар, бірнеше гематопоэтикалық емес жасушалар өндіреді. Алайда, осы уақытқа дейін TNF- β тек лимфоциттердің өнімі ретінде анықталды. Цитокиндердің екеуі де пайдалы және зиянды әсерлермен байланысты болып, нәтижесі санына ғана емес, сондай-ақ басым микро ортаға да байланысты. TNF- α және β негізгі функциясы цитокиндердің каскадын және қабыну реакцияларына байланысты болатын басқа факторларды бастау болып табылады. Шын мәнінде, IL-8 тудыратын TNF- α эндометрийлік стромальды жасушалардың көбеюін ынталандырады, бұл дегеніміз аурудың басталуының маңызды аспектісі болып табылады [26]. Сонымен қатар, TNF- α стромальды жасушаларды ағзадан тыс өсіру кезінде мезотелийге жабысуына ықпал етеді [27]. Бірнеше зерттеушілер TNF- α концентрациясының эндометриозы бар пациенттердің сарысуында [28] және перитонеальды сұйықтықта жоғарылағанын, ал құрсақ сұйықтығында кездесетін концентрациясы аурудың ауырлық дәрежесімен байланысты екенін көрсетті [29, 37, 38].

Моноциттік хемоаттрактантты ақуыз-1 (MxA-1) - бұл макрофагтардың, моноциттердің және лимфоциттердің белсенділенуіне қатысатын қабынуға қарсы хемокин болып табылады. MxA-1 эндометриозы бар әйелдердің перитонеальды сұйықтығында жоғары концентрациясында анықталды және аурудың ауырлық дәрежесіне сәйкес жоғарылайтыны анықталды [30]. Дегенмен, MxA-1 өндірілуі негізінен перитонеальды макрофагтармен жүзеге асырылады, алайда ол эндометрийлік зақымданулардың безді эпителийінде және стромальды макрофагтарында кездесетіндігі анықталды [31]. Кейбір зерттеушілер эндометриозы бар әйелдердің перитонеальды сұйықтығында оқшауланған мезотелий жасушалары IL-1 α және TNF- α қоздырғышына жауап ретінде MxA-1 – өндіріп қана қоймай, сонымен қатар, цитокин түзетінін анықтады. Сондай-ақ, олар дені сау әйелдерде MxA-1 өндірілісінің етеккір циклінің сағысымен байланысты екенін анықтады, яғни дені сау әйелдердің перитонеальды сұйықтығында MxA-1 деңгейі етеккір циклінің секреторлық фазасымен салыстырғанда пролиферативті фаза кезінде жоғары болды. Бұл нәтижелер MxA-1-нің аналық без гормондарына сезімталдығын көрсетеді. Кейінгі зерттеуде сол зерттеушілер эндометрийдің оқшауланған стромальды жасушаларында MxA-1 өндірілуі мен экспрессиясы эстрогенге дозаға

тәуелді түрде ингибиленетінін көрсетті [32, 41]. Емге прогестеронды қосу МХА-1 өндірілуін аздап төмендеуін тудырды, ол тек эстрогенмен емдеуден айтарлықтай ерекшеленбеді. Сондай-ақ, олар эндометриодтық зақымданулар МХА-1, IL-1 β шығару үшін қоздыруға болатындығын және бұл реакция эстрогенмен күшейтетінін анықтады. Бұл нәтижелер эндометриоздың дамуына МХА-1-нің айтарлықтай қатысуын ғана емес, сонымен қатар, эндокриндік және иммундық жүйелер арасындағы күрделі өзара әрекеттесуді көрсетеді, бұл эндометриодты зақымдану ошақтарына иммундық медиаторларды хемокин индуцирлеуші жалдауды күшейтуде эстрогендердің шешуші рөлін көрсетеді.

ҚОРЫТЫНДЫ

Қазіргі заманғы деректер эндометриоздың патогенезінде иммунологиялық факторлардың айтарлықтай орын алатынын көрсетеді, бірақ эндометриозы бар әйелдерде кездесетін дисфункционалды иммундық реакция эндометриоздың дамуына себеп бола ма, жоқ па әлі күнге дейін белгісіз. Эндометриодтық зақымданудың дамуындағы цитокиндер мен хемокиндердің рөлі нақты анықталғанымен, ол жеткіліксіз зерттелген. Осыған байланысты олардың эндометриоздың патогенезіне қалай әсер ететінін нақты анықтау қиын. Негізгі сұрақ-цитокиндердің реттелуінің бұзылысы эндометриоздың дамуындағы триггерлердің бірі ме,

әлде эндометриоз басқа механизмдер арқылы дамығаннан кейін пайда бола ма белгісіз. Бұл аберрантты иммундық реакциялар олар дамиды ерекше гормоналды ортада одан сайын күшейе түседі. Алайда, бұл аберранттық иммундық реакцияларды іске қосу үшін қосымша механизмдер тартылатыны анық. Бұл жағдайды жақсы түсіну үшін ғана емес, сонымен қатар оны емдеудің заманауи тәсілдерін жақсарту мақсатында қосымша зерттеулер қажет.

Зерттеу мәлдірлігі

Зерттеуге демеушілік қолдау көрсетілген жоқ. Авторлар баспаға ұсынылған қолжазбаның түпкілікті версиясы үшін толық жауап береді.

Қаржылық және басқа да қарым-қатынастар туралы декларация

Қолжазбаның түпкілікті версиясын бүкіл авторлар мақұлдады. Авторлар мақала үшін қаламақы алған жоқ.

Авторлардың үлесі

Ахмалтдинова Л.Л. – зерттеу тұжырымдамасы мен дизайнын әзірлеуге қатысты

Аппазова Л.С. – әдеби деректерді іздестіріп, мақала жазды

Мүдделер қайшылығы

Авторлар мүдделер қайшылығының жоқ екендігін мәлімдеуде.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Tao Zhang, Caterina De Carolis, Gene Chi, Wai Man, Chi Chiu Wang. The link between immunity, autoimmunity and endometriosis: a literature update // *Autoimmun Rev.* - October 2018. – Vol. 17 (10). - P. 945-955. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.03.017.
- 2 Herrerros-Villanueva M., Chen Ch-Ch., Tsai E-M., Er T-K. Endometriosis-associated ovarian cancer: What have we learned so far? // *Clin Chim Acta.* – 2019 Jun. – Vol. 493. - P. 63-72. DOI: 10.1016/j.cca.2019.02.016
- 3 Edgardo Rolla. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment // *F1000Res.* – 2019 Apr 23. - No 8. - F1000 Faculty Rev-529. DOI: 10.12688/f1000research.14817.1
- 4 Delbandi Ali-Akbar, Mahmoudi Mahmoud, Shervin Adel, et al. Evaluation of apoptosis and angiogenesis in ectopic and eutopic stromal cells of patients with endometriosis compared to non-endometriotic controls // *BMC Womens Health.* – 2020 - No 20 - P. 3. DOI: 10.1186/s12905-019-0865-4
- 5 Beste M.T., Pfaffle-Doyle N., Prentice E.A. et al. Endometriosis: Molecular network analysis of endometriosis reveals a role for c-Jun-regulated macrophage activation // *Sci Transl Med.* – 2014 Feb 5. – Vol. 6 (222). – P. 222ra16. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007988
- 6 Joanna Jurkiewicz-Przondziona, Magdalena Lemm, Anna Kwiatkowska-Pamuła, Ewa Ziółko, et al. Influence of diet on the risk of developing endometriosis // *Ginekol Pol.* - 2017. – Vol. 88 (2). - P. 96-102. DOI: 10.5603/GP.a2017.0017
- 7 Manman Guo, Cemsal Baflligil, Thomas Tapmeier et al. Mass cytometry analysis reveals a distinct immune environment in peritoneal fluid in endometriosis: a characterisation study // *BMC Med.* – 2020. – Vol. 18 (1). - P. 3. DOI: 10.1186/s12916-019-1470-y
- 8 Yuan Yang, Yue Yuan, Xiaoling Ma, Fuling Xing. Ca²⁺ channel subunit $\alpha 1D$ inhibits endometriosis cell apoptosis and mediated by prostaglandin E₂ // *Ginekologia Polska.* - 2019. - Vol. 90 (12). - P. 669–674 DOI: 10.5603/GP.2019.0115
- 9 Caihua Li., Zhimin Lu, Kaihuan Wang et al. CD4⁺/CD8⁺ mucosa-associated invariant T cells foster the development of

REFERENCES

- 1 Tao Zhang, Caterina De Carolis, Gene Chi, Wai Man, Chi Chiu Wang. The link between immunity, autoimmunity and endometriosis: a literature update. *Autoimmun Rev.* October 2018;17(10):945-955. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.03.017.
- 2 Herrerros-Villanueva M., Chen Ch-Ch., Tsai E-M., Er T-K. Endometriosis-associated ovarian cancer: What have we learned so far? *Clin Chim Acta.* 2019 Jun.;493:63-72. DOI: 10.1016/j.cca.2019.02.016
- 3 Edgardo Rolla. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Res.* 2019 Apr 23;8:F1000 Faculty Rev-529. DOI: 10.12688/f1000research.14817.1
- 4 Delbandi Ali-Akbar, Mahmoudi Mahmoud, Shervin Adel, et al. Evaluation of apoptosis and angiogenesis in ectopic and eutopic stromal cells of patients with endometriosis compared to non-endometriotic controls. *BMC Womens Health.* 2020;20:3. DOI: 10.1186/s12905-019-0865-4
- 5 Beste MT, Pfaffle-Doyle N, Prentice EA, et al. Endometriosis: Molecular network analysis of endometriosis reveals a role for c-Jun-regulated macrophage activation. *Sci Transl Med.* 2014 Feb 5;6(222):222ra16. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007988
- 6 Joanna Jurkiewicz-Przondziona, Magdalena Lemm, Anna Kwiatkowska-Pamuła, Ewa Ziółko, et al. Influence of diet on the risk of developing endometriosis. *Ginekol Pol.* 2017;88(2):96-102. DOI: 10.5603/GP.a2017.0017
- 7 Manman Guo, Cemsal Baflligil, Thomas Tapmeier et al. Mass cytometry analysis reveals a distinct immune environment in peritoneal fluid in endometriosis: a characterisation study. *BMC Med.* 2020;18(1): 3. DOI: 10.1186/s12916-019-1470-y
- 8 Yuan Yang, Yue Yuan, Xiaoling Ma, Fuling Xing. Ca²⁺ channel subunit $\alpha 1D$ inhibits endometriosis cell apoptosis and mediated by prostaglandin E₂. *Ginekol Pol.* 2019;90(12):669–674 DOI: 10.5603/GP.2019.0115
- 9 Caihua Li, Zhimin Lu, Kaihuan Wang, et al. CD4⁺/CD8⁺ mucosa-associated invariant T cells foster the development of

- endometriosis: a pilot study // *Reprod Biol and Endocrinol.* - 2019. - Vol. 17. - P. 78. DOI: 10.1186/s12958-019-0524-5
- 10 Tao Zhang, Caterina De Carolis, Gene Chi Wai Man et al. The Link Between Immunity, Autoimmunity and Endometriosis: a literature update // *Autoimmun Rev.* - 2018. - Vol. 17 (10). - P. 945-955. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.03.017
- 11 W Glenn Mc Cluggage. Endometriosis-related Pathology: A Discussion of Selected Uncommon Benign, Premalignant and Malignant Lesions // *Histopathology.* - 2020. - Vol. 76 (1). - P. 76-92. DOI: 10.1111/his.139708
- 12 Hanada T., Tsuji S., Nakayama M., Wakinoue S., Kasahara K., Kimura F. et al. Suppressive regulatory T cells and latent transforming growth factor-beta-expressing macrophages are altered in the peritoneal fluid of patients with endometriosis // *Reprod Biol endocrinol.* - 2018. -Vol.16. - P. 1–8. DOI: 10.1186/s12958-018-0325-2
- 13 Leonardi M., Hicks C., El-Assaad F., El- Omar E., Condous G. Endometriosis and the Microbiome: A Systematic Review // *BJOG.* - 2020. - Vol. 127 (2). - P. 239– 249. DOI: 10.1111/1471-0528.15916
- 14 Kyung Hwa Shin, Hyung Hoi Kim, Byung Su Kwon et al. Clinical Usefulness of Cancer Antigen (CA) 125, Human Epididymis 4, and CA72-4 Levels and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Values for Diagnosing Ovarian Tumors in Korean Patients With and Without Endometriosis // *Ann lab Med.* - 2020. - Vol. 40 (1). - P. 40-47. DOI: 10.3343/ALM.2020.40.1.40
- 15 Aneta Ścieżyńska, Michał Komorowski, et al. NK Cells as Potential Targets for Immunotherapy in Endometriosis // *J Clin Med.* - 2019. - Vol. 8 (9). - P. 1468. DOI: 10.3390/JCM8091468
- 16 Yoko U. Yutaka Osuga, Ikumi Akiyama et al. Interleukin-4 and Prostaglandin E2 Synergistically Up-Regulate 3 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 in Endometrioma Stromal Cells // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* - 2013. - Vol. 98. - P. 1583–1590. DOI: 10.1210/jc.2012-3475
- 17 Arzu Bostanci Durmus, Sevin Dincer Cengiz, Hakan Yilmaz et al. The Levels of Matrix metalloproteinase-9 and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Different Stages of Endometriosis // *J Obstet Gynecol.* - 2019. - Vol. 39 (7). - P. 991-995. DOI: 10.1080/01443615.2019.1584889
- 18 Hua Zhou, Qian Zhang, Cong Qi. Impact of a Chinese Medicinal Formula, Xiao Liu Fang, on the "3A" Ability of Endometrial Stromal Cells in Patients With Endometriosis // *Molecular therapy oncolytics.* - 2018. - Vol. 12. - P. 1-7. DOI: 10.1016/j.omto.2018.11.001
- 19 Ming Yi, Dechao Jiao, Hanxiao Xu, et al. Biomarkers for Predicting Efficacy of PD-1/PD-L1 Inhibitors // *Mol cancer.* - 2018. - Vol. 17 (1). - P. 129. DOI: 10.1186/S12943-018-0864-3
- 20 Mirabi P., Alamolhoda S.H., Golsorkhtabaramiri M. et al. Prolactin concentration in various stages of endometriosis in infertile women // *JBRA Assist Reprod.* - 2019. - Vol. 23 (3). - P. 225-229. DOI: 10.5935/1518-0557.20190020
- 21 Yu J., Berga S.L., Zou W. Interleukin-1 β inhibits estrogen receptor- α , progesterone receptors A and B and biomarkers of human endometrial stromal cell differentiation: implications for endometriosis // *Mol Hum Reprod.* - 2019. - Vol. 25 (10). - P. 625-637. DOI: 10.1093/molehr/gaz045
- 22 Jéssica V Cardoso, Daniel E Machado, Mayara C da Silva, et al. Matrix metalloproteinases 3 polymorphism increases the risk of developing advanced endometriosis and infertility: A case-control study // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* - 2019. - Vol. 3. - P. 121-141. DOI: 10.1016/j.eurox.2019.100041
- 23 Ding D., Liu X., Duan J., Guo S-W. Platelets are an undicted culprit in the development of endometriosis: clinical and experimental evidence // *Hum reprod.* - 2015. - Vol. 30 (4). - P. 812-832. DOI: 10.1093/humrep/dev025
- 24 Gupta D., Hull M.L., Fraser I. et al. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2016. - Vol. 4. - CD012165. DOI: 10.1002/14651858.CD012165
- 25 Monika Walankiewicz, Ewelina Grywalska, Grzegors Polak et al. The Increase of Circulating PD-1- and PD-L1-Expressing Lymphocytes in Endometriosis: Correlation with Clinical and Laboratory Parameters. *Mediators of Inflamm.* 2018;2018(9):1-12. DOI: 10.1155/2018/7041342
- 26 Xavier P, Belo L, Beires J, et al. Serum levels of VEGF and endometriosis: a pilot study. *Reprod Biol and Endocrinol.* 2019;17:78. DOI: 10.1186/s12958-019-0524-5
- 10 Tao Zhang, Caterina De Carolis, Gene Chi Wai Man, et al. The Link Between Immunity, Autoimmunity and Endometriosis: a literature update. *Autoimmun Rev.* 2018;17(10):945-955. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.03.017
- 11 W Glenn Mc Cluggage. Endometriosis-related Pathology: A Discussion of Selected Uncommon Benign, Premalignant and Malignant Lesions. *Histopathology.* 2020;76(1):76-92. DOI: 10.1111/his.139708
- 12 Hanada T, Tsuji S, Nakayama M, Wakinoue S, Kasahara K, Kimura F, et al. Suppressive regulatory T cells and latent transforming growth factor-beta-expressing macrophages are altered in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16:1–8. DOI: 10.1186/s12958-018-0325-2
- 13 Leonardi M, Hicks C, El-Assaad F, El- Omar E, Condous G. Endometriosis and the Microbiome: A Systematic Review. *BJOG.* 2020;127(2): 239– 249. DOI: 10.1111/1471-0528.15916
- 14 Kyung Hwa Shin, Hyung Hoi Kim, Byung Su Kwon et al. Clinical Usefulness of Cancer Antigen (CA) 125, Human Epididymis 4, and CA72-4 Levels and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Values for Diagnosing Ovarian Tumors in Korean Patients With and Without Endometriosis. *Ann lab Med.* 2020;40(1):40-47. DOI: 10.3343/ALM.2020.40.1.40
- 15 Aneta Ścieżyńska, Michał Komorowski, et al. NK Cells as Potential Targets for Immunotherapy in Endometriosis. *J Clin Med.* 2019;8(9):1468. DOI: 10.3390/JCM8091468
- 16 Yoko U Yutaka Osuga, Ikumi Akiyama, et al. Interleukin-4 and Prostaglandin E2 Synergistically Up-Regulate 3 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 in Endometrioma Stromal Cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1583–1590. DOI: 10.1210/jc.2012-3475
- 17 Arzu Bostanci Durmus, Sevin Dincer Cengiz, Hakan Yilmaz et al. The Levels of Matrix metalloproteinase-9 and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Different Stages of Endometriosis. *J Obstet Gynecol.* 2019;39(7):991-995. DOI: 10.1080/01443615.2019.1584889
- 18 Hua Zhou, Qian Zhang, Cong Qi. Impact of a Chinese Medicinal Formula, Xiao Liu Fang, on the "3A" Ability of Endometrial Stromal Cells in Patients With Endometriosis. *Molecular therapy oncolytics.* 2018;12:1-7. DOI: 10.1016/j.omto.2018.11.001
- 19 Ming Yi, Dechao Jiao, Hanxiao Xu, et al. Biomarkers for Predicting Efficacy of PD-1/PD-L1 Inhibitors. *Mol cancer.* 2018;17(1):129. DOI: 10.1186/S12943-018-0864-3
- 20 Mirabi P, Alamolhoda SH, Golsorkhtabaramiri M, et al. Prolactin concentration in various stages of endometriosis in infertile women. *JBRA Assist Reprod.* 2019;23(3):225-229. DOI: 10.5935/1518-0557.20190020
- 21 Yu J, Berga SL, Zou W. Interleukin-1 β inhibits estrogen receptor- α , progesterone receptors A and B and biomarkers of human endometrial stromal cell differentiation: implications for endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2019;25(10):625-637. DOI: 10.1093/molehr/gaz045
- 22 Jéssica V Cardoso, Daniel E Machado, Mayara C da Silva, et al. Matrix metalloproteinases 3 polymorphism increases the risk of developing advanced endometriosis and infertility: A case-control study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2019;3:121-141. DOI: 10.1016/j.eurox.2019.100041
- 23 Ding D, Liu X, Duan J, Guo S-W. Platelets are an undicted culprit in the development of endometriosis: clinical and experimental evidence. *Hum reprod.* 2015;30(4):812-832. DOI: 10.1093/humrep/dev025
- 24 Gupta D, Hull ML, Fraser I, et al. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD012165. DOI: 10.1002/14651858.CD012165
- 25 Monika Walankiewicz, Ewelina Grywalska, Grzegors Polak et al. The Increase of Circulating PD-1- and PD-L1-Expressing Lymphocytes in Endometriosis: Correlation with Clinical and Laboratory Parameters. *Mediators of Inflamm.* 2018;2018(9):1-12. DOI: 10.1155/2018/7041342
- 26 Xavier P, Belo L, Beires J, et al. Serum levels of VEGF and

et al. The Increase of Circulating PD-1- and PD-L1-Expressing Lymphocytes in Endometriosis: Correlation with Clinical and Laboratory Parameters // *Mediators of Inflamm.* – 2018. – Vol. 2018 (9). – P. 1-12. DOI: 10.1155/2018/7041342

26 Xavier P., Belo L., Beires J. et al. Serum levels of VEGF and TNF- α and their association with C-reactive protein in patients with endometriosis // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2006. – Vol. 273 (4). – P. 227–231. DOI: 10.1007/S00404-005-0080-4

27 Patel B.G., Lenk E.E., Lebovic D.I. et al. Pathogenesis of Endometriosis: Interaction Between Endocrine and Inflammatory Pathways // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2018. – Vol. 50. – P. 50-60. DOI: 10.1016/J.BPOBGYN.2018.01.006

28 Salma B.B., Zhao L., Wee Yo. et al. Genetic links between endometriosis and cancers in women // *Peer J.* – 2019. – Vol. 7. – e8135. DOI: 10.7717/peerj.8135

29 Xiong Yu-f., Xiong Zh-f. Overexpression of a steroid receptor-binding protein bearing the regulator of the G-protein signaling domain suppresses migration and invasion of human endometrial stromal cells stimulated by 17 beta-estradiol // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2016. – V.196. – P. 26-30. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.11.019

30 Sapkota Ya., Steinthorsdottir V., Morris A.P. et al. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism // *Nat Comm.* – 2017. – Vol. 8. – 15539. DOI: 10.1038/ncomms15539

31 Quattrone F., Sanchez A.M., Pannese M. et al. The Targeted Delivery of Interleukin 4 Inhibits Development of Endometriotic Lesions in a Mouse Model // *Reprod Sci.* – 2015. – Vol. 22 (9). – P. 1143-1152. DOI: 10.1177/1933719115578930

32 Tanbo T., Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment opinions // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2017. – Vol. 96 (6). – P. 659–667. DOI: 10.1111/aogs.13082

33 Berker B., Seval M. Problems with the diagnosis of endometriosis // *Womens Health (Lond).* – 2015. – Vol. 11 (5). – P. 597–601. DOI: 10.2217/whe.15.44

34 Rizzello F., Coccia M.E. Direct shedding of endometrioma contents through the follicle rupture: insight on the pathogenesis of endometriosis // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2018. – Vol. 223. – P. 144-145. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.02.019

35 de Barros I.B., Malvezzi H., Gueuvoghlanian-Silva B.Y., Piccinato C.A., Rizzo L.V., Podgaec S. What do we know about regulatory T cells and endometriosis? A systematic review // *J Reprod Immunol.* – 2017. – V. 120. – P. 48–55. DOI: 10.1016/j.jri.2017.04.003

36 Liu E., Nisenblat V., Farquhar C., Fraser I., Bossuyt P.M., Johnson N., Hull M.L. Urinary biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015 Dec. – Vol. 2015 (12). – CD012019. DOI: 10.1002/14651858.CD012019

37 Nisenblat V., Bossuyt P.M., Shaikh R., Farquhar C., Jordan V., Scheffers C.S., Mol B.W., Johnson N., Hull M.L. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Vol. 7. – CD012281. DOI: 10.1002/14651858.cd012281

38 Zondervan K.T., Becker C.M., Koga K., Missmer S.A., Taylor R.N., Viganò P. Endometriosis // *Nat Rev Dis Primers.* – 2018. – Vol. 4 (1). – P. 9. DOI: 10.1038/s41572-018-0008-5

39 Cousins F.L., O DF, Gargett CE. Endometrial stem/progenitor cells and their role in the pathogenesis of endometriosis // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2018. – V. 50. – P. 27–38. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.011

40 Gordts S., Koninckx P., Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis // *Fertil Steril.* – 2017. – Vol. 108 (6). – P. 872–885.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.08.036

TNF- α and their association with C-reactive protein in patients with endometriosis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2006;273(4):227–231. DOI: 10.1007/S00404-005-0080-4

27 Patel BG, Lenk EE, Lebovic DI, et al. Pathogenesis of Endometriosis: Interaction Between Endocrine and Inflammatory Pathways. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;50:50-60. DOI: 10.1016/J.BPOBGYN.2018.01.006

28 Salma BB, Zhao L, Wee Yo, et al. Genetic links between endometriosis and cancers in women. *Peer J.* 2019;7:e8135. DOI: 10.7717/peerj.8135

29 Xiong Yu-f, Xiong Zh-f. Overexpression of a steroid receptor-binding protein bearing the regulator of the G-protein signaling domain suppresses migration and invasion of human endometrial stromal cells stimulated by 17 beta-estradiol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;196: 26-30. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.11.019

30 Sapkota Ya, Steinthorsdottir V, Morris AP, et al. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. *Nat Comm.* 2017;8:15539. DOI: 10.1038/ncomms15539

31 Quattrone F, Sanchez AM, Pannese M, et al. The Targeted Delivery of Interleukin 4 Inhibits Development of Endometriotic Lesions in a Mouse Model. *Reprod Sci.* 2015;22(9):1143-1152. DOI: 10.1177/1933719115578930

32 Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment opinions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(6):659–667. DOI: 10.1111/aogs.13082

33 Berker B, Seval M. Problems with the diagnosis of endometriosis. *Womens Health (Lond).* 2015;11(5):597–601. DOI: 10.2217/whe.15.44

34 Rizzello F, Coccia ME. Direct shedding of endometrioma contents through the follicle rupture: insight on the pathogenesis of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;223:144-145. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.02.019

35 de Barros IB, Malvezzi H, Gueuvoghlanian-Silva BY, Piccinato CA, Rizzo LV, Podgaec S. 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

36 Liu E, Nisenblat V, Farquhar C, Fraser I, Bossuyt PM, Johnson N, Hull ML. Urinary biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec.;2015(12): CD012019. DOI: 10.1002/14651858.CD012019

37 Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, Mol BW, Johnson N, Hull ML. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD012281. DOI: 10.1002/14651858.cd012281

38 Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1): 9. DOI: 10.1038/s41572-018-0008-5

39 Cousins FL, O DF, Gargett CE. Endometrial stem/progenitor cells and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;50:27–38. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.011

40 Gordts S, Koninckx P, Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertil Steril.* 2017;108(6):872–885.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.08.036