

Изменение уровня противовоспалительных и провоспалительных цитокинов у пациентов с наружным генитальным эндометриозом (обзор литературы)

А. А. Григорьянц¹, Н. А. Бурова², В. В. Авруцкая³, И. И. Крукиер⁴

¹ Кафедра акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь, Россия

² Кафедра акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград, Россия

³ Кафедра акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

⁴ Акушерско-гинекологический отдел Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

РЕЗЮМЕ

Наружный генитальный эндометриоз характеризуется распространением эндометрия за пределы полости матки с поражением тазовой брюшины, яичников, маточных труб, связок. Данная эндометриотическая ткань подвергается тем же циклическим изменениям, что и нормальный эндометрий, а симптомы соответствуют патологическим состояниям менструального цикла. Исследование биохимических показателей позволяет выявить заболевание и оценить уровень его развития. Цель настоящей работы – изучение степени изменений уровня противовоспалительных и провоспалительных цитокинов в сыворотке и перитонеальной жидкости у пациентов с наружным генитальным эндометриозом. Основные способы оценки уровня цитокинов включают методы иммуноанализа: ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) или Luminex-анализ. Воспаление – яркий признак формирования эндометриоза. Исследования показали, что повышение уровня трансформирующего фактора роста $\beta 1$, фактора некроза опухоли α , интерлейкина 1β , липопротеинов высокой плотности и метаболитов монооксида азота (NO) в сыворотке крови отмечается у женщин с наружным генитальным эндометриозом I–II стадии. У пациенток с III–IV стадиями наружного генитального эндометриоза в перитонеальной жидкости наблюдалось повышение холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности. Обнаружена взаимосвязь между уровнем липопротеинов высокой плотности и фактором некроза опухоли α (его содержание повышается двукратно), показателями трансформирующего фактора роста бета и метаболитов азотных соединений. Высокий уровень фактора некроза опухоли α можно рассматривать как результат инфекции. Высокие уровни трансформирующего фактора роста $\beta 1$ рассматриваются как маркеры при III–IV стадии наружного генитального эндометриоза, а в будущем и развития фиброза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: наружный генитальный эндометриоз, стадия, воспаление, биомаркеры, цитокины, провоспалительные, противовоспалительные, перитонеальная жидкость, кровь.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Changes in the level of anti-inflammatory and pro-inflammatory cytokines in patients with external genital endometriosis (literature review)

A. A. Grigoryants¹, N. A. Burova², V. V. Avrutskaya³, I. I. Krukier⁴

¹ Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

² Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

³ Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

⁴ Obstetric and gynecological department of the Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

SUMMARY

External genital endometriosis is characterized by the spread of the endometrium beyond the uterine cavity with damage to the pelvic peritoneum, ovaries, fallopian tubes, and ligaments. This endometriotic tissue undergoes the same cyclic changes as normal endometrium, and symptoms correspond to pathological conditions of the menstrual cycle. The study of biochemical parameters allows us to identify the disease and assess the level of its development. The aim of the work is to study the degree of changes in the level of anti-inflammatory and pro-inflammatory cytokines in serum and peritoneal fluid in patients with external genital endometriosis. The main methods for assessing the level of cytokines include immunoassay methods: ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) or Luminex analysis. Inflammation is a clear sign of the formation of endometriosis. Studies have shown that increased serum levels of transforming growth factor $\beta 1$, tumor necrosis factor α , interleukin 1β , high-density lipoprotein, and nitric monoxide (NO) metabolites are observed in women with stage I–II external genital endometriosis. In patients with stages III–IV of disease, an increase in cholesterol, low- and high-density lipoproteins was observed in the peritoneal fluid. A relationship was found between the level of high-density lipoproteins and tumor necrosis factor α (its content increases

twofold), indicators of transforming growth factor beta and metabolites of nitrogen compounds. High levels of tumor necrosis factor can be considered in presents of infection. High levels of transforming growth factor β 1 are considered as markers for stage III-IV external genital endometriosis, and in the future the development of fibrosis.

KEYWORDS: external genital endometriosis, stage, inflammation, biomarkers, cytokines, pro-inflammatory, anti-inflammatory, peritoneal fluid, blood.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Распространенность наружного генитального эндометриоза (НГЭ) составляет 5–10% у женщин репродуктивного возраста. Частота выявления данного заболевания при лапароскопии и при диагностике бесплодия в центрах вспомогательных репродуктивных технологий для проведения ЭКО составляет 45–55 и 35% соответственно [1]. НГЭ является одной из форм генитального эндометриоза наряду с внутренним генитальным эндометриозом (аденомиозом) и эндометриодными кистами [2]. Диагноз «генитальный эндометриоз» обычно ставят женщинам в возрасте 20–30 лет, но чаще всего он возникает у женщин, страдающих бесплодием [3]. НГЭ характеризуется распространением эндометрия за пределы полости матки с поражением тазовой брюшины, яичников, маточных труб, связок [4]. Патологически расположенная эндометриодная ткань подвергается тем же циклическим изменениям, что и нормальный эндометрий, поэтому многие симптомы соответствуют патологическим состояниям менструального цикла: боль в области таза, обильная менструация с длинным сроком, болевое ощущение при половом акте или при опорожнении кишечника или мочевого пузыря, может возникать кровавая слеза (присутствие крови в моче или кале). Основные симптомы: хронический болевой синдром, диспареуния (нарушение полового влечения), меноррагия (гиперменорея), бесплодие, нарушения акта дефекации [5]. В основе НГЭ лежит воспалительный процесс. Существуют данные, что развитие заболевания происходит на фоне гиперэстрогении и измененной рецепторной активности эндометрия, в том числе повышенной экспрессии эстрогеновых рецепторов [6, 7]. Воспалительный процесс сопряжен с повышением продукции цитокинов, простагландинов, компонентов комплемента и гидролитических ферментов, а также интенсификацией процессов ангиогенеза, аномалиями эктопического эндометрия и функциональными нарушениями клеточно-опосредованного иммунитета [6].

Цель настоящей работы – изучение степени изменений уровня противовоспалительных и провоспалительных цитокинов в сыворотке и перитонеальной жидкости у пациентов с наружным генитальным эндометриозом.

Материалы и методы

Проведен предварительный поиск источников посредством поисковых систем Yandex и Google. Далее выполнен детальный поиск литературы посредством специализированных баз: Cyberleninka, Elibrary и PubMed. В процессе поиска были использованы словосочетания из слов: наружный генитальный эндометриоз, I–II стадия, III–IV стадия, воспаление, биомаркеры, противовоспалительные цитокины (англ.: external genital endometriosis, stage I–II, stage III–IV,

inflammation, biomarkers, anti-inflammatory cytokines). Всего найден 31 источник, в основном использованы источники за последние 6 лет. Однако было рассмотрено 11 источников более старших лет выпуска. Для обобщения полученных данных были использованы методы индукции, синтеза и сравнительного анализа представленных сведений в литературе.

Результаты и обсуждение

Заброс менструальной крови в маточные трубы, где клетки эндометрия начинают прорастать, сопровождает развитие наружного эндометриоза [8]. В зависимости от степени развития заболевания врач может предложить медикаментозную терапию или хирургическое лечение. Для диагностики НГЭ проводится медицинский гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование и, по показаниям, лапароскопия. Последняя является малоинвазивным хирургическим методом для диагностики и лечения НГЭ. Лечение НГЭ может включать применение препаратов, подавляющих рост эндометриодной ткани, хирургическое удаление пораженных участков или, в крайних случаях, удаление пораженных областей или резекцию (частичное удаление) генитальных органов. Используется также симптоматическое лечение (облегчение симптомов и болевых ощущений). Конкретный план лечения зависит от тяжести и местоположения НГЭ, а также от пожеланий и планов пациента в отношении беременности и сохранения фертильности [9].

Известно, что в процессе развития НГЭ изменяются биохимические показатели крови и ее компонентов. Поэтому для верификации диагноза предлагается использовать биомаркеры, выявление которых может быть особенно ценным на ранней стадии заболевания, когда рутинное применение ультразвукового исследования не обеспечивает достаточную эффективность выявления НГЭ. Онкомаркеры CA125 и HE4, а также расчет индекса ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) показывают информативность при распространенных формах НГЭ или обнаружении эндометриом (для их дифференцирования от злокачественных новообразований яичников) [10]. Противовоспалительные цитокины в сыворотке крови – белки, выполняющие важную регуляторную функцию воспалительных процессов в организме. Они выступают в роли сигнальных молекул, которые передают информацию между клетками и регулируют иммунную и воспалительную реакцию. Некоторые примеры противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови включают интерлейкин-10 (ИЛ-10), интерлейкин-1 рецепторный антагонист (IL-1RA), интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерлейкин-13 (ИЛ-13), трансформирующий фактор роста бета (ТФР- β). Данные цитокины обычно проявляют противовоспалительные свойства, снижая воспалительные ответы и уменьшая активность иммунной системы [11]. Противовоспалительные цитокины в ответ на сигналы

от поврежденных или инфицированных тканей помогают уменьшить воспаление и предотвратить его распространение, а также снижают выработку провоспалительных медиаторов, таких как цитокины воспаления (например, интерлейкин-1 β и гуморальный некроз фактор- α), и способствуют восстановлению поврежденных тканей [12].

Присутствие противо- и провоспалительных цитокинов можно измерить в сыворотке крови и перитонеальной жидкости путем использования методов иммуноанализа, таких как ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) или Luminex-анализ [13–15]. Степень противовоспалительной активности в организме может изменяться в зависимости от конкретной патологии и стадии воспалительного процесса. Необходимо учитывать специфические цитокины и методы их измерения, в том числе в перитонеальной жидкости [16]. Противовоспалительные цитокины ИЛ-10 и ИЛ-4 способствуют снижению воспалительных процессов и снижают выработку провоспалительных цитокинов: интерлейкинов-1 β и -6 (ИЛ-1 β и ИЛ-6) и гуморального фактора некроза опухоли α (ФНО α) [12, 17, 18]. Экспрессия ИЛ-10 при эндометриозе ингибирует макрофаги и продукцию ими провоспалительных цитокинов: интерферона гамма (ИНФ γ), ИЛ-2, ИЛ-3, ФНО- α и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (CSF3). В одном исследовании сделано заключение о важности включения в схему лечения глубокого инфильтративного эндометриоза иммуномодуляции с помощью рекомбинантного ИЛ-2, уровень которого понижен в результате увеличения экспрессии ИЛ-10. ИЛ-6 – один из основных цитокиновых участников воспалительного каскада при НГЭ [16]. Уровень данного фактора в брюшной полости в крови связан с выраженностью заболевания. Продукция цитокина в основном выполняется макрофагами, но рост уровней ИЛ-1 β и ФНО α также является стимулятором его выработки перитонеальными мезотелицитами. Выявлено, что ИЛ-6 и ТФР- β снижают при эндометриозе цитолитическую активность НК-клеток в перитонеальной жидкости, а с участием ФНО α возникает инициация NF κ B-воспалительного ответа, ответственного за генетическую экспрессию иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Повышенный уровень провоспалительного цитокина ИЛ-8 при эндометриозе содействует клеточной адгезии, индуцированию нейтрофильного хемотаксиса и других иммунных клеток, а также вызывает интенсификацию ангиогенных процессов [18]. ИЛ-6 задействован в активации пролиферации Т-лимфоцитов посредством индуцирования рецепторов ИЛ-2 и, как следствие, в увеличении продукции ИЛ-2 [19].

Монооксид азота (NO) выполняет ряд функций в организме, включая регуляцию воспаления. Он участвует в расширении кровеносных сосудов и может уменьшить воспаление и повреждение тканей [20]. NO связан с хронической болью в области таза, которую испытывают пациенты при эндометриозе, и играет важную роль в регуляции местных иммунных ответов. Внутривенные инъекции S-нитрозо-N-ацетилпенициллина (донора NO) снижали плазменные уровни ИЛ-2 (провоспалительный цитокин), ИЛ-4 и ИНФ- γ , а также увеличивали количество ИЛ-10, что способствовало росту имплантированной эндометриозной ткани на мышинной модели эндометриоза [21].

Сравнение групп пациенток с I–II и III–IV стадиями НГЭ с группой здоровых женщин показало, что изменения уровня трансформирующего фактора роста β (ТФР β 1), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и метаболитов NO в сыворотке крови и перитонеальной жидкости могут иметь важное участие в развитии заболевания. Так, у женщин, имеющих I–II стадию НГЭ, было обнаружено повышенное содержание ТФР- β 1 и ЛПВП, а также метаболитов NO в сыворотке крови. Данные изменения могут влиять на местные процессы в органах репродуктивной системы: может происходить увеличение генерации оксида азота и увеличиваться степень кровоснабжения гетеротопий за счет модификации молекулярных ЛПВП с антигенными соединениями в изменении состояния эндометрия. Повышенный уровень ТФР- β 1 может угнетать продуктивность NO-синтазы, так можно снизить уровень образования NO на начальном уровне. У пациенток с III–IV стадиями НГЭ в перитонеальной жидкости наблюдается повышение холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), показателей ЛПВП, ТФР- β 1, онкомаркера СА-125 и метаболитов азотных соединений, а также обнаружена взаимосвязь между уровнями ЛПВП и провоспалительным цитокином фактора некроза опухоли α (ФНО- α). Для выявления эндометриоза у женщин с неясной этиологией бесплодия, без явных нарушений менструального цикла или с новообразованиями в яичниках рекомендуется использовать показатели в сыворотке крови: ЛПВП, ФНО- α , СА-125, NO или холестерина. Если уровень ЛПВП, метаболитов оксида азота, ФНО- α или СА-125 ниже определенных значений, то диагноз НГЭ не подтверждается [22]. При анализе биохимических показателей у женщин с НГЭ I–II стадии выявлено сывороточное содержание ТФР β 1 в 1,5 раза больше, чем у контрольной группы ($p < 0,004$), что показывает наличие реакций на основе мелатонина, который подавляет стимуляцию эстрадиола. Повышение уровня в сыворотке крови ЛПВП в 1,2 раза указывает на ухудшение разрастаний в зоне НГЭ. У пациенток с НГЭ III–IV стадии с повышением в 7 раз метаболитов оксида азота, усиливающих рост эндометрия гениталий, содержание ФНО- α оказалось в 2 раза выше при сравнении с контрольной группой, что свидетельствует об усилении индукции фосфолипазы A2 [23].

В перитонеальной жидкости пациенток с I–II стадиями НГЭ липидный спектр отличался двукратным повышением ЛПВП, а также увеличением свободного холестерина и ЛПНП в 1,5 раза. Выявлен также высокий уровень провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-1 β). При анализе показателей сыворотки крови отмечено повышение уровня ЛПВП, концентрационное снижение ApoA (основного аполипопротеина ЛПВП, ответственного за обратное всасывание холестерина в печень и увеличение активности параоксоназы) и повышение уровня ЛПНП ($p < 0,003$) в сравнении с группой контроля. Концентрация ТФР- β 1 в перитонеальной жидкости в группе пациенток с НГЭ III–IV стадий было почти в 2 раза выше контрольного значения ($p < 0,001$). Высокие уровни ТФР- β 1 при III–IV стадиях НГЭ в будущем могут привести к развитию фиброза. Воспаление – яркий признак формирования эндометриоза. Считается, что оно оказывает местное и системное воздействие на организм [24].

По результатам исследований развитие эндометриоза взаимосвязано с ростом содержания ИЛ-1, ИЛ-8 и ФНО- α , продуцируемых перитонеальными макрофагами. Последний цитокиновый фактор особенно важен при развитии воспалительной реакции из-за способности к дополнительной стимуляции выработки провоспалительных цитокинов МСР-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 эндометриоидными клетками. Уровень ФНО- α коррелирует с выраженностью клинической симптоматики, активностью и степенью распространенности эндометриоза [25].

Высокий уровень ФНО- α можно рассматривать как результат инфекций, передающихся половым путем и диагностируемых у 15 % пациенток с НГЭ [22]. Исследования показали, что при инфицировании вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) и *Ureaplasma species* у женщин с III–IV стадиями НГЭ выявлялось повышение про- и противовоспалительных цитокинов в перитонеальной жидкости. Наличие ВПЧ ВКР коррелировало со снижением уровня ИЛ-2 и ИЛ-4 [26]. При инфицировании ВПЧ и *Ureaplasma species/Myoplasma genitalium* снижался синтез ИЛ-2 и ИЛ-6 у женщин с I–II стадиями НГЭ. При ВПЧ у женщин с III–IV стадиями обнаружен высокий уровень ИЛ-8 [27].

Повышение уровня ИЛ-10 и ТФР β 1 может быть попыткой организма снизить воспалительный ответ и ограничить распространение эндометриоидных участков. Уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО- α), а также фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) могут быть повышены у пациенток с НГЭ в сыворотке крови и перитонеальной жидкости и способствовать развитию воспаления, миграции и пролиферации эндометриозальных клеток [24]. Изменение уровня противовоспалительных цитокинов может быть связано с воспалительным процессом, который происходит в области поражения. Однако конкретные изменения уровней цитокинов могут различаться в зависимости от особенностей организма пациентки и степени развития эндометриоза [28]. Отмечено, что женщинам с клиническими симптомами и сомнительными сонографическими маркерами НГЭ необходим анализ крови на провоспалительные цитокины ИЛ-1Р и ИЛ-6 на 3–5-й и 21–23-й дни менструального цикла. Повышение данных биомаркеров (примерно в 2–4 раза, чем у здоровых женщин) и их динамические изменения в процессе менструального цикла позволяют дифференцировать наличие патологии на стадии малых форм НГЭ [10]. Сопоставление УЗИ-картины и уровней ИЛ-1 β и ИЛ-6 свидетельствует о целесообразности применения данных биомаркеров для подтверждения ранних проявлений эндометриоза в комплексе с онкомаркерами СА125, HE4 и индексом ROMA [29].

Анализ цитокинов и факторов роста в образцах перитонеальной жидкости, взятых у женщин с эндометриозом и без него, показал, что концентрация FGF2 (фактора роста фибробластов) и CSF3 (гранулоцитарного колониестимулирующего фактора) была значительно ниже у женщин с эндометриозом ($p=0,043$ и $0,003$ соответственно). Уровни CCL2, наиболее мощного фактора хемотаксиса моноцитов и относящегося к группе ССхемокинов и ИЛ-1RA (антагониста рецептора ИЛ-1), были значительно выше при эндометриозе средней степени тяжести, чем при эндометриозе минимальной степени

тяжести ($p=0,038$ и $0,043$ соответственно). В фазе пролиферации менструального цикла уровни CSF2 и CSF3 были ниже у женщин с эндометриозом, чем без заболевания ($p=0,047$ и $0,013$ соответственно) [30]. Выявлено, что чувствительность и специфичность анализа СА-125, провоспалительного интерлейкина 8 (ИЛ-8) и ФНО- α в крови в женщин с I–IV стадиями НГЭ составляет 89,7 и 71,1 % соответственно [31].

Заключение

В современной медицине тема эндометриоза актуальна, постоянно проводятся новые исследования, чтобы снизить показатели развития заболевания и улучшить статистику эффективных методов лечения в гинекологии. Измерение уровня противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови может быть полезным для оценки активности воспалительных процессов в организме и эффективности противовоспалительного лечения. Однако уровни цитокинов меняются в зависимости от различных факторов, включая возраст, пол, состояние здоровья и наличие других заболеваний. Поэтому интерпретацию результатов следует проводить с учетом клинических исследований пациенток. Измерение уровня противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и перитонеальной жидкости может быть полезным в клинической практике для оценки степени воспалительного ответа и эффективности противовоспалительной терапии. Однако интерпретация таких результатов требует медицинской экспертизы, поэтому важно обсудить результаты с врачом или специалистом в области иммунологии или воспаления, чтобы получить более точную информацию и рекомендации для лечения конкретной патологии. Обнаруженные изменения в спектре липидов, факторов роста и ангиогенных соединений могут стать основой для развития лечебных мероприятий, нацеленных на нормализацию обменных процессов при НГЭ. Более глубокое понимание этих механизмов может помочь в разработке новых подходов к диагностике и лечению этого заболевания. Следует отметить, что механизмы воспаления и изменения уровней цитокинов в НГЭ до конца неясны и требуют дальнейших исследований. Кроме того, уровни цитокинов могут различаться в разных стадиях эндометриоза и у разных пациенток, поэтому интерпретацию результатов следует проводить с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента. Формирующиеся на фоне инфицирования бактериями и вирусами иммунные нарушения могут содействовать имплантационной активности эндометриоидных клеток в органах малого таза и прогрессированию патологии.

Список литературы / References

1. Кабытова М.В., Александрова Е.С., Фирсова И.В., Михальченко В.Ф. Эффективность препарата на основе гиалуроновой кислоты в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита. Лекарственный вестник. 2019; 13, 3 (75): 20–23. Kabytova M.V., Alexandrina E.S., Firsova I.V., Mikhailchenko V.F. The effectiveness of a drug based on hyaluronic acid in the complex treatment of chronic generalized periodontitis. Medicinal Bulletin. 2019; 13, 3 (75): 20–23.
2. Скакова Р.С., Кошенова Л.Б., Пернебекова У.А. и др. Бесплодие при наружном генитальном эндометриозе. Вестник КазНМУ. 2022; 1: 60–63. Skakova R.S., Koshenova L.B., Penebekova U.A. et al. Infertility with external genital endometriosis. Bulletin of KazNMU. 2022; 1: 60–63.
3. Хощенко Е.П., Лобанова А.Д., Кулабухова Е.А. и др. Особенности клинической картины и диагностики разных форм генитального эндометриоза (аденомиоз, наружный генитальный эндометриоз, эндометриоидные кисты) у девочек подросткового возраста. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2020; 4: 117–130. Khashchenko E.P., Lobanova A.D., Kulabukhova E.A. et al. Features of the clinical picture and diagnosis of various forms of genital endometriosis (adenomyosis, external genital endometriosis, endometrioid cysts) in teenage girls. Reproductive health of children and adolescents. 2020; 4: 117–130.

4. Дамиров М.М. Генитальный эндометриоз – болезнь активных женщин. М.: Бином-Пресс, 2010. 192 с.
Damirov M. M. Genital endometriosis is a disease of active women. M.: Binom-Press, 2010. 192 p.
5. Алиева Ф.Т., Брюнин Д.В. Особенности локализации, частоты встречаемости и сочетанности эндометриодных поражений при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе. *ЛВ*. 2022; 12: 32–36.
Alieva F. T., Bryunin D. V. Features of localization, frequency of occurrence and combination of endometrioid lesions in recurrent external genital endometriosis. *LV*. 2022; 12: 32–36.
6. Петров Ю.А., Палиева Н.В., Тарасова А.Ю., Халилова В.Ф. Психосоциальные проявления и качество жизни больных с генитальным эндометриозом. *Главврач Юга России*. 2023; 4 (90): 58–61.
Petrov Yu. A., Palieva N. V., Tarasova A. Yu., Khalilova V. F. Psycho-emotional manifestations and quality of life of patients with genital endometriosis. *Chief Physician of the South of Russia*. 2023; 4 (90): 58–61.
7. Кублинский К.С., Уразова О.И., Новицкий В.В., Куценко И.Г. Полиморфизм генов ферментов метаболизма эстрогенов у пациенток с эндометриозом. *Ми Д*. 2017; 4: 34–42.
Kublinsky K. S., Urazova O. I., Novitsky V. V., Kutsenko I. G. Polymorphism of genes for enzymes of estrogen metabolism in patients with endometriosis. *MID*. 2017; 4: 34–42.
8. Атанец Е.Н., Медведев М.В. Возможности доклинической диагностики генитального эндометриоза у женщин с бесплодием с использованием иммуногистохимической оценки морфотипа зупотического эндометрия и математического моделирования. *Медицинские новости*. 2018; 12 (291): 67–70.
Atanets E. N., Medvedev M. V. Possibilities of preclinical diagnosis of genital endometriosis in women with infertility using immunohistochemical assessment of the morphotype of the eutopic endometrium and mathematical modeling. *Medical news*. 2018; 12 (291): 67–70.
9. Шварц Я.Ш., Хощенко О.М., Душкин М.И. и др. Действие холестерина и агонистов гормональных ядерных рецепторов на продукцию трансформирующего фактора роста- β в макрофагах. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009; 148(9): 294–297.
Shvarts Ya. Sh., Khoshchenko O. M., Dushkin M. I. et al. Effect of cholesterol and agonists of hormonal nuclear receptors on the production of transforming growth factor- β in macrophages. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2009; 148 (9): 294–297.
10. Arons C. B. (HMG-CoA reductase inhibitors) decrease postoperative adhesions by increasing peritoneal fibrinolytic activity. *Ann. Surg.* 2007; 245 (2): 176.
11. Блажнова Е.М., Аюпова Н.Т., Оганисян А.Т. Роль биомаркеров в определении «малых» форм наружного эндометриоза. *Инновационная наука*. 2022; 12 (2): 128–130.
Blazhnova E. M., Ayupova N. T., Oganisyan A. T. The role of biomarkers in determining "minor forms" of external endometriosis. *Innovative science*. 2022; 12 (2): 128–130.
12. Соколов Д.И., Кондратьева П.Г., Ермолинская М.И. и др. Содержание хемокинов и цитокинов в перитонеальной жидкости больных наружным генитальным эндометриозом различной степени тяжести. *Медицинская иммунология*. 2007; 1: 85–90.
Sokolov D. I., Kondratyeva P. G., Ermolinskaya M. I. et al. The content of chemokines and cytokines in the peritoneal fluid of patients with external genital endometriosis of varying severity. *Medical Immunology*. 2007; 1: 85–90.
13. Адамян Л.В., Арсланян К.Н., Логинова О.Н. и др. Иммунологические аспекты эндометриоза. *Обзор литературы. Лечащий врач*. 2020; 4(2020): 37–47. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.29.10.007>
Adamyan L. V., Arslanyan K. N., Loginova O. N. et al. Immunological aspects of endometriosis. *Literature review. Attending doctor*. 2020; 4(2020): 37–47. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.29.10.007>
14. Dorien F. O., El Aalamat Y., Waelkens E. et al. Multiplex immunoassays in endometriosis: An array of possibilities. *Front. Biosci. (Landmark Ed)*. 2017; 22 (3): 479–492. <https://doi.org/10.2741/4496>
15. Knific T., Fishman D., Vogler A. et al. Multiplex analysis of 40 cytokines do not allow separation between endometriosis patients and controls. *Sci. Rep.* 2019; 9: 16738. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52899-8>
16. Jaiswal U., Yadav R. K., Bhat M. A. et al. Cytokine and growth factor profile in endometriosis: a multiplex analysis of peritoneal fluid to assess diagnostic utility. *Gynecol. Endocrinol.* 2020; 36 (8): 718–722. DOI: 10.1080/09513590.2020.1712695
17. Чернуха Г.Е. Эндометриоз и хроническая тазовая боль: причины и последствия. *Проблемы репродукции*. 2011; 5: 83–89.
Chernukha G. E. Endometriosis and chronic pelvic pain: causes and consequences. *Reproduction problems*. 2011; 5: 83–89.
18. Куценко И.И., Малышкина А.И. Цитокиноterapia в гинекологии. *Клинический опыт*. Краснодар: Издательство Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет». 2020. 216 с.
- Kutsenko I. I., Malysheva A. I. Cytokine therapy in gynecology. *Clinical experience*. Krasnodar: Publishing house of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kuban State Medical University». 2020. 216 p.
19. Кабанова О.О., Мелкумян А.Г., Кречетова Л.В. и др. Роль иммунной системы в патогенезе эндометриоза. *Гинекология*. 2021; 23 (6): 485–492. <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.6.200966>
Kabanova O. O., Melkumian A. G., Krechetova L. V., Menzhinskaya I. V., Pavlovich S. V. The role of the immune system in the pathogenesis of endometriosis. *Gynecology*. 2021; 23 (6): 485–492. <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.6.200966>
20. Адамян Л.В., Сонава М.М., Тихонова Е.С. и др. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза. *Проблемы репродукции*. 2011; 6: 78–81.
Adamyan L. V., Sonova M. M., Tikhonova E. S. et al. Medical and social aspects of genital endometriosis. *Reproduction problems*. 2011; 6: 78–81.
21. Zhou W. J., Yang H. L., Shao J. et al. Anti-inflammatory cytokines in endometriosis. *Cell. Mol. Life Sci.* 2019; 76 (11): 2111–2132. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03056-x>
22. Колесникова Л.В., Ермолова Н.В., Линде В.А. и др. Отсутствие негативного влияния полиморфизма гена параоксаназы в обмене липопротеинов при наружном генитальном эндометриозе. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012; 59: 28–29.
Kolesnikova L. V., Ermolova N. V., Linde V. A. et al. Absence of negative influence of paraoxanase gene polymorphism on lipoprotein metabolism in external genital endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2012; 59: 28–29.
23. Линде В.А., Татарова Н.А., Лебедева Н.Е., Гришанина О.И. Эпидемиологические аспекты генитального эндометриоза. *Проблемы репродукции*. 2008; 14 (3): 68–72.
Linde V. A., Tatarova N. A., Lebedeva N. E., Grishanina O. I. Epidemiological aspects of genital endometriosis. *Reproduction problems*. 2008; 14 (3): 68–72.
24. Ермолова Н.В. Патогенетическая роль эндотелиальных факторов и половых гормонов в формировании наружного генитального эндометриоза. *Российский вестник акушер-гинеколога*. 2008; 8 (3): 29–32.
Ermolova N. V. Pathogenetic role of endothelial factors and sex hormones in the formation of external genital endometriosis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2008; 8 (3): 29–32.
25. Сердюков С.В., Бочкарева Д.С., Огородник А.С. Иммунологические аспекты возникновения и прогрессирования эндометриоза. *Вестник ВолГМУ*. 2019; 4 (72): 15–20.
Serdukov S. V., Bochkareva D. S., Ogorodnik A. S. Immunological aspects of the occurrence and progression of endometriosis. *Bulletin of VolSMU*. 2019; 4 (72): 15–20.
26. Зайнетдинова Л.Ф., Телешева Л.Ф., Коряушкина А.В. Особенности местного иммунитета у женщин с эндометриозом и генитальной инфекцией. *Инфекция и иммунитет*. 2020; 10 (1): 145–158. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-FOL-1192>
Zaynetdinova L. F., Telesheva L. F., Koryaushkina A. V. Features of local immunity in women with endometriosis and genital infection. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2020; 10 (1): 145–158. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-FOL-1192>
27. Зайнетдинова Л.Ф., Телешева Л.Ф., Коряушкина А.В. и др. Особенности системного иммунитета у женщин с эндометриозом и генитальной инфекцией. *Медицинская иммунология*. 2019; 21 (5): 895–910. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-5-895-910>
Zaynetdinova L. F., Telesheva L. F., Koryaushkina A. V. et al. Features of system immunity in women with endometriosis and genital infection. *Medical Immunology (Russia)*. 2019; 21 (5): 895–910. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-5-895-910>
28. Gupta S., Agarwal A., Sekhon L. et al. Serum and peritoneal abnormalities in endometriosis: potential use as diagnostic markers. *Minerva Ginecol.* 2006; 58: 527–551.
29. Блажнова Е.М., Оганисян А.Т., Ибрагимова А.Р. В и др. Современные возможности диагностики начальных форм наружного эндометриоза. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2023; 104 (2): 106–114. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2023-104-2-106-114>
Blazhnova E. M., Oganisyan A. T., Ibrahimova A. R. et al. Current diagnostic possibilities for the initial forms of external endometriosis. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2023; 104 (2): 106–114 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2023-104-2-106-114>
30. Никифорова Д.Е., Макаренко Т.А., Салмина А.Б. Молекулярные механизмы формирования синдрома хронической тазовой боли у пациенток с наружным генитальным эндометриозом: маркеры и мишени для диагностики и терапии (обзор литературы). *Вестник РАМН*. 2018; 73 (4): 221–228. <https://doi.org/10.15690/vramn937>
Nikiforova D. E., Makarenko T. A., Salmina A. B. Molecular Mechanisms of Formation of Chronic Pelvic Pain Syndrome in Patients with External Genital Endometriosis: Markers and Targets for Diagnosis and Therapy (Review). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018; 73 (4): 221–228. <https://doi.org/10.15690/vramn937>
31. Jaiswal U., Yadav R. K., Bhat M. A. et al. Cytokine and growth factor profile in endometriosis: a multiplex analysis of peritoneal fluid to assess diagnostic utility. *Gynecol. Endocrinol.* 2020; 36 (8): 718–722. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1712695>

Статья поступила / Received 28.11.23
Получена после рецензирования / Revised 11.12.23
Принята в печать / Accepted 18.12.23

Сведения об авторах

Григорьянц Армен Александрович, к.м.н., ассистент¹. E-mail: mr.vanhelsink@mail.ru
eLibrary SPIN: 6945-4464. ORCID: 0000-0002-9333-2578
Бурова Наталья Александровна, д.м.н., доцент, зав. кафедрой².
E-mail: mr.vanhelsink@mail.ru. eLibrary SPIN: 8596-4642. ORCID: 0000-0002-0546-8732
Авруцкая Валерия Викторовна, д.м.н., доцент, проф.³.
E-mail: mr.vanhelsink@mail.ru. eLibrary SPIN: 9495-9702. ORCID: 0000-0001-6399-5007
Крукер Ирина Ивановна, д.м.н., ведущий научный сотрудник⁴.
E-mail: mr.vanhelsink@mail.ru. eLibrary SPIN: 4975-1350. ORCID: 0000-0003-4570-6405

¹ Кафедра акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь, Россия

² Кафедра акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград, Россия

³ Кафедра акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

⁴ Акушерско-гинекологический отдел Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

Автор для переписки: Григорьянц Армен Александрович.
E-mail: mr.vanhelsink@mail.ru

About authors

Grigoryants Armen A., PhD Med, Assistant¹. E-mail: mr.vanhelsink@mail.ru. eLibrary SPIN: 6945-4464. ORCID: 0000-0002-9333-2578
Burova Natalya A., DM Sci (habil.), associate prof., head of department².
E-mail: mr.vanhelsink@mail.ru. eLibrary SPIN: 8596-4642. ORCID: 0000-0002-0546-8732
Avrutskaya Valeria V., DM Sci (habil.), associate prof., prof.³.
E-mail: mr.vanhelsink@mail.ru. eLibrary SPIN: 9495-9702. ORCID: 0000-0001-6399-5007
Krucker Irina I., DM Sci (habil.), Leading Researcher⁴. E-mail: mr.vanhelsink@mail.ru. SPIN: 4975-1350. ORCID: 0000-0003-4570-6405

¹ Dept of Obstetrics and Gynecology No. 2 Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

² Dept of Obstetrics and Gynecology Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

³ Dept of Obstetrics and Gynecology No. 2 Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

⁴ Obstetric and gynecological department of the Research Institute of Obstetrics and Pediatrics Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Grigoryants Armen A. E-mail: mr.vanhelsink@mail.ru

For citation: Grigoryants A. A., Burova N. A., Avrutskaya V. V., Krukier I. I. Changes in the level of anti-inflammatory and pro-inflammatory cytokines in patients with external genital endometriosis (literature review). *Medical alphabet*. 2024; (8): 36–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-8-36-40>

