

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ИВАНОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА ИМ. В.Н. ГОРОДКОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

КРАСИЛЬНИКОВА Ангелина Ксенофоновна

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ  
И ТАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ  
ПРИ «МАЛЫХ» ФОРМАХ ЭНДОМЕТРИОЗА

14.01.01 – акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Малышкина Анна Ивановна

доктор медицинских наук, профессор

Сотникова Наталья Юрьевна

Иваново – 2018

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	7
Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....	17
1.1. Современный взгляд на проблему нарушений репродуктивной функции у пациенток с эндометриозом I–II стадии .....	17
1.2. Нарушения гуморального и врожденного иммунитета при эндометриозе и связанном с ним бесплодии .....	28
1.3. Современные подходы к лечению пациенток с бесплодием при эндометриозе I–II стадии .....	44
1.4. Применение иммуномодуляторов при лечении пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии .....	57
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	66
2.1. Организация работы и объем исследований .....	66
2.2. Методы исследования .....	70
Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН .....	79
Глава 4. ХАРАКТЕРИСТИКА РЕАКЦИЙ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ЭНДОМЕТРИОЗОМ I–II СТАДИИ	101
4.1. Особенности синтеза и продукции цитокинов Th2 типа на системном и локальном уровне у пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии .....	101
4.2. Характеристика лимфоцитов периферической крови и перитонеальной жидкости, участвующих в развитии и регуляции гуморального иммунного ответа, у пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии .....	109

Глава 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ФАГОЦИТАРНЫХ КЛЕТОК КРОВИ И ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ И ЭНДОМЕТРИОЗОМ I–II СТАДИИ . . . . .	114
5.1. Особенности синтеза и мембранной экспрессии паттерн- распознающих рецепторов, адгезионных и костимуляторных молекул фагоцитами крови и перитонеальной жидкости женщин с бесплодием и эндометриозом I–II стадии . . . . .	114
5.2. Изменение содержания растворимой формы RAGE в сыворотке крови и в перитонеальной жидкости у пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии . . . . .	120
5.3. Особенности внутриклеточной экспрессии провоспалительных цитокинов и их рецепции фагоцитами крови и перитонеальной жидкости женщин с бесплодием и эндометриозом I–II стадии	123
5.4. Взаимосвязь активности клеток врожденного иммунитета у пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии с наличием маркеров бактериально-вирусного инфицирования	128
Глава 6. ВЛИЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ С ТРАДИЦИОННЫМ ВЕДЕНИЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ И СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ I–II СТАДИИ . . . . .	131
6.1. Сравнительная клиническая характеристика женщин, получавших различные виды терапии в послеоперационном периоде . . . . .	131
6.2. Взаимосвязь эффективности восстановления репродуктивной функции у пациенток с эндометриозом I–II стадии, получавших традиционную терапию в послеоперационном периоде, с особенностями их клинической характеристики	143

6.3. Влияние хирургического лечения с традиционным ведением послеоперационного периода на показатели гуморального и врожденного иммунитета у пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии . . . . .	151
6.4. Зависимость исхода лечения бесплодия у пациенток с эндометриозом I–II стадии, получавших традиционную терапию в послеоперационном периоде, от показателей гуморального и врожденного иммунитета . . . . .	160
<b>Глава 7. ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ И СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ И ЭНДОМЕТРИОЗОМ I–II СТАДИИ</b>	
7.1. Взаимосвязь эффективности восстановления репродуктивной функции у пациенток с эндометриозом I–II стадии, получавших Пентоксифиллин в послеоперационном периоде, с особенностями их клинической характеристики . . . . .	180
7.2. Влияние <i>in vitro</i> препарата Пентоксифиллин на синтез и продукцию цитокинов Th2 типа при эндометриозе I–II стадии	188
7.3. Влияние <i>in vivo</i> препарата Пентоксифиллин на активность иммунных реакций Th2 типа при эндометриозе I–II стадии	193
7.4. Зависимость исхода лечения бесплодия у пациенток с эндометриозом I–II стадии, получавших Пентоксифиллин в послеоперационном периоде, от активности гуморальных иммунных реакций . . . . .	198
<b>Глава 8. ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГЛЮКОЗАМИНИЛМУРАМИЛДИПЕПТИДА (ЛИКОПИДА) НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ И АКТИВНОСТЬ ФАГОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ И ЭНДОМЕТРИОЗОМ I–II СТАДИИ</b>	
	205

8.1. Взаимосвязь эффективности восстановления репродуктивной функции у пациенток с эндометриозом I–II стадии, получавших глюкозаминилмурамилдипептид в послеоперационном периоде, с особенностями их клинической характеристики . . . . .	205
8.2. Влияние <i>in vitro</i> препарата глюкозаминилмурамилдипептид на функциональное состояние фагоцитов крови и перитонеальной жидкости при эндометриозе I–II стадии . . . . .	213
8.3. Влияние <i>in vivo</i> препарата глюкозаминилмурамилдипептид на активность системных реакций врожденного иммунитета при эндометриозе I–II стадии . . . . .	219
8.4. Зависимость исхода лечения бесплодия у пациенток с эндометриозом I–II стадии, получавших глюкозаминилмурамилдипептид в послеоперационном периоде, от активности фагоцитарных клеток крови . . . . .	226
<b>Глава 9. АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ВЕДЕНИЯ</b>	
<b>ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОК</b>	
<b>С БЕСПЛОДИЕМ И ЭНДОМЕТРИОЗОМ I–II СТАДИИ . . . . .</b>	
<b>236</b>	
9.1. Прогнозирование успеха наступления беременности после хирургического лечения бесплодия у женщин с эндометриозом I–II стадий по иммунологическим показателям . . . . .	236
9.2. Прогнозирование успеха наступления беременности у женщин с эндометриозом I–II стадий, получавших Пентоксифиллин в раннем послеоперационном периоде, по иммунологическим показателям . . . . .	240
9.3. Прогнозирование успеха наступления беременности у женщин с эндометриозом I–II стадий, получавших глюкозаминилмурамилдипептид в раннем послеоперационном периоде, по иммунологическим показателям . . . . .	245

9.4. Алгоритм проведения иммунологического обследования для определения тактики ведения раннего послеоперационного периода у пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадий . . . . .	250
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ . . . . .	254
ВЫВОДЫ . . . . .	314
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ . . . . .	319
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ . . . . .	321
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ . . . . .	323

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность научного исследования

Эндометриоз, по мнению большинства исследователей, является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, поражающих женщин активного репродуктивного возраста [46]. По данным разных авторов, эндометриоз диагностируется у 5–10% всех женщин репродуктивного возраста, и его распространенность в последние годы не имеет тенденции к снижению [65, 233, 356]. Болевой синдром и бесплодие являются основными клиническими симптомами этого заболевания, существенно снижающими качество жизни пациенток и влияющими на отношения в семье и обществе в целом [265]. Эндометриоз выявляется у 70% женщин с хроническими тазовыми болями [47] и у 40–60% пациенток с бесплодием [77]. Поэтому вопросы, связанные с лечением бесплодия у пациенток с эндометриозом, являются одними из наиболее актуальных в современной гинекологии.

До сих пор механизмы, приводящие к нарушению репродуктивной функции у женщин с эндометриозом, особенно с его «малыми» формами, до конца не определены. Нет единого мнения о тактике их ведения. «Золотым стандартом» лечения женщин с эндометриозом остается лечебно-диагностическая лапароскопия [218], но эффективность восстановления репродуктивной функции у пациенток с эндометриозом I–II стадий после хирургического лечения бесплодия остается недостаточно высокой (20–40%) [122]. Повышению частоты спонтанного наступления беременности после лапароскопии могло бы способствовать использование неинвазивных прогностических методов, позволяющих еще на дооперационном этапе оценить вероятность наступления беременности и решить вопрос о целесообразности применения дополнительных лечебных мероприятий в раннем послеоперационном периоде у каждой конкретной пациентки. Наиболее перспективным направлением поиска новых медикаментозных путей коррекции нарушений, связанных с репродуктивной функцией пациенток с «малыми» формами эндометриоза

за, является изучение возможности применения препаратов с иммуномодулирующим действием, поскольку иммунные нарушения играют важную роль в развитии как эндометриоза, так и связанного с ним бесплодия.

Было показано, что у пациенток с эндометриозом отмечаются изменения реакций адаптивного и врожденного иммунитета, проявляющиеся в угнетении цитотоксической активности естественных киллеров (ЕК), в активации гуморальных иммунных реакций с усиленной выработкой аутоантител различной специфичности, в повышенной выработке провоспалительных цитокинов и факторов роста в перитонеальной полости, в нарушении функции перитонеальных макрофагов, в развитии резистентности клеток эндометрия к апоптозу и др. [183, 288, 317]. Вероятно, все эти нарушения непосредственно связаны с механизмами, определяющими возможность развития и роста эндометриозных очагов в перитонеальной полости. Но для более полного понимания роли иммунной системы в патогенезе заболевания необходима оценка выраженности иммунных нарушений при эндометриозе различной степени тяжести, которая позволит выделить наиболее значимые механизмы, участвующие в регуляции эктопического роста эндометрия. Менее ясна на сегодняшний день взаимосвязь иммунных нарушений с развитием бесплодия при эндометриозе, в особенности при его «малых» формах. Выявление конкретных иммунных изменений при бесплодии и эндометриозе могло бы послужить «точкой приложения» действия иммуномодулирующих препаратов, направленного как на коррекцию иммунных нарушений, так и на улучшение репродуктивной функции пациенток с эндометриозом.

В настоящее время имеется положительный опыт применения иммуномодуляторов для лечения эндометриоза и связанного с ним бесплодия. Известны данные о возможности использования интерферона альфа (IFN- $\alpha$ ), рекомбинантного интерлейкина-2 (IL2) при эндометриозе [59]. Длительное время ведется изучение эффективности применения Пентоксифиллина, обладающего выраженным противовоспалительным действием, у пациенток с эндометриозом. Исследование Cochrane показало недостаточную эффективность этого препарата, используемого для лечения болевого синдрома при распространенных



формах эндометриоза [366, 368]. Однако пока не сформировалось единое мнение о целесообразности использования Пентоксифиллина для лечения бесплодия у пациенток с эндометриозом. Требуются дальнейшие исследования в этом направлении. Одним из препаратов, действующих на клетки фагоцитарного ряда, является глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП). В экспериментальных исследованиях было показано, что ГМДП является сильным активатором врожденной и адаптивной иммунной системы [435]. Однако до настоящего времени в лечении пациенток с бесплодием и эндометриозом ГМДП не применялся. Таким образом, уточнение иммунных механизмов, вызывающих изменения репродуктивной функции у пациенток с эндометриозом I–II стадий, и разработка на их основе персонафицированного подхода к коррекции выявленных нарушений является актуальной задачей современной гинекологии, решение которой позволит существенно повысить эффективность существующих методов лечения эндометриоза и связанного с ним бесплодия.

### **Степень разработанности темы**

К настоящему времени проведены исследования эффективности применения Пентоксифиллина в лечении пациенток с эндометриозом и болевым синдромом. Достоверного влияния на выраженность болевого синдрома не выявлено. Единого мнения о воздействии Пентоксифиллина на репродуктивную функцию пациенток с «малыми» формами эндометриоза пока еще нет. Изучение возможности применения иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида в лечении пациенток с эндометриозом и бесплодием ранее не проводилось.

**Цель научного исследования** – повышение эффективности восстановления репродуктивной функции пациенток после хирургического лечения на основании персонафицированного подхода к медикаментозной коррекции иммунных нарушений, связанных с регуляцией реакций врожденного и гуморального иммунитета, у женщин с бесплодием и эндометриозом I–II стадий.

### **Задачи научного исследования**

1. Изучить клинико-морфологические особенности женщин с бесплодием и эндометриозом, выявить факторы риска развития нарушений репродуктивного здоровья у женщин с «малыми» формами эндометриоза
2. Установить особенности регуляции гуморального звена иммунитета на системном и локальном уровне у женщин с бесплодием и «малыми» формами эндометриоза.
3. Выявить закономерности функционирования клеток фагоцитарного ряда на системном и локальном уровне у женщин с бесплодием и «малыми» формами эндометриоза.
4. В эксперименте *in vitro* обосновать возможность использования препаратов с иммуномодулирующим действием (Пентоксифиллин, глюкозаминилмурамилдипептид) для коррекции иммунных нарушений у женщин с бесплодием и «малыми» формами эндометриоза.
5. Провести сравнительный клинико-иммунологический анализ эффективности лечения бесплодия у пациенток с «малыми» формами эндометриоза с традиционным ведением раннего послеоперационного периода и с включением в комплексную терапию иммуномодуляторов (Пентоксифиллин и глюкозаминилмурамилдипептид).
6. Разработать алгоритм дифференцированного назначения иммуномодуляторов для обоснования персонализированного подхода к ведению раннего послеоперационного периода у женщин с бесплодием при «малых» формах эндометриоза.

### **Научная новизна исследования**

Установлены особенности регуляции реакций гуморального и врожденного звеньев иммунитета, ассоциированные с развитием эндометриоза, а также с нарушением репродуктивной функции при «малых» формах эндометриоза.

Впервые показано, что при эндометриозе и связанном с ним бесплодием выявляются три типа изменений иммунного ответа: 1-й тип – не зависящие от степени тяжести эндометриоза, 2-й тип – пропорциональные степени тяжести заболевания и 3-й тип – отмечаемые лишь у пациенток с «малыми» формами эндометриоза и бесплодием.

Показано, что к иммунным факторам, характерным для эндометриоза вне зависимости от степени тяжести и бесплодия, относятся усиленная активность В-1 и  $\gamma\delta$  Т лимфоцитов, угнетение функции «клеток-мусорщиков» при повышенной продукции провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 и трансформирующего ростового фактора  $\alpha$  фагоцитами крови и перитонеальной жидкости.

К иммунным механизмам, способствующим развитию распространенных форм эндометриоза и бесплодия, относятся повышенный синтез и продукция факторов, активирующих реакции Т-хелперы типа) (интерлейкина-4, интерлейкина -6, sCD30) на системном и локальном уровнях, а также усиление экспрессии паттернраспознающих рецепторов (Toll-подобных рецепторов 2, рецепторов конечных продуктов гликозилирования) макрофагами перитонеальной жидкости.

Установлено, что для пациенток с «малыми» формами эндометриоза и бесплодием характерно повышение системной продукции лимфоцитами интерлейкина-5, усиление экспрессии интерлейкина-2 моноцитами и снижение продукции интерлейкина-1 $\beta$  моноцитами.

Выявлено, что Пентоксифиллин *in vitro* угнетает синтез и продукцию цитокинов Т-хелперов 2-го типа периферическими лимфоцитами здоровых женщин, а при воздействии *in vitro* на лимфоциты пациенток с эндометриозом и бесплодием уменьшает внутриклеточную продукцию интерлейкина-4 и интерлейкина-6 лимфоцитами крови и перитонеальной жидкости и продукцию интерлейкина-5 периферическими лимфоцитами.

Впервые показано, что глюкозаминилмурамилдипептид *in vitro* стимулирует мембранную экспрессию TLR2, CD36, CD204, CD11b CD120a молекул моноцитами крови и макрофагами перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом и бесплодием, а также усиливает внутриклеточную экспрессию фагоци-

тами крови и перитонеальной жидкости трансформирующего ростового фактора  $\alpha$  и интерлейкина- $1\beta$  по дозозависимому типу.

Эффективность хирургического лечения бесплодия у женщин с «малыми» формами эндометриоза зависит от исходного иммунологического фона. Иммунологические показатели пациенток, определяемые до начала лечения (уровень периферических CD20+CD5+ лимфоцитов, CD86+ нейтрофилов и интерлейкина- $1\beta$ + моноцитов), позволяют прогнозировать наступление беременности после проведения лапароскопии у пациенток с «малыми» формами эндометриоза.

Показано, что персонифицированное применение в раннем послеоперационном периоде иммуномодуляторов Пентоксифиллина и глюкозаминилмурамилдипептида за счет нормализации состояния иммунной системы увеличивает частоту наступления беременности у женщин с «малыми» формами эндометриоза и бесплодием: Пентоксифиллин способствует снижению активности Th2-зависимых иммунных реакций за счет нормализации синтеза и продукции цитокинов интерлейкина-4, интерлейкина-5 и интерлейкина-6, а глюкозаминилмурамилдипептид восстанавливает функции «клеток-мусорщиков» фагоцитов и повышает внутриклеточную экспрессию интерлейкина- $1\beta$  моноцитами.

Впервые разработан алгоритм персонифицированного назначения комбинированного лечения с включением иммуномодуляторов Пентоксифиллин и глюкозаминилмурамилдипептид в раннем послеоперационном периоде женщинам с эндометриозом I–II стадий и бесплодием.

### **Теоретическая и практическая значимость результатов исследования**

Существенно дополнены и расширены существующие теоретические представления о патогенезе генитального эндометриоза, а именно установлены особенности регуляции реакций гуморального и врожденного звеньев иммунитета, ассоциированные с развитием генитального эндометриоза, а также с нарушением репродуктивной функции при «малых» формах эндометриоза.

Разработаны новые способы прогнозирования эффективности хирургического лечения бесплодия у женщин с I–II стадией генитального эндометриоза на основании определения в периферической крови относительного количества интерлейкина-1 $\beta$ + моноцитов, CD86+ нейтрофилов, CD20+CD5+ лимфоцитов. Получены патенты на изобретения № 2557923 от 30.06.2015 «Способ прогнозирования спонтанного наступления беременности у женщин с I и II стадией наружного генитального эндометриоза» и № 2613313 от 15.03.2017 «Способ прогнозирования наступления беременности у женщин с I и II стадиями эндометриоза после хирургического лечения».

Предложены критерии назначения Пентоксифиллина и глюкозаминилмурамилдипептида в раннем послеоперационном периоде у женщин с эндометриозом I–II стадии и бесплодием.

Разработан алгоритм обследования и определения тактики ведения пациенток с эндометриозом I–II стадии и бесплодием до и после хирургического лечения, приводящий к увеличению частоты наступления беременности.

Разработан протокол «Прогнозирование восстановления репродуктивной функции у пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии после проведения лечебно-диагностической лапароскопии» для клинической апробации.

### **Положения, выносимые на защиту**

К иммунным механизмам, ассоциированным с развитием эндометриоза и бесплодия, относятся усиление активности системных и локальных иммунных реакций Т-хелперы 2-го типа и дисбаланс активности клеток врожденного иммунитета, проявляющийся угнетением функции «клеток-мусорщиков» при повышенной продукции провоспалительных цитокинов фагоцитами крови и перитонеальной жидкости и усиленной экспрессии паттернраспознающих рецепторов молекул перитонеальными макрофагами. В основе иммунных нарушений, способствующих развитию бесплодия у пациенток с «малыми» формами эндометриоза, лежит усиление системной продукции лимфоцитами интерлейкина-5, экс-

прессии Toll-подобных рецепторов 2 моноцитами и снижение продукции интерлейкина-1 $\beta$  моноцитами.

Показатели относительного содержания интерлейкина-1 $\beta$ <sup>+</sup> моноцитов, CD86<sup>+</sup> нейтрофилов и CD20<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup> лимфоцитов являются прогностическими критериями успеха хирургического лечения бесплодия у женщин с эндометриозом I–II стадии.

Пентоксифиллин *in vitro* и *in vivo* снижает активность гуморальных иммунных реакций за счет угнетения синтеза и продукции цитокинов Т-хелперы 2-го типа лимфоцитами. Глюкозаминилмурамилдипептид при воздействии *in vitro* и *in vivo* стимулирует экспрессию «рецепторов-мусорщиков» фагоцитами крови и усиливает продукцию моноцитами IL-1 $\beta$ . Применение иммуномодулирующей терапии в раннем послеоперационном периоде в зависимости от начального иммунологического фона повышает эффективность положительного воздействия терапии на состояние репродуктивной функции пациенток с «малыми» формами эндометриоза.

### **Внедрение результатов в практику**

Разработанные способы прогнозирования эффективности хирургического лечения бесплодия у женщин с эндометриозом I–II стадии прошли предрегистрационное испытание в клинике ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Получены патенты: № 2557923 от 30.06.2015 «Способ прогнозирования спонтанного наступления беременности у женщин с I и II стадией наружного генитального эндометриоза»; № 2613313 от 15.03.2017 «Способ прогнозирования наступления беременности у женщин с I и II стадиями эндометриоза после хирургического лечения»; заявка на патент № 2017130673 от 29.08.2017 «Способ диагностики эндометриоза у женщин с бесплодием».

Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «ИвНИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

### **Апробация работы**

Основные результаты исследований по теме диссертации докладывались и обсуждались на XII Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2011), VI Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2012), V Российской конференции «Иммунология репродукции. Теоретические и клинические аспекты» (Иваново, 2012), Объединенном иммунологическом форуме (Нижний Новгород, 2013), XIV Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2013), XV Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2014), IX Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2015), Международной научно-практической конференции «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и геномных технологий» (Ташкент, 2015), Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Городковские чтения», посвященной 35-летию со дня основания института (Иваново, 2015), X Юбилейном Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2016), XXIX Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2016), Региональной образовательной школе РОАГ «Гинекологические заболевания и репродуктивное здоровье женщины» (Казань, 2016), Международном Российско-Узбекском симпозиуме «Актуальные проблемы иммунологии репродукции» (Иваново, 2017), Образовательной конференции с международным участием Российского общества акушеров-гинекологов «Репродуктивные технологии в решении демографических проблем России» (Иваново, 2017), на XVI Всероссийском научном форуме с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-

Петербург, 2017), XII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2018).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 55 печатные работы, из них 15 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертаций.

### **Личное участие автора**

Автором проводился отбор пациенток в исследуемые группы и их лечение согласно критериям включения и исключения, проводилась беседа с женщинами для получения согласия на участие в исследовании, осуществлялся сбор жалоб и анамнеза, заполнялись карты обследования. Полученные данные были статистически обработаны, проанализированы, результаты описаны. Автор сформулировал выводы, основные положения и практические рекомендации.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 371 странице машинописного текста, содержит введение, обзор литературы девять глав собственных исследований, обсуждение результатов, выводы и практические рекомендации, список литературы, включающий 60 отечественных и 444 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 145 таблицами и 24 рисунками.



## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Современный взгляд на проблему нарушений репродуктивной функции у пациенток с эндометриозом I–II стадии

Эндометриоз остается одной из самых загадочных и нерешенных проблем современной гинекологии, прочно удерживая третье место по частоте встречаемости после воспалительных заболеваний женской половой сферы и лейомиомы матки и являясь одной из основных причин бесплодия, болевого синдрома, различных нарушений менструального цикла [46]. По выражению известного американского ученого M. R. Cohen, «эндометриоз является почти эпидемией от менархе до менопаузы» [391].

В современной литературе распространенность эндометриоза оценивается как 6–10% всех женщин репродуктивного возраста и 70% пациенток с хроническими тазовыми болями [17, 65, 233, 356]. Показано, что эндометриоз оказывает негативное влияние на качество жизни женщины, ее активность, супружеские и сексуальные отношения в семье и обществе в целом [81, 265, 449, 467, 466]. По данным Всемирного исследовательского фонда эндометриоза (World Endometriosis Research Foundation, или WERF), в мире каждая 10-я женщина репродуктивного возраста, т. е. около 176 млн, страдает данным заболеванием. В России за период 1999–2009 гг. прирост частоты эндометриоза составил 72,9%, и на данный момент около 15 млн женщин в нашей стране имеют это заболевание [49]. Пик заболеваемости приходится на ранний репродуктивный возраст между 25 и 35 годами [65]. Существует мнение, что данные по распространенности эндометриоза среди молодых женщин в настоящее время занижены из-за несвоевременной диагностики. Задержка постановки диагноза в среднем составляет 6,7 года [496]. Препятствием к ранней диагностике считают высокую стоимость самой процедуры постановки диагноза, т. е. лапароскопического обследования, и наличие таких сопутствующих симптомов, как циклические и ациклические боли [356]. Поэтому разработка новых неинвазивных методов диагностики эндомет-

риоза важна не только для оптимизации ранней диагностики, но и для своевременного проведения лечения, направленного на снижение болевого синдрома, предотвращение прогрессирования заболевания, улучшение качества жизни, что в целом будет способствовать сохранению фертильности пациентки [356].

Частая ассоциация эндометриоза с бесплодием, безусловно, является одной из самых актуальных проблем. По данным разных авторов, до 30–50% женщин с эндометриозом обращаются к гинекологу по поводу бесплодия [77, 324]. При этом у пациенток с бесплодием эндометриоз встречается в 60–80% случаев. Ежемесячный коэффициент плодовитости в паре, где женщины страдают эндометриозом, снижается до 2–10% по сравнению с 15–20% в парах, в которых женщина не имеет эндометриоза [324]. У пациенток с «малыми» формами эндометриоза многими исследователями отмечается значительно более низкая вероятность наступления беременности, чем у лиц с бесплодием «неясного» генеза (36 и 55% соответственно) [324]. Кумулятивная частота наступления беременности в течение первого года ожидаемого зачатия колеблется в пределах 20–50% при I–II стадии эндометриоза и снижается на 4% каждый последующий год [49]. На наличие связи между эндометриозом и бесплодием указывают данные о том, что эффективность экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) значительно ниже у пациенток с эндометриозом [120, 351]. Хотя по этому вопросу существуют разные мнения. В ряде работ указывается на отсутствие негативного влияния эндометриоза на частоту имплантации и наступления беременности после ЭКО [63, 450, 451].

Таким образом, вопрос о причинно-следственных связях между развитием эндометриоза и бесплодия до сих пор остается до конца не решенным. Если ассоциация между эндометриозом и бесплодием наглядно продемонстрирована во многих исследованиях, но до сих пор не ясны причины негативного влияния эндометриоза на фертильность [306]. Даже «малые» формы эндометриоза могут быть ассоциированы со значительным снижением репродукции [361]. Пока еще нет ответа на вопрос о том, является ли эндометриоз причиной субфертильности, или эти два патологических состояния у женщин развиваются параллельно и независимо друг от друга [306]. Все это диктует необходимость проведения

дальнейших исследований в этой области. В первую очередь важно уточнить патогенез самого эндометриоза, что явится важным шагом для более полного понимания его связи с развитием бесплодия у пациенток.

Согласно традиционной точке зрения, эндометриоз характеризуют как эстрогензависимое заболевание, связанное с воспалением и характеризующееся наличием эктопических эндометриальных имплантатов, которые располагаются преимущественно в брюшной полости, но могут также локализоваться в костях, легких, диафрагме [324]. Предложено более десяти теорий происхождения эндометриоза, каждая из которых по-своему объясняет этиологию, патогенез и сущность патологического процесса [13, 15, 487]. К наиболее распространенным теориям патогенеза эндометриоза относят теорию ретроградной менструации, метапластическую, гормональную, генетическую теории, а также теорию о нарушении иммунного надзора. Но ни одна из предложенных теорий не может полностью объяснить патогенез эндометриоза. По-видимому, при изучении механизмов его развития необходимо учитывать комплекс этиологических факторов.

Ретроградная теория, предложенная J. A. Sampson (1925), которую еще называют имплантационной или трансплантационной теорией, предполагает, что эндометриоз возникает из-за ретроградного заброса эндометриоидных фрагментов через фаллопиевы трубы в полость малого таза в течение менструального цикла, где они адгезируют на клетки мезотелия, пролиферируют и формируют эндометриоидные имплантаты [409]. Подтверждением этой теории являются данные о том, что женщины с эндометриозом имеют более высокие объемы рефлюксной менструальной крови и фрагменты эндометриальных тканей, чем женщины без эндометриоза [324]. Однако ретроградная менструация отмечается у 76–90% женщин, но лишь у 10–15% из них развивается эндометриоз [363]. Было предложено несколько объяснений этого факта. У пациенток с эндометриозом были выявлены изменения на уровне самого эндометрия, а также мезотелиального барьера, которые способствуют формированию эндометриоидных очагов [471]. Выявлены нарушения экспрессии ряда адгезионных мезотелиальных факторов, изменение фенотипа клеток мезотелия, изменения их интеграции, которые облегчают ин-

вазию эндометрия [200, 201, 471, 498]. Дополнительным доказательством в поддержку теории J. A. Sampson являются данные о том, что факторы, препятствующие наступлению менструации, такие как врожденные аномалии, в том числе заращение девственной плевы и ятрогенный стеноз цервикального канала, увеличивают риск развития эндометриоза [190, 324]. Однако по этой теории остаются неясными причины возникновения эндометриоза у неполовозрелых девушек, новорожденных и мужчин. По-видимому, имеются другие генетические, биохимические и патофизиологические факторы, способствующие развитию болезни.

Согласно метапластической теории, предложенной Н. Н. Ивановым (1897) и R. Meyer (1903), эндометриодная ткань развивается из мультипотентных клеток мезотелия брюшины [423] под влиянием гормональных или иммунологических нарушений, хронического воспаления или механической травмы [126]. Метапластическая теория объясняет случаи развития эндометриоза у мужчин [80, 225, 296], а также у девочек и подростков до менархе [426], обнаружение очагов эндометриоза в желудочно-кишечном тракте [117], печени [232], поджелудочной железе [68], в мочевыделительной системе [485], в органах грудной клетки [99, 343], в лимфатических узлах [156], в клетках головного мозга [135]. Кроме того, на основании данной теории выдвигается предположение о том, что целомическая метаплазия является источником подросткового варианта тяжелой и прогрессивной формы эндометриоза [121]. Однако строго научных подтверждений данная теория развития эндометриоза не получила [423].

Важную роль в формировании эндометриоза отводят половым стероидным гормонам. До сих пор эндометриоз определяется как «гормонально зависимое заболевание» [400]. Показано, что развитие очагов эндометриоза ассоциировано с гормональным дисбалансом, включающим усиленный синтез и метаболизм эстрогенов, резистентность к прогестерону. Кроме того, у больных эндометриозом выявлены хаотические пиковые выбросы фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ), наблюдается снижение базального уровня прогестерона, гиперпролактинемия и нарушение андрогенпродуцирующей функции коры надпочечников [4]. Предполагают, что эти гормональные нарушения могут быть

причиной усиления клеточной пролиферации, воспаления, болевого синдрома и бесплодия [249]. Участие эстрогенов в патогенезе эндометриоза доказано на молекулярном уровне. В эндометриозной ткани выявлено значительное повышение по сравнению с эутопическим эндометрием экспрессии фермента ароматазы и снижение экспрессии  $17\beta$ -гидроксистероид дегидрогеназы ( $17\beta$ -HSD) 2-го типа [157]. Последствием этих изменений является резкое повышение локального биосинтеза эстрадиола, который стимулирует продукцию простагландина E<sub>2</sub> и стимулирует активность ароматазы. Также была установлена резистентность очагов эндометриоза к действию прогестерона за счет сниженной экспрессии прогестероновых рецепторов, преимущественно изоформы PR-B. Кроме того, была выявлена дисрегуляция генов, связанных с действием прогестерона, в лютеиновую фазу [229]. Неполная трансформация эндометрия из пролиферативного в секреторный ведет к усиленной выживаемости и повышенной способности к имплантации рефлюксного эндометрия [126]. В пользу гормональной теории патогенеза эндометриоза свидетельствуют данные о том, что подавление образования эстрогенов под влиянием аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ), комбинированных оральных контрацептивов (КОК), прогестинов и ингибиторов ароматаз уменьшает клинические симптомы заболевания, активность и выраженность пролиферативных процессов в очагах эндометриоза [384].

В основу генетической теории легли данные о том, что эндометриоз достаточно часто встречается у женщин, близкие родственницы которых страдали этой патологией [230, 359]. Частота семейных форм эндометриоза достигает 61% по сравнению с 21% у женщин с неотягощенной наследственностью [243]. Исследованиями последних лет было показано, что генетический полиморфизм может вести к aberrантной экспрессии ряда генов в эндометрии [1]. Но прямая связь полиморфизма генов с развитием эндометриоза пока не установлена.

В последнее время достаточно большое внимание уделяется гипотезе об участии неблагоприятных экологических, в том числе вредных побочных продуктов промышленного производства (диоксинов и диоксинподобных соединений, хлорорганических пестицидов, фталатов и тяжелых металлов), в возникно-

вление эндометриоза и связанного с ним бесплодия. Данные продукты могут вызывать угнетение иммунного надзора, развитие воспаления и увеличение циркулирующих свободных радикалов, имитировать действие эндогенного эстрогена и изменять гормональный фон [112, 132, 179]. В пользу этой гипотезы свидетельствуют данные о более высокой частоте эндометриоза в развитых странах по сравнению с развивающимися. Например, очень высокие концентрации диокси-на обнаружены в грудном молоке женщин Бельгии, где эндометриоз по частоте занимает одно из первых мест в мире [413].

В последнее время широко дискутируется вопрос о роли дисбаланса прооксидантной и антиоксидантной систем (АОС), а также о влиянии активных форм кислорода на развитие эндометриоидного процесса [33]. Существует мнение, что повышение окисления липопротеинов за счет высокой продукции реактивных форм кислорода (ROS) может приводить к повреждению дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в клетках эндометрия и способствовать развитию эндометриоза. Параллельно избыточная выработка ROS сопровождается снижением уровня антиоксидантов, что также поддерживает высокую активность окислительного стресса у пациенток с эндометриозом [28, 359, 389].

В последнее время получила широкое распространение иммунная теория эндометриоза, которая предполагает, что в основе формирования очагов эндометриоза лежат нарушения иммунного надзора в перитонеальной полости, в результате чего клетки рефлюксного эндометрия не элиминируются из перитонеальной полости иммунокомпетентными клетками, а выживают, имплантируются на поверхности органов малого таза и функционируют как гетеротопически перемещенная эндометриальная ткань [21, 124, 267]. К наиболее значимым иммунным нарушениям при эндометриозе относят нарушение цитотоксической активности киллерных клеток, гиперактивацию перитонеальных макрофагов, изменение локального цитокинового фона и усиление аутоиммунных процессов [183, 241, 267, 312].

Совсем недавно появилась гипотеза о возможном участии стволовых клеток костномозгового происхождения в развитии эндометриоза. Предполагают, что эти

клетки могут дифференцироваться в эндометриальные клетки и, соответственно, вовлекаться в процесс развития эндометриоидных очагов [377, 461]. Эта гипотеза объясняет наличие эндометриоидных очагов вне перитонеальной полости. Но исследования в этой области только начались и не получили подтверждения.

Таким образом, ни одна из существующих на сегодняшний день теорий не может в полной мере объяснить причины развития эндометриоза. Поскольку большинство исследователей склоняется к мнению о мультифакториальной природе патогенеза эндометриоза, до настоящего времени нет единого подхода и к механизмам развития бесплодия у пациенток с эндометриозом. Считаются более ясными и изученными факторы развития бесплодия у женщин с распространенными формами эндометриоза. Выраженный спаечный процесс, наблюдающийся у этих пациенток, является очевидной и основной причиной сниженной фертильности в результате механического нарушения процессов транспорта яйцеклетки, подвижности сперматозоидов и транспорта эмбриона [124, 248]. В литературе имеются данные, указывающие на то, что женщины с бесплодием чаще имеют распространенные формы эндометриоза [188]. Однако нельзя отрицать тот факт, что у пациенток с «малыми» формами эндометриоза частота встречаемости бесплодия также достаточно высока. В различных источниках указывается, что у 50–60% пациенток с «малыми» формами эндометриоза диагностировано бесплодие [180, 219, 494]. Причем, по данным литературы, вероятность наступления беременности у них ниже, чем у женщин с бесплодием неясной этиологии [164].

Литературные данные об исходах лечения бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин с «малыми» формами эндометриозом противоречивы. Сообщалось о снижении эффективности как внутриматочной инсеминации [93, 287], так и контролируемой стимуляции овуляции и внутриматочной инсеминации у этих пациенток по сравнению с женщинами с бесплодием неясного генеза [347]. Такие же неоднозначные результаты были получены при изучении успеха имплантации при использовании ЭКО у пациенток с «малыми» формами эндометриоза. В многоцентровом иссле-

довании 2002 г. было продемонстрировано достоверное снижение успеха имплантации, но не частоты наступления клинической беременности у женщин с бесплодием, обусловленным эндометриозом I–II стадий по сравнению с пациентками с бесплодием, связанным с трубным фактором [104]. В более позднем исследовании 2014 г. не были подтверждены данные о влиянии эндометриоза I–II стадий ни на уровень имплантации, ни на частоту наступления беременности, ни на показатель живорождения [445]. Единственным параметром, который изменялся у пациенток с эндометриозом и бесплодием в процедуре ЭКО, по данным этих двух исследований, был уровень оплодотворения, который снижался при «малых» формах эндометриоза, но не менялся при распространенных стадиях заболевания [104, 445]. Таким образом, до сих пор нет единого мнения о том, насколько наличие у пациентки «малых» форм эндометриоза влияет на состояние ее репродуктивной функции. Предполагают, что развитие бесплодия у этих женщин может быть связано с нарушениями стероидо- и фолликулогенеза, транспорта гамет, с низким качеством яйцеклетки и эмбриона, сниженной рецептивностью эндометрия и изменением перитонеального микроокружения [15].

Важную роль в нарушениях репродуктивной функции пациенток с эндометриозом отводят гормональным нарушениям [428]. У пациенток с эндометриозом, в отличие от фертильных женщин с нормальным циклом, выявлено увеличение продолжительности фолликулярной фазы цикла, что сочетается с изменениями секреции ЛГ, дисбалансом в продукции эстрогенов и нарушением постовуляторной секреции прогестерона [294, 376]. По мнению многих авторов, изменения гормонального фона в матке являются непосредственной причиной нарушений процессов созревания фолликулов и овуляции у пациенток с эндометриозом [294].

Важной причиной развития бесплодия при эндометриозе считается выраженная дисфункция яичников. При эндометриозе выявлено снижение количества преовуляторных и размера доминантных фолликулов [428]. В целом, многие исследователи отмечают у пациенток с эндометриозом низкие показатели антимюллера гормона (АМГ), что говорит о сниженном овариальном резерве [209, 416]. Многие исследователи указывают на нарушения овуляции при эндометриозе.



зе. Как известно, при нормальном течении этого процесса подъем уровня ЛГ запускает каскад событий в фолликуле, которые влияют на выход яйцеклетки и сопровождаются изменениями в выработке протеолитических ферментов, цитокинов, провоспалительных факторов [204]. При эндометриозе выявлены изменения в продукции ЛГ, дефицит фолликулярных рецепторов ЛГ и изменение состава фолликулярной жидкости [294]. Показано, что в фолликулярной жидкости при эндометриозе нарушен гормональный профиль, что проявляется сниженным содержанием эстрогенов, андрогенов при увеличенном уровне прогестерона и активина [128, 427], а также выявлены изменения цитокинового фона, характеризующиеся увеличением уровня провоспалительных цитокинов интерлейкина (IL) IL-8, IL-12, IL-6, IL-1 $\beta$ , фактора некроза опухоли (TNF)  $\alpha$  и др. [223, 285, 361]. Провоспалительное интрафолликулярное микроокружение может негативно влиять на качество яйцеклетки [285]. Предполагают, что увеличение содержания провоспалительных цитокинов в фолликулярной жидкости женщин с эндометриозом может активировать ингибиторы различных циклинзависимых киназ, что угнетает процессы стероидогенеза в клетках гранулезы [187]. В литературе имеются данные о снижении фолликулярного уровня васкулярно-эндотелиального фактора роста (VEGF) при эндометриозе [361]. Поскольку VEGF необходим для нормального развития и роста фолликулов, то недостаточное его содержание в фолликулярной жидкости может быть одной из непосредственных причин снижения качества эмбриона и частоты имплантации [457].

Важным фактором, связанным с нарушением репродуктивной функции, считается низкое качество эмбрионов, получаемых у пациенток с эндометриозом. Помимо описанного выше измененного состава фолликулярной жидкости, на качество образующихся эмбрионов при эндометриозе влияет недостаточная зрелость овулировавших ооцитов, связанная с усиленным апоптозом клеток гранулезы, окружающих ооцит. Считают, что это лишает ооцит необходимой поддержки в виде пируватов, гормонов и факторов роста и негативно сказывается на качестве эмбриона, образующего из этой яйцеклетки [408]. Было отмечено, что для клеток гранулезы преовуляторного фолликула у пациенток с «малыми» формами эндо-

метриоза характерна резко сниженная по сравнению таковыми у женщин с трубным фактором бесплодия активность ароматазы и продукция прогестерона [128].

К снижению качества эмбриона при эндометриозе может приводить усиление интрафолликулярного оксидативного стресса [294]. Как известно, ROS способствуют развитию нарушений мейоза и хромосомной нестабильности, что негативно влияет на качество яйцеклетки [198]. У пациенток как с «малыми», так и с распространенными формами эндометриоза в фолликулярной жидкости повышено содержание различных маркеров оксидативного стресса, в том числе и 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина, индикатора повреждения ДНК [269]. Интересные данные получены при изучении фолликулярного уровня нейротрофического фактора мозгового происхождения (BDNF), участвующего в защите от оксидативного стресса. Доказана связь между полиморфизмом гена BDNF и развитием эндометриозассоциированного бесплодия. Показано, что у пациенток с эндометриозом чаще, чем у фертильных женщин, встречается специфический генотип, определяющий низкий фолликулярный уровень BDNF и связанный с недостаточным количеством зрелых ооцитов и низким уровнем фертилизации [107].

Нарушение транспорта гамет у пациенток с эндометриозом также рассматривается как фактор, негативно влияющий на фертильность. Считается, что нарушения сократительности миометрия, характерные для эндометриоза, могут вести к нарушению транспорта гамет и снижению имплантации эмбриона [248]. Установлено, что при эндометриозе, несмотря на сохраненную проходимость труб, в 64% случаев снижен или полностью угнетен транспорт фолликулов [166]. Это нарушение, предположительно, вызывается воспалительным микроокружением в перитонеальной полости [324].

Еще одним важным механизмом, препятствующим наступлению беременности у пациенток с эндометриозом, считают нарушения рецептивности эндометрия, ведущие к снижению имплантации эмбриона [428]. Известно, что рецептивность эндометрия регулируется сложным комплексом факторов, включая гормоны, цитокины, адгезионные молекулы и др. [74]. Важную роль в обеспечении рецептивности эндометрия играют интегрины  $\alpha V\beta 3$ , обеспечивающие проведение

сигнала в клетку. По данным литературы, около 50% женщин с эндометриозом имеют сниженную экспрессию интегриновых молекул  $\alpha V\beta 3$  в эндометрии [167]. Рецептивность эндометрия также регулируется транскрипционным фактором НОХА 10 из семейства генов Homeobox, которые экспрессируются в нормальном эндометрии и регулируют процесс его регенерации [205]. Показано, что у здоровых женщин экспрессия гена НОХА 10 значительно повышается в эндометрии в период «окна имплантации», однако у пациенток с эндометриозом этого повышения не происходит. Как уровень экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) НОХА 10, так и содержание протеина НОХА 10 в эндометрии при эндометриозе значительно снижены [250]. В литературе есть также данные о снижении экспрессии в эндометрии пациенток с эндометриозом таких важным маркеров имплантации, как гликоделин А, остеопонтин, LIF и рецептор лизофосфатилиновой кислоты 3 [428]. При эндометриозе выявлены нарушения проведения внутриклеточного сигналинга со стороны стероидных гормонов, что, по мнению многих исследователей, также оказывает негативное влияние на рецептивность эндометрия. Так, у женщин с эндометриозом в эндометрии усилена экспрессия эстрогеновых рецепторов, предположительно, в результате aberrантной экспрессии ароматазы, тогда как действие прогестерона снижено. Причем резистентность к прогестерону выявлена как в эутопическом, так и в эктопическом эндометрии и может определяться нарушенной экспрессией изоформ прогестеронового рецептора, в частности отсутствием В-изоформы [233]. Нарушение действия прогестерона может вести к неконтролируемой персистенции матриксных металлопротеиназ (ММП), деградирующих внеклеточный матрикс, в эндометрии пациенток с эндометриозом. Если в норме ММП ингибируются прогестероном в секреторную фазу, то при эндометриозе их активность остается высокой в течение всего цикла, в том числе и в периоде имплантации, что ведет к постоянному разрушению тканевого матрикса и препятствует имплантации [324].

Доказано, что развитие эндометриоза ассоциировано с выраженным воспалением в перитонеальной полости, которое также связано с нарушением репродуктивной функции [361]. Считают, что формирование воспалительного пери-

тонеального микроокружения во многом определяется функционирующими в перитонеальной полости эндометриоидными очагами, которые секретируют большое количество разнообразных протеинов, включая простагландины, гаптоглобин, аутоантитела, компоненты комплемента, реактивные формы кислорода, многочисленные цитокины (IL-1, IL-6, IL-8), факторы роста (TGF, VEGF, NGF, IGF) и др. [226, 228, 253, 361]. По мнению большинства исследователей, выявленные изменения в перитонеальной жидкости играют важную роль в развитии бесплодия. В то же время до сих пор остается спорным вопрос о том, являются ли все эти изменения в перитонеальной жидкости причиной или следствием функционирования эндометриальных гетеротопий, соответственно, до конца не ясна причинно-следственная связь между измененным воспалительным фоном в перитонеальной жидкости и развитием бесплодия, ассоциированного с эндометриозом.

Учитывая важную роль иммунных нарушений в патогенезе эндометриоза, можно предположить, что более детальное выявление иммунных факторов, участвующих в росте очагов эндометриоза, может также способствовать углублению понимания механизмов развития бесплодия при данном гинекологическом заболевании.

## **1.2. Нарушения гуморального и врожденного иммунитета при эндометриозе и связанном с ним бесплодии**

Особенности состояния иммунной системы при эндометриозе достаточно давно стали предметом пристального изучения, поскольку очаг эндометриоза по своей сути является аутотрансплантатом, и в норме иммунная система должна реагировать на гетеротопически перемещенную ткань для сохранения тканевого гомеостаза в перитонеальной полости. Вопросу о том, почему этого не происходит у пациенток с эндометриозом, посвящены многочисленные исследования, которые ведутся уже более 20 лет. Как известно, иммунный надзор осуществля-

ется двумя основными типами иммунного ответа – адаптивным и врожденным. Основными эффекторными клетками адаптивного иммунного ответа являются Т- и В-лимфоциты, тогда как реакции врожденного иммунитета реализуются моноцитами/макрофагами, нейтрофилами, дендритными клетками и ЕК [363].

Данные литературы по вопросу об особенностях функционирования клеток адаптивного иммунного ответа при эндометриозе достаточно противоречивы. Как известно, к лимфоцитам, участвующим в развитии Т-зависимого иммунного ответа, относятся эффекторные CD8<sup>+</sup> цитотоксические Т-лимфоциты и CD4<sup>+</sup> Т-хелперы, основной функцией которых является продукция цитокинов и индукция Th1-опосредованного за счет продукции IFN $\gamma$  или Th2-зависимого гуморального типа клеточного иммунного ответа за счет выработки IL-4 [288]. В имеющихся работах сообщается либо об отсутствии изменений со стороны цитотоксических Т-лимфоцитов, либо о снижении их уровня в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом [165, 455]. Оценка количества Т-хелперов при эндометриозе выявила как снижение их содержания в перитонеальной жидкости [455], так и отсутствие изменений с их стороны в периферической крови и перитонеальной жидкости [392]. При сравнительном изучении уровня различных популяций Т-хелперов наряду с сообщениями об отсутствии выраженных изменений баланса Th1/Th2 лимфоцитов [363] было продемонстрировано увеличение уровня Th2 лимфоцитов и их активности в периферической крови и перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом [137, 455]. Таким образом, вопрос о балансе активности Th1- и Th2-зависимых реакций при эндометриозе до сих пор не выяснен и нуждается в более детальном изучении.

В работах последних лет появились сообщения об изменениях при эндометриозе активности Th17 лимфоцитов, играющих важную роль в регуляции активности воспалительных реакций, и регуляторных Т-лимфоцитов или Treg, оказывающих супрессорное действие. Было показано, что уровень Treg повышен в перитонеальной жидкости [432] и в ткани очага эндометриоза [493], но в периферической крови выраженных изменений содержания Treg выявить не удалось [432]. Уровень провоспалительных Th17 лимфоцитов был повышен в эндомет-

риодной ткани [422] и в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом, причем это повышение коррелировало со стадией заболевания [274]. В последнее время было установлено, что небольшая часть Th17 лимфоцитов способна к выработке противовоспалительного цитокина IL-10, что определяет участие этого пула в ограничении аутоиммунных и воспалительных реакций. В перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом было выявлено значительное повышение уровня супрессорных IL10+Th17+ лимфоцитов [260]. Полученные данные по изменению активности Treg и Th17 Т-хелперов позволили высказать предположение о связи развития эндометриоза с усилением супрессии иммунного ответа, что создает благоприятные условия для роста очага. Однако необходимы дальнейшие исследования для получения полной картины участия специфических супрессорных популяций лимфоцитов в патогенезе эндометриоза [260]. Данных о взаимосвязи изменений со стороны Т-лимфоцитов с нарушениями репродуктивной функции у пациенток с эндометриозом мы не встретили.

Характер активации В-лимфоцитов при эндометриозе изучен более подробно. Как известно, В-лимфоциты являются основным клеточным элементом гуморальных иммунных реакций, конечным этапом активации которых является выработка антител. При чрезмерной активности гуморальных иммунных реакций может наблюдаться выработка антител, направленных против антигенов собственного организма, что лежит в основе развития аутоиммунной патологии. К настоящему времени получены многочисленные доказательства изменений активности В-лимфоцитов и повышения выработки аутоантител при эндометриозе [183, 462].

Впервые усиление реактивных В-лимфоцитов у пациенток с эндометриозом было отмечено Н. В. Старцевой в 1980 г. [38], и тогда же J. C. Weed, P. C. Arquembourg были выявлены депозиты IgG и компонентов комплемента в эндометрии, что позволило впервые высказать предположение о развитии аутоиммунного ответа при эндометриозе [492]. При изучении общего содержания В-лимфоцитов S. Z. Badawy et al. (1987) сообщили об увеличении уровня В-лимфоцитов в периферической крови и перитонеальной жидкости при эндомет-

риозе, а также об увеличении концентрации IgG и IgA антител в культуре клеток перитонеальной жидкости [262]. О. А. Odukoaya et al. позже подтвердили эти результаты и указали на увеличение содержания и активации В-клеток в крови и перитонеальной жидкости при эндометриозе. Причем ими было показано, что в максимальной степени выявленные изменения были характерны для пациенток с «малыми» формами эндометриоза. На основании этих данных авторы сделали вывод о том, что «малые» формы эндометриоза более активны, чем его распространенные стадии [350]. Полученные позднее результаты о сниженной поликлональной продукции IgG2 при эндометриозе III–IV стадий подтвердили эти данные [335]. В то же время имеются работы, в которых получены другие результаты. Так, при обследовании крови 306 пациенток с эндометриозом было выявлено снижение уровня CD20+ В-лимфоцитов, а также уменьшение популяций В-лимфоцитов, коэкспрессирующих HLA-DR или CD44 молекулы при повышении уровня фактора, способствующего созреванию В-лимфоцитов – BLIMP-1 [114]. Авторы сделали вывод о том, что, хотя определенные специфические клоны В-лимфоцитов активированы и продуцируют аутоантитела, но общее количество В-клеток при эндометриозе снижено. Сообщалось также о повышенном уровне В-лимфоцитов в эу- и эктопическом эндометрии и активированных В-клеток в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом [137]. Заслуживают особого внимания данные о том, что в фолликулярной жидкости инфертильных пациенток с эндометриозом было повышено содержание В-лимфоцитов [221], что позволяет предположить непосредственное участие В-лимфоцитов в развитии бесплодия, ассоциированного с эндометриозом.

Об усиленной активации гуморального иммунного ответа при эндометриозе свидетельствует достаточно давно установленный факт усиленной выработки аутоантител [183]. В число этих аутоантител входят как органонеспецифические антитела, такие как антитела к фосфолипидам, гистонам, полинуклеотидам [98, 150, 292, 319], так и органоспецифические – антиэндометриальные или антиовариальные [97]. Считают, что появление большого количества протеинов эндометриальной ткани, локализованных вне матки при ретроградной менструа-

ции, может быть причиной развития аутоиммунного ответа [183]. Достаточно большое число проведенных исследований указывает на присутствие в сыворотке пациенток с эндометриозом органонеспецифических антиядерных и антифосфолипидных антител, при этом их частота, по данным разных авторов, варьирует от 18 до 58% [189]. Однако значимость продукции этих антител для эндометриоза вызывает сомнения. Так, в исследовании J. A. Dias et al. (2006) было показано, что антиядерные антитела определялись у 41,1% пациенток с эндометриозом, однако исследователи не нашли различий в выраженности клинических симптомов эндометриоза, частоты бесплодия или распространенности заболевания у пациенток, позитивных и негативных по сывороточному содержанию антиядерных антител [162]. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что выработка антиядерных антител, по-видимому, является вторичным явлением при эндометриозе, не связанном с механизмами его развития.

Производство органоспецифических аутоантител, таких как антиэндометриальные антитела, считается более специфичной для эндометриоза. S. Mathur et al. (1990) выявили IgA и IgG аутоантитела, направленные против антигенов эндометрия, в сыворотке, цервиксе и вагинальных секретах пациенток с эндометриозом и заключили, что распознаваемые этими антителами эндометриальные антигены могут расцениваться как аутоантигены, которые вызывают развитие иммунного ответа [329]. Показано, что эти антитела распознают карбогидратный эпитоп, так называемый томпсен-фридерик-подобный антиген, вовлекаемый в аутоиммунный ответ [308]. Наличие таких антител может свидетельствовать о наличии у пациентов с эндометриозом генетического дефекта гликозилирования или контроля гликозилирования половыми стероидами [499].

Еще один тип аутоантител, характерный для эндометриоза, – аутоантитела к ламинину [183]. Ламинины – это семейство гликопротеинов внеклеточного матрикса, которые играют важную роль в адгезии, миграции, пролиферации, дифференцировке клеток, ангиогенезе, опухолевом метастазировании и поддержании тканевой структуры, а также в эмбриогенезе [146]. Показана ассоциация этих аутоантител с бесплодием. J. Inagaki et al. выявили, что уровень этих ауто-



антител у пациенток с эндометриозом и бесплодием существенно превышает таковой у женщин без эндометриоза [78]. Эти антитела были выявлены в 90% случаев в очагах эндометриоза. Предполагают, что связываясь с ламинином, эти антитела нарушают функцию ламинина, вызывая нарушение репродукции. Имеются также данные о том, что антиламининовые аутоантитела ассоциированы с привычным невынашиванием беременности на ранних сроках [256]. Этот феномен может быть связан с тем, что антиламининовые антитела оказывают негативное действие на имплантацию эмбриона, эмбриогенез, плацентарную васкуляризацию и транспорт нутриентов, вызывая развитие эндометриозассоциированного бесплодия [64].

При рассмотрении связи между продукцией аутоантител и развитием бесплодия у пациенток с эндометриозом особую значимость обычно придают выработке антиэндометриальных антител. Показано, что значительное число пациенток с эндометриозом имеют антитела к эндометриальному трансферрину и альфа-2-НС-гликопротеину. Доказана специфичность этих антител для эндометриоза и показана возможность их использования в качестве диагностических маркеров. Антитела к трансферрину при эндометриозе могут участвовать в развитии дисфункции яичников, нарушений овуляции и формировании неадекватной лютеиновой фазы [183]. Кроме того, антитела как к трансферрину, так и к альфа-2-НС-гликопротеину воздействуют на подвижность сперматозоидов. Таким образом, аутоиммунный ответ на эндометриальные трансферрин и альфа-2-НС-гликопротеин, по-видимому, непосредственно связан с патофизиологией бесплодия при эндометриозе. Однако до сих пор остаются до конца не ясными иммунные механизмы, регулирующие продукцию аутоантител при эндометриозе.

Известно, что аутоантитела, хотя и являются серологической характеристикой аутоиммунных заболеваний, но могут также вырабатываться при ряде других патологических состояний, включая опухолевый процесс, тканевое повреждение и др. До сих пор существуют две точки зрения на эту проблему: с одной стороны, наличие аутоантител при эндометриозе может свидетельствовать о развитии патологического аутоиммунного ответа, ведущего к генерализован-

ной иммунной дисфункции, с другой – их выработка лишь отражает естественный воспалительный ответ на хроническую тканевую деструкцию [105].

Поскольку воспалению отводят важную роль в патофизиологии эндометриоза и связанного с ним бесплодия, постольку клетки врожденного иммунитета, являющиеся основными эффекторами воспалительной реакции, являются предметом пристального внимания при эндометриозе. Наиболее изучены к настоящему времени ЕК и макрофаги.

Как известно, ЕК играют основную роль в удалении инфицированных и опухолевых клеток. Данные литературы о количестве ЕК на системном и локальном уровнях при эндометриозе противоречивы. Сообщалось о повышении количества ЕК в периферической крови у пациенток с эндометриозом [7, 364], а также в ткани эутопического и эктопического эндометрия [141]. В других работах указывалось на снижение уровня ЕК как в крови, так и в перитонеальной жидкости пациентов с эндометриозом [298] либо не отмечалось выраженных изменений количества периферических и перитонеальных ЕК [214].

При этом большинство исследователей сходится во мнении, что цитотоксическая активность периферических и перитонеальных ЕК при эндометриозе снижена [288, 363]. Считается, что нарушение функций ЕК является важным механизмом, позволяющим клеткам ретроградного эндометрия избегать иммунного надзора в перитонеальной полости [363]. До сих пор полностью не выявлены факторы, влияющие на цитотоксичность ЕК, хотя существует предположение, что угнетение их активности может быть связано с цитокинами перитонеальной жидкости IL-6, IL-15, TGF $\beta$  [79, 238, 259], либо с растворимой формой адгезионной молекулы ICAM, для которой характерно усиление шеддинга с поверхности очага эндометриоза в перитонеальную полость, что может вести к подавлению связывания перитонеальных ЕК с эндометриодными клетками [216]. Сообщалось также о присутствии специфических иммуносупрессорных факторов в кондиционированной среде эндометриальных и эндометриодных стромальных клеток, которые угнетали цитотоксическую активность ЕК при эндометриозе. Было высказано предположение, что для нормального эндометрия также характерно

наличие супрессорных механизмов, препятствующих высокой цитотоксической активности ЕК, что создает условия, благоприятные для имплантации эмбриона. Однако при эндометриозе это супрессорное действие на ЕК значительно усиливается, что в условиях перитонеального микроокружения создает условия, позволяющие эндометриальным фрагментам развиваться в очаги эндометриоза [336]. Установлено также, что при эндометриозе снижена экспрессия на поверхности ЕК специфических киллерных иммуноглобулиноподобных рецепторов [238] и повышена экспрессия ингибирующего мотива ITIM, через который в клетку проводится сигнал, подавляющий ее активацию [214]. Кроме того, существует предположение о том, что цитотоксичность перитонеальных ЕК при эндометриозе может ингибироваться молекулами HLA-G, которые экспрессируются клетками рефлюксного эндометрия [402]. Угнетение активности ЕК при эндометриозе может быть связано с низким уровнем экспрессии этими клетками цитолитических молекул гранзима В и [298]. Показано, что при эндометриозе повышено количество незрелых периферических ЕК [343]. Причем уровень зрелых ЕК увеличивался после хирургического удаления эндометриоидных очагов, что свидетельствует о влиянии цитокинов, вырабатываемых клетками эндометриоидных гетеротопий, на дифференцировку и уровень цитотоксичности ЕК [298]. Было также установлено, что в эндометрии здоровых фертильных женщин присутствовали в основном зрелые ЕК, тогда как у бесплодных женщин с эндометриозом популяция эндометриальных ЕК была представлена незрелыми ЕК [474]. Таким образом, угнетение активности ЕК можно расценивать как важный иммунный механизм развития эндометриоза. Менее ясна связь активности ЕК с состоянием репродуктивной функции пациенток с эндометриозом. Этот вопрос нуждается в дальнейшем уточнении.

Наиболее подробно изучена популяция перитонеальных макрофагов при эндометриозе. Интерес исследователей, занимающихся проблемой патогенеза эндометриоза, к перитонеальным макрофагам не случаен. Поскольку основные события, связанные с формированием и ростом эндометриоидного очага, происходят в перитонеальной полости, а макрофаги являются самой многочисленной

популяцией клеток иммунной системы в перитонеальной жидкости, то предположение об участии макрофагов в иммунных механизмах эндометриоза было выдвинуто на заре исследований патогенеза эндометриоза, еще в 1980-х гг. прошлого века. Это предположение базировалось на давно установленном факте: количество макрофагов в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом повышено [140]. Затем было определено, что при эндометриозе увеличивается не только содержание макрофагов в перитонеальной жидкости, но и уровень их активации, оцениваемый по уровню продукции кислой фосфатазы [270]. Причем активация макрофагов при «малых» формах эндометриоза выражена сильнее, что позволило авторам предположить наличие связи между состоянием макрофагов и развитием бесплодия у пациенток с эндометриозом [240]. В пользу предположения об участии макрофагов в нарушении репродукции при эндометриозе послужили также полученные в 1982 J. J. Muscato et al. данные о том, что перитонеальные макрофаги способны к фагоцитозу и деградации сперматозоидов *in vitro* и что макрофаги женщин с эндометриозом обладают более высокой способностью к фагоцитозу сперматозоидов, чем у инфертильных пациенток без эндометриоза [342]. Впоследствии эти результаты были подтверждены другими авторами [327]. К настоящему времени накоплено большое количество данных, свидетельствующих в пользу предложенной более 30 лет назад гипотезы об участии перитонеальных макрофагов в патогенезе эндометриоза и связанного с ним бесплодия и раскрывающих на молекулярно-генетическом уровне механизмы этого участия.

При использовании экспериментальных моделей эндометриоза было продемонстрировано непосредственное вовлечение макрофагов в процесс формирования очагов эндометриоза. Так, на модели эндометриоза крыс было показано, что удаление макрофагов из перитонеальной полости препятствовало развитию и росту очагов индуцированного эндометриоза [372]. При использовании модели эндометриоза у мышей проводилось удаление макрофагов из эндометрия до и после инъекции этой ткани в перитонеальную полость. При этом удаление макрофагов из эндометрия до постановки эксперимента не препятствовало адгезии и

имплантации эндометриальных фрагментов, хотя развитие таких эндометриоидных очагов было замедлено. Когда изоляция макрофагов проводилась после формирования очагов, происходило нарушение формирования сосудов и резко угнетался их рост [325]. Предполагают, что рост очагов эндометриоза может также определяться особенностями поляризации перитонеальных макрофагов. Как известно, М1 тип или классически активированные макрофаги вырабатывают провоспалительные цитокины, способствуя усилению воспаления, а М2 субпопуляция макрофагов характеризуется синтезом противовоспалительных цитокинов, что определяет их роль в процессах заживления ран и опухолевом росте [131]. Недавними исследованиями было показано, что в динамике развития экспериментального эндометриоза у мышей происходили изменения в содержании больших и малых перитонеальных макрофагов, которые дифференцировались, соответственно, в М1 и М2 клетки. Причем пропорция малых М2 макрофагов резко увеличивалась сразу после интраперитонеальной инъекции фрагментов эндометрия при индукции экспериментального эндометриоза, тогда как популяция больших макрофагов в этот период, напротив, снижалась. Все эти данные свидетельствуют о функциональном различии перитонеальных макрофагов, поддерживающих развитие очага эндометриозе на разных стадиях [396]. Значение альтернативно активированных макрофагов для развития эндометрия также было продемонстрировано другой группой исследователей, которые показали, что М2 макрофаги значительно усиливали рост очагов экспериментального эндометриоза у мышей, а М1 клетки способствовали формированию короткоживущих гетеротопий без значительного роста с нарушенной морфологической картиной железистого и стромального компонентов [131].

У пациенток с эндометриозом выявлены нарушения фагоцитарной функции макрофагов, которые связаны с механизмами развития как самого эндометриоза, так и ассоциированного с ним бесплодия. Так, при эндометриозе показано угнетение экспрессии перитонеальными макрофагами матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9), которая участвует в процессах деградации внеклеточного матрикса фагоцитируемых клеток [431]. Сообщалось также о снижении экспрес-

сии перитонеальными макрофагами CD36 молекул, относящихся к классу «рецепторов-мусорщиков» и участвующих в захвате и поглощении фагоцитируемого объекта [172]. Кроме того, установлено, что на макрофагах при эндометриозе снижена экспрессия Аннексина 2, также участвующего в процессе фагоцитоза [430]. В литературе имеются данные, указывающие на нарушение клиренса эритроцитов и апоптирующих клеток из перитонеальной полости пациенток с эндометриозом в результате нарушенной функции макрофагов. В перитонеальной жидкости были зафиксированы макрофаги с высоким внутриклеточным содержанием ионов железа, а также выявлено повышение содержания этого металла в самой перитонеальной жидкости. Данные изменения коррелировали со стадией заболевания [289]. Накопление железа в перитонеальной жидкости связывают со снижением клиренса эритроцитов макрофагами, что ведет к увеличенному высвобождению гемоглобина с одновременным усилением генерации реактивных форм кислорода и развитием окислительного стресса [131]. Как известно, гемоглобин, который может связываться с гаптоглобином, интернализуется макрофагами через «рецептор-мусорщик» CD163. Полученные данные позволили сделать вывод о нарушении функционирования этого рецептора при эндометриозе, что имеет важное значение для патогенеза этого заболевания [131].

В последние годы появились работы, свидетельствующие о вовлечении TLR или Toll-подобных рецепторов в патогенез эндометриоза. Как известно, эти молекулы относятся к семейству паттернраспознающих рецепторов (PRR), через которые фагоциты распознают экзогенные патогенассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) или эндогенные молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMP) структуры, что необходимо для своевременного и эффективного удаления патогенных микроорганизмов и продуктов распада клеток собственного организма [478]. При эндометриозе выявлено изменение экспрессии TLR3 и TLR4 макрофагами эу- и эктопического эндометрия, а также эпителиальными эндометриальными клетками. При этом в эутопическом эндометрии экспрессия этих рецепторов значительно снижалась в пролиферативную фазу цикла, тогда как в очаге эндометриоза их экспрессия, напротив, повыша-

лась [477]. Показано также повышение уровня мРНК TLR-2, -9, NOD-1 и NOD-2 мРНК в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом [272]. В то же время экспрессия макрофагами различных TLR молекул при эндометриозе до настоящего времени остается практически не изученной, хотя можно предположить, что эти молекулы могут участвовать в регуляции активности фагоцитов пациенток с эндометриозом, поскольку в результате ингейджмента TLR в макрофаги проводится активирующий сигнал, запускающий каскад продукции провоспалительных цитокинов [478].

Достаточно противоречивые данные были получены при оценке количества M1 и M2 макрофагов в эндометрии и перитонеальной полости пациенток с эндометриозом. Ряд авторов указывает на увеличение содержания M2 макрофагов в перитонеальной жидкости при эндометриозе [325]. Такие же результаты были получены при изучении уровня макрофагов, инфильтрирующих эктопический эндометрий. Сообщалось о том, что особенности микроокружения в ткани очага эндометриоза индуцируют поляризацию макрофагов в сторону M2 типа, что усиливает инвазивность эндометриальных стромальных клеток [456]. Однако другая группа исследователей показала, что в эутопическом эндометрии при эндометриозе уровень M2 макрофагов был, напротив, существенно снижен, что позволило сделать заключение о преобладании M1 макрофагов при данном заболевании [429].

Во многих работах показана важная роль макрофагов в активации ангиогенеза при эндометриозе. По данным J. W. Pollard et al. (2008), при развитии опухолевого процесса макрофаги вовлекаются в начальные этапы васкулогенеза и в ремоделирование уже образовавшихся сосудов за счет продукции MMP и VEGF [378]. Усиленная продукция VEGF перитонеальными макрофагами при эндометриозе была продемонстрирована разными группами исследователей [318, 332, 458, 489]. В очагах эндометриоза около вновь формирующихся сосудов были зафиксированы инфильтраты так называемых TEM или Tie2-экспрессирующих макрофагов, которые обладают выраженным проангиогенным действием [389].

Большое число работ посвящено оценке участия макрофагов в развитии локального воспаления при эндометриозе. Установлено, что выявленное ранее усиление активации перитонеальных макрофагов ассоциировано с высоким уровнем экспрессии в них транскрипционного фактора NF-κB, который запускает синтез и продукцию макрофагами провоспалительных цитокинов, таких как TNFα, IL-6, IL-1β, и ряда других биологически активных молекул, участвующих в воспалении, что создает благоприятные условия для развития эндометриоза [228]. Макрофаги являются основным источником простагландина E2 (PGE2), которому отводят важную роль в развитии эндометриоза [337]. В частности, PGE2 усиливает синтез эстрогенов, влияя на экспрессию ароматазы и стероидгенного острого регуляторного белка (StAR) [460]. Причем доказано, что в комбинации с IL-4 PGE2 усиливает продукцию эстрогенов в эндометриоидном очаге, что можно расценить как один из механизмов участия Th2-зависимых иммунных реакций в усилении прогрессии заболевания [279]. К другим механизмам действия PGE2 при эндометриозе относится его стимулирующее влияние на ангиогенез и клеточную пролиферацию путем индукции выработки VEGF и FGF-9 [288]. Таким образом, усиленная выработка PGE2 перитонеальными макрофагами непосредственно связана с механизмами развития и роста очагов эндометриоза.

Наиболее изучены к настоящему времени особенности выработки цитокинов перитонеальными макрофагами у пациенток с эндометриозом. Как известно, цитокины, а также близкие к ним факторы роста и хемокины, являются протеинами или гликопротеинами, которые выполняют ключевую роль в обеспечении межклеточного взаимодействия. Цитокины могут оказывать пролиферативный, цитостатический, хемоаттрактантный или дифференцирующий эффект [153]. В многочисленных работах показано, что цитокиновый профиль перитонеальной жидкости при эндометриозе значительно меняется. Уровень IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNFα, TGFβ, EGF, PDGF, HGF, MIF, MCP-1, RANTES резко возрастает, тогда как концентрация IL-5, IL-13, напротив, снижается [154, 213, 227, 306, 339, 371, 387, 421]. При этом макрофаги участвуют в выработке многих, практически всех этих цитокинов и факторов роста.



Нарушениям цитокиновой продукции, особенно усиленной выработке провоспалительных и ангиогенных цитокинов, отводят важную роль в патогенезе эндометриоза [363]. Так, по данным литературы, концентрация цитокина острой фазы воспаления IL-1 в перитонеальной жидкости возрастает, а содержание растворимой формы его рецептора-ловушки IL-1RII в эндометрии и рецепторного антагониста IL-1RA в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом, напротив, снижается, особенно при «малых» формах эндометриоза [149]. Эти данные могут отражать неспособность клеток иммунной системы, в частности макрофагов, к регуляции локального воспаления, что, по мнению ряда авторов, можно расценить как один из триггерных механизмов развития эндометриоза [363].

TNF $\alpha$  является одним из наиболее изученных цитокинов при эндометриозе, который вырабатывается преимущественно активированными макрофагами. TNF $\alpha$  действует синергично с IL-1, активируя канонический NF- $\kappa$ B воспалительный сигнальный путь [363]. Была выявлена позитивная корреляция между концентрацией TNF $\alpha$  и размером эндометриоидных гетеротопий [450]. Исследованиями других авторов показано, что максимально высокий уровень TNF $\alpha$  в перитонеальной жидкости и в ткани эндометрия отмечался у пациенток с эндометриозом I–II стадий, что может свидетельствовать об участии TNF $\alpha$  в ранних стадиях развития эндометриоидного очага, в период его становления [108].

Важную роль в механизмах развития эндометриоза отводят также IL-6. Этот цитокин может оказывать как про-, так и противовоспалительное действие, что затрудняет оценку его действия при эндометриозе. Так, есть данные о позитивной корреляции перитонеального уровня IL-6 с размером и количеством очагов эндометриоза [273]. По данным других авторов, максимальное повышение концентрации IL-6 отмечается при распространенных формах эндометриоза [339]. Выявлена ассоциация между высоким перитонеальным уровнем IL-6 и наличием дисменореи и болевого синдрома [283]. Известны также данные о том, что IL-6 вовлекается в продукцию HGF эндометриальными стромальными клетками и может, таким образом, непосредственно вовлекаться в процесс роста очагов эндометриоза по аутокринному механизму [282].

По мнению многих исследователей, изменения в продукции цитокинов не только играют важную роль в патогенезе эндометриоза, но и непосредственно связаны с развитием бесплодия. Так, IL-1 и IL-6 угнетают подвижность сперматозоидов [61]. TNF $\alpha$  может вызывать повреждение ДНК сперматозоидов [452]. Фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF), TNF $\alpha$ , IL-6 могут нарушать капацитацию [276]. Перитонеальная жидкость пациенток с эндометриозом может вызывать нарушения взаимодействия сперматозоидов с яйцеклеткой, угнетать связывание сперматозоида с *zona pellucida*, а также оказывать прямое эмбриотоксическое действие [108, 327, 380, 446].

Однако многие аспекты продукции провоспалительных цитокинов при эндометриозе и связь их с состоянием репродуктивной функции пациенток до сих пор остаются невыясненными. Не проведен комплексный сравнительный анализ цитокиновой продукции при разных стадиях эндометриоза у женщин с бесплодием. Нет данных о связи цитокинпродуцирующей функции фагоцитов крови и перитонеальной жидкости с успехами хирургического лечения бесплодия у пациенток с эндометриозом. Практически отсутствуют исследования, посвященные оценке характера функционирования фагоцитарных клеток крови при эндометриозе и бесплодии.

В литературе мало освещены вопросы о значении нейтрофилов в развитии эндометриоза, хотя эта популяция фагоцитов играет важную роль в патогенезе многих патологий с воспалительной этиологией. В перитонеальной полости зафиксировано наличие нейтрофильных внеклеточных ловушек, или NETs, причем их количество увеличивается при эндометриозе [95]. Кроме того, проводилась корреляция между количеством нейтрофилов в периферической крови и наличием или распространенностью эндометриоза. Было предложено рассчитывать соотношение нейтрофилов и лимфоцитов для оценки степени распространенности заболевания [346]. Однако данные о характере экспрессии провоспалительных цитокинов, PRR и функциональных молекул нейтрофилами крови при эндометриозе в литературе отсутствуют. Нет работ, посвященных изучению роли

нейтрофилов периферической крови в развитии бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, в том числе с его «малыми» формами.

Также небольшое число исследований посвящено изучению характера функционирования моноцитов при эндометриозе, хотя эти клетки являются предшественниками макрофагов, и особенности их функционального состояния могут непосредственно определять многие свойства образовавшихся макрофагов. В связи с этим уточнение механизмов возможного участия моноцитов в патогенезе эндометриоза может существенно расширить наши представления о роли иммунной системы в регуляции роста гетеротопически перемещенной ткани. В литературе мы встретили лишь единичные работы, посвященные этой проблеме. Так, было показано, что уровень моноцитов в крови женщин с эндометриозом повышен. Кроме того, выявлено увеличение сывороточной концентрации ряда цитокинов, вырабатываемых моноцитами, таких как MCP-1, IL-6, IL-8 [293]. Есть также данные о том, что для моноцитов пациенток с эндометриозом характерно снижение экспрессии CD16 и HLA-DR молекул [30].

Суммируя полученные к настоящему времени данные об особенностях адаптивного и врожденного иммунитета при эндометриозе, можно сделать заключение о том, что нарушение реакций как гуморального, так и фагоцитарного звеньев иммунитета непосредственно способствует развитию и росту очагов эндометриоза в перитонеальной полости. Особо важную роль в этом процессе играют цитокины, вырабатываемые Th2 лимфоцитами и перитонеальными макрофагами, а также нарушения со стороны В-лимфоцитов. Для более полного понимания этой проблемы необходимо более подробное изучение роли фагоцитарных клеток крови в иммунных механизмах развития эндометриоза, а также проведение дифференцированного анализа особенностей иммунного ответа при различных стадиях эндометриоза. Особый интерес представляет уточнение роли иммунных механизмов в развитии бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, особенно с его «малыми» формами, поскольку уточнение этого вопроса позволит подойти к разработке новых методов лечения этих пациенток.

### **1.3. Современные подходы к лечению пациенток с бесплодием при эндометриозе I–II стадии**

Анализ литературных данных последних лет, посвященных вопросу о методах лечения эндометриоза, показал, что пока не существует общепринятого, стандартного подхода к лечению данной патологии. Лечение назначается индивидуально, с учетом тяжести симптомов, размера и локализации эндометриoidных очагов, наличия нарушения фертильности, возраста пациентки, побочных эффектов приема лекарств и их стоимости. Возможно, это связано с тем, что не сформировано чёткое представление об этиологии и патогенезе наружного генитального эндометриоза. Заболевание не имеет патогномоничных признаков или симптомов, при этом отсутствует надежная объективизация интенсивности боли, высокоспецифичные и высокочувствительные неинвазивные диагностические маркеры. Важно отметить, что у пациенток с эндометриозом отмечается тенденция к вовлечению в патологический процесс окружающих тканей и органов в случае персистирования заболевания. Это оказывает резко негативное влияние на качество жизни и жизненную продуктивность в целом [47]. Недостаток доказательных данных, касающихся оценки эффективности медикаментозного лечения по сравнению с плацебо и другими методами лечения, а также достаточно ограниченный круг предложенных на данный момент методов лечения эндометриоза и связанного с ним бесплодия, делает проблему разработки новых методов лечения эндометриоза одной из самых актуальных в современной гинекологии [35, 398].

Основными методами лечения эндометриоза являются хирургический и медикаментозный, а также их сочетание, при этом каждый из методов имеет свои преимущества и недостатки, показания и противопоказания [5, 8, 37]. Варианты лечения женщин с эндометриозом и бесплодием включают проведение лечебно-диагностической лапароскопии, медикаментозную терапию или применение вспомогательных репродуктивных технологий. Выбор тактики лечения

обычно зависит от стадии болезни и характеристик пары, обращающейся за помощью, включая возраст женщины, продолжительность бесплодия, овариальный запас, состав спермы, историю прошлой операции по поводу эндометриоза [331].

Оперативное вмешательство у пациенток с эндометриозом вне зависимости от степени тяжести является основным этапом лечения [47]. Показаниями могут служить упорные хронические тазовые боли при отсутствии ожидаемого эффекта от медикаментозной терапии в течение 6 месяцев, анатомическая деформация тазовых органов с нарушением функции кишечника, мочевого пузыря, мочеточников, почек при сложных и тяжелых формах эндометриоза, наличие противопоказаний к гормональной терапии (хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, крови, сердечно-сосудистая патология) или непереносимость медикаментов, отсутствие эффекта от приема гормональных препаратов при некоторых формах эндометриоза (ретроцервикальный эндометриоз, эндометриома, бесплодие) [334].

Целью хирургического лечения является удаление макроскопических имплантатов эндометриоза и восстановление нормальной тазовой анатомии.

Однако принимая решение о назначении при эндометриозе оперативного вмешательства, следует учитывать его целесообразность, объем, возраст женщины и опасность повреждения таких органов, как прямая и сигмовидная кишки, мочевой пузырь и мочеточник. Следовательно, важно взвесить преимущества и вред хирургической процедуры. При этом у пациенток с бесплодием хирургическое лечение является предпочтительным, что доказано результатами исследований по данному вопросу и отражено в последних рекомендациях (уровень доказательности рекомендаций А) [46, 202].

Хотя лапаротомия и лапароскопия одинаково эффективны, на сегодняшний день предпочтение отдается лапароскопии, которая является «золотым стандартом». Лечебно-диагностическая лапароскопия благодаря многократному увеличению позволяет лучше визуализировать очаг гетеротопий с максимальным их удалением при минимальной травматизации тканей, что способствует более

быстрой реабилитации пациенток и снижает риск спайкообразования, по сравнению с лапаротомией [218, 354, 407].

Лечебно-диагностическая лапароскопия при бесплодии и эндометриозе позволяет, прежде всего, определить локализацию и тяжесть эндометриоза, тем самым помогая оценивать вероятность спонтанного зачатия и правильно проектировать супружеские пары [331], восстанавливать нормальные анатомические взаимоотношения органов малого таза и максимально бережно удалять эндометриозные кисты яичников [2, 4, 14]. В современной медицине при лапароскопии коагуляция очагов эндометриоза без их тотального иссечения проводится только с использованием CO<sub>2</sub>-лазера или биполярного коагулятора со щадящим температурным режимом, что снижает риск развития тяжелых осложнений у пациенток, основной жалобой которых является бесплодие, связанное с более высокой кумулятивной частотой спонтанных беременностей [218]. Существует мнение о целесообразности применения различных техник хирургического лечения при средних и тяжелых формах эндометриоза, в том числе органосберегающей методики «shaving» («сбривание»). Такая методика помогает максимально сохранить нормальную функцию тазовых органов, их иннервацию и кровоснабжение, при этом частота рецидивов эндометриоза не превышает 8,0% [41]. В исследовании J. Donnez et al. (2010) было показано, что у 221 (57%) из 388 обследованных женщин беременность наступила в результате хирургического лечения с применением этой техники, что показывает ее преимущества при бесплодии и глубоком эндометриозе [168].

Лапароскопия параллельно с хромогидротубацией дает возможность проверки проходимости маточных труб со 100%-ной достоверностью, тщательного адгезиолизиса и сальпингооовариолизиса при наличии спаечного процесса, гемостаза. Широко используются противоспаечные барьеры для профилактики развития трубно-перитонеального бесплодия [14, 71].

Эффективности лапароскопической хирургии при лечении субфертильности, связанной с эндометриозом, посвящено Кохрановское исследование. На основании данных метаанализа было доказано, что у женщин в возрасте до 39 лет

с регулярными овуляторными циклами, у которых бесплодие длилось 12–24 месяцев, в результате хирургического лечения эндометриоза I–II стадии повышается вероятность спонтанного зачатия в течение года после операции. Успех хирургического лечения, оцениваемый после восстановления репродуктивной функции, составляет, по данным литературы, достигается в 40,0% случаев [122, 309, 310]. В исследовании канадских ученых (Jacobson T. Z. et al., 2010) установлено, что шанс родить живого ребенка у женщин с «малыми» формами эндометриоза каждый месяц возрастал до 4,7% в группе прошедших лапароскопию по сравнению с 2,4% в группе лечившихся консервативно [310].

Хотя многочисленные исследования и показали значительное увеличение после лапароскопии частоты наступления беременности у пациенток с минимальной и легкой степенью заболевания (I–II стадии), однако этот показатель у них остается ниже, чем у женщин с нормальной фертильностью [202, 490]. Эти данные показывают, что диагностированные и удаленные очаги при лапароскопической хирургии только отчасти объясняют снижение фертильности у женщин с эндометриозом и диктуют необходимость усовершенствования не только операционных методик, но и использования целого ряда препаратов, которые могли бы повысить шансы женщин на восстановление их репродуктивной функции.

Умеренный и тяжелый эндометриоз предполагает более сложный клинический сценарий. Частота наступления спонтанной беременности после хирургического лечения при умеренном эндометриозе составляет 33%, при тяжелом – 0% [202, 490].

Женщин с бесплодием, ассоциированным с распространенным эндометриозом, после хирургического вмешательства принято направлять на процедуру ЭКО. Чаще всего данная тактика используется при подозрении на наличие механического препятствия (трубно-перитонеальное бесплодие), вызванной неудачным проведением операции по восстановлению анатомии [144, 275, 433].

На сегодняшний день ЭКО является одним из самых эффективных и прогрессивных методов лечения бесплодия у женщин с распространенным эндометриозом, инфильтративной формой эндометриоза, эндометриоидными кистами

(особенно в случае двусторонних кист), у пациенток в возрасте 35 лет и старше, при рецидиве тяжелого эндометриоза [202, 448].

В доступной современной литературе делается акцент на нецелесообразности проведения повторных операций, направленных на восстановление естественной фертильности, т. к. неоправданно задерживается применение методов ВРТ [14, 47]. Систематический обзор продемонстрировал снижение частоты наступления беременности после повторной операции по сравнению с первичной (22% – при повторной операции против 40% – после первичной) [464]. Решение о проведении повторной лапароскопии вместо ЭКО необходимо принимать с учетом наличия клинических симптомов, сложных кист, требующих гистологической диагностики, возраста пациентки, овариального резерва, мужского фактора бесплодия и наличия квалифицированных хирургов [186]. Тем не менее последние исследования показывают, что женщинам, прошедшим несколько неудачных процедур ЭКО, стоит взвесить возможность повторной лапароскопии [31].

Поскольку в ходе операции невозможно полностью устранить микроскопические очаги эндометриоза, было предложено использовать гормональные препараты для подавления заболевания и предотвращения рецидивов [218]. Хотя гормональная терапия не является специфической, ее роль в комплексном ведении пациенток с эндометриозом трудно переоценить, поскольку она эффективна, достаточно безопасна, служит профилактикой рецидивирования, прогрессирования заболевания и снижает риск повторного оперативного вмешательства [218]. Патогенетической основой гормональной терапии является временное угнетение функции яичников с моделированием состояния «псевдоменопаузы» за счет блокады гипофизарно-яичниковой системы с инициацией гипоэстрогении с помощью агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ), антагонистов Гн-РГ (антГн-РГ) и ингибиторов ароматазы [124] либо индукция состояния псевдодецидуализации с последующей блокадой пролиферации и атрофией очагов эндометриоза с помощью КОК, прогестагенов (пероральных или внутриматочных), селективных модуляторов прогестероновых рецепторов [27, 40]. Ряд авторов



считает целесообразным после курса гормонального лечения использовать стимуляцию овуляции кломифеном [27]. Отмечено, что применение КОК, в частности содержащих диеногест и этинилэстрадиол, приводит к значимому уменьшению степени выраженности большинства симптомов заболевания, способствует сохранению репродуктивного здоровья и существенно улучшает качество жизни женщин [48]. Применение перорального контрацептива позволяет добиться ребаунд-эффекта после отмены препарата, который в значительной степени увеличивает шансы наступления беременности [161]. Гормонотерапия в послеоперационном периоде приводит к регрессу оставшихся очагов эндометриоза и предупреждает возникновение рецидива заболевания [163]. Однако на сегодняшний день одна из наиболее дискуссионных тем в лечении эндометриоза – возможность и целесообразность назначения комбинированных эстроген-гестагенных средств [48].

В настоящее время в практику лечения эндометриоза широко вошло левоноргестрел-выпускающая внутриматочная спираль (ЛНГ-ВМС). Систематический обзор Cochrane высоко оценил результаты послеоперационного использования ЛНГ-ВМС у женщин с эндометриозом. ЛНГ-ВМС значительно уменьшает частоту рецидивов заболевания. Это устройство можно рекомендовать для лечения боли при эндометриозе. ЛНГ-ВМС является препаратом выбора для пациенток, которые нуждаются в длительном лечении, поскольку позволяет использовать одну и ту же систему в течение 5 лет без изменений уровня эстрогена [394]. В то же время ЛНГ-ВМС не может быть использовано у женщин, планирующих беременность [394].

Согласно многочисленным работам, доказано преимущество использования при эндометриозе антагонистов гонадотропин-релизинг гормона, которые не вызывают побочных эффектов и превосходят по силе действия широко применяющиеся в настоящее время агонисты гонадотропин-релизинг гормонов [194].

Поскольку эндометриоз является эстрогензависимым заболеванием, активно ведутся исследования по использованию селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (SERM) (Тамоксифен, Ремаксифен, Ралоксифен (Эвиста)), ко-

торые обладают действием эстрогенов там, где это необходимо, например в отношении сердечно-сосудистой и костно-мышечных систем, но позволяют избежать отрицательного влияния на ткани молочной железы и матки. При их использовании у женщин с эндометриозом наблюдается существенное уменьшение размеров эндометриоидных разрастаний [22].

При лечении болевого синдрома у пациенток с эндометриозом хорошо зарекомендовал себя Мифепристон, синтетическое стероидное антипрогестагенное средство. Было показано, что использование Мифепристона у пациенток с эндометриозом в до- и послеоперационном трехмесячном периоде привело к изменениям уровня ФСГ, ЛГ, эстрадиола (E2) и снижению порога боли, а также к регрессу эндометриоидных гетеротопий [116, 136, 503]. Оценку клинико-терапевтического эффекта Мифепристона в сочетании с гестриноном у пациентов с эндометриозом провела группа исследователей из Китая. В своих исследованиях они показали, что сочетание данных препаратов оказывает удовлетворительное воздействие на очаги эндометриоза за счет снижения уровня гормонов и повышения частоты наступления беременности [473].

В последнее время изучается возможность применения при эндометриозе селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (SPRM). Препарат этого класса улипристала ацетат (UPA) широко используется в лечении лейомиомы матки. Он эффективно способствует снижению менструального кровотечения и уменьшению размера опухоли [39, 341, 412]. Существует мнение, что длительное применение данного лекарственного препарата будет способствовать уменьшению очагов эндометриоза без отрицательных эффектов в отношении костной ткани [412].

Для лечения и профилактики рецидивов эндометриоза широкое применение получили прогестагены, поскольку по эффективности они не уступают аГнРГ и КОК. Для эндометриоза чрезвычайно типична прогестероновая недостаточность (скорее относительная, нежели абсолютная), а точнее – дисфункция лютеиновой фазы [15]. Даже нормальных количеств эндогенного прогестерона не хватает для воздействия на «глухие» прогестероновые рецепторы, поддержа-

ния функционального секреторного эндометрия, а также для полноценной имплантации и дальнейшего роста эмбриона. Дисфункцию лютеиновой фазы обнаруживают, по разным данным, у 3–35% пациенток с бесплодием [203]. Именно по этой причине уже с 50-х годов XX века для лечения эндометриоза используют прогестагены. Во-первых, они обладают «центральной воздействием», угнетая систему гипоталамус – гипофиз – яичники, вследствие этого снижается секреция эстрогенов, во-вторых, при непрерывном приеме оказывают прямое влияние на очаги эндометриоза, вызывая дифференциацию стромальных клеток (децидуализацию) и атрофию железистого компонента эндометрия. В третьих, прогестагены активируют фермент 17 бета-гидроксистероид-дегидрогеназу, преобразующий эстрадиол в «слабый» эстрон, что меняет эстрогенный баланс на локальном уровне [43]. Прогестагены также оказывают блокирующее влияние на ключевые звенья патогенеза – пролиферацию, ангиогенез и воспаление. В настоящее время в нашей стране хорошо себя зарекомендовали и получили широкое применение в лечении эндометриоза диеногест (Визанна) – прогестаген четвертого поколения и дидрогестерон (Дюфастон) – прогестаген третьего поколения [44].

В то же время использование гормональной терапии при эндометриозе имеет ряд недостатков. Самым существенным считается индукция а- или олигоменореи и ановуляции, что нежелательно в тех случаях, когда пациентка планирует беременность [6]. Мета-анализ результатов всех опубликованных рандомизированных клинических исследований показал, что этот подход приводит к задержке зачатия и не улучшает вероятность спонтанной беременности [331], соответственно, данные группы препаратов не могут быть использованы в послеоперационном периоде у женщин с «малыми» формами эндометриоза.

В связи с этим возникла необходимость создания новых препаратов без противозачаточного эффекта, не влияющих на изменение менструального цикла, которые бы повышали шансы на фертильность и были бы безопасными для использования на ранних сроках беременности [71]. Таким требованиям соответствуют ингибиторы ароматазы. Как известно, в эндометриоидном импланте под влиянием фермента ароматазы андрогены превращаются в эстрон и эстрадиол, которые стимули-

руют синтез местных факторов роста, усиливающих пролифериацию клеток эндометриодных очагов и стимулирующих неоангиогенез [44]. Но данная группа препаратов не нашла широкого применения при лечении «малых» форм эндометриоза у молодых женщин с бесплодием из-за побочных эффектов (потеря костной массы, образование фолликулярных кист яичников, аменорея) и высокой стоимости, которые недопустимы при планировании беременности. Ингибиторы ароматазы на сегодняшний день используются в комплексном лечении стойких рецидивирующих форм эндометриоза и больше подходят для женщин в постменопаузе [43, 50]. Летрозол, испытанный в исследованиях по раку молочной железы, подавляет рост эндометриодных поражений с минимальной токсичностью [66, 194, 326, 374].

Сообщалось также о возможности использования ингибиторов ароматазы в программах ЭКО для преодоления бесплодия [92, 226]. Однако отсутствие фундаментальных исследований, посвященных механизму действия ингибиторов ароматазы при эндометриозе, препятствует их широкому внедрению в клиническую практику, их эффективность и безопасность нуждаются в углубленном изучении.

В последнее время в комплексе мероприятий по лечению больных эндометриозом используются ингибиторы синтеза простагландинов – циклооксигеназа (СОХ-2) [210]. Однако эти препараты также нельзя считать абсолютно безопасными. На фоне лечения СОХ-2-ингибиторами нередко отмечается развитие симптомов диспепсии и даже тяжелых гастроэнтерологических побочных эффектов, хотя и значительно реже, чем при приеме «стандартных» НПВП [35, 250]. Исследование на мышах показало, что после применения Целекоксиба (Целебрекса) у пациенток значительно уменьшилось количество и размер эндометриодных поражений [83]. Однако рофекоксиб (Виокс) и валдекоксиб (Бекстра) были удалены с рынка из-за серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы при длительном их использовании [127].

Доказано, что патофизиологической основой развития эндометриодных очагов является воспаление, которое характеризуется повышенной продукцией простагландинов, металлопротеиназ, цитокинов [322]. Выше нами было описано

патогенетическое действие при эндометриозе такого важного провоспалительного цитокина, как TNF $\alpha$ . Учитывая действие этого цитокина, было предложено использовать в лечении эндометриоза препараты, основанные на антителах, блокирующих действие TNF $\alpha$ . Одним из представителей препаратов данной группы является инфликсимаб. Однако выраженное побочное действие этого препарата препятствует широкому его использованию у женщин с эндометриозом [90, 322].

Известно, что эндометриоз классифицируется как ангиогенное заболевание. Согласно трансплантационной теории, для выживания эндометриоидных имплантов в полости брюшины и дальнейшего их развития необходимо обеспечение новыми кровеносными сосудами. Благодаря действию целого пула биологически активных веществ (таких как активатор плазминогена, катепсин D, VEGF), эндометриоидные гетеротопии, подобно опухолевой ткани, обретают очень высокие инвазивность и ангиогенный потенциал [32, 44]. Поэтому в настоящее время изучается возможность применения антиангиогенных соединений для лечения эндометриоза [194, 311]. Одним из наиболее изученных ангиогенных факторов является VEGF, отвечающий за включение раннего сосудистого роста. Эта молекула обнаружена в эндометриоидных гетеротопиях, эндометриомах и перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом. Показана эффективность применения анти-VEGF-антител *in vitro* для предотвращения развития эндометриоидных гетеротопий [71, 194]. Препарат этого класса Бевацизумаб продемонстрировал активность *in vitro* против эндометриоидных поражений [175, 194], его клиническое применение ограничено из-за серьезных побочных эффектов, таких как гипертензия, протеинурия, геморрагия, тромбозы и поражения желудочно-кишечного тракта [194]. Другие препараты, такие как Допамин, Каберголин, которые также обладают противоангиогенной активностью, значительно снижают процент активных эндометриотических поражений и индекса клеточной пролиферации [169]. Но использование этих препаратов также ограничено из-за серьезных побочных эффектов.

Другим негормональным подходом к лечению эндометриоза является использование статинов. Известно, что статины, препараты для снижения уровня

липидов, в высоких дозах проявляют антиангиогенную активность [172]. Исследования с аторвастатином продемонстрировали его антиангиогенную активность при эндометриотических поражениях без побочного воздействия на репродуктивную функцию [123, 246].

Эндостатин является эндогенным антиангиогенным фактором, который препятствует развитию новых сосудов. В ряде исследований было показано, что эндостатин ингибирует развитие эндометриотических поражений [84], не влияя на рождаемость [199]. Ангиостатин, еще один эндогенный ингибитор ангиогенеза, был эффективен в отношении лечения экспериментального эндометриоза у мышей. Однако было обнаружено, что он нарушает нормальную функцию яичников [472].

Антиангиогенная активность была выявлена у антибиотика Фумагиллина, продуцируемого *Aspergillus fumigates*. В настоящее время синтезированы его синтетические производные, из которых только каплостатин обладает антиангиогенной активностью в эндометриоидных гетеротопиях без токсического влияния на репродуктивную и нервную системы. Таким образом, каплостатин рассматривается как возможный антиангиогенный препарат, который будет эффективен при лечении эндометриоза [194, 438]. Однако пока еще остается дискуссионным вопрос о безопасности антиангиогенной терапии больных эндометриозом, планирующих беременность [25].

Пропранолол – неселективный бета-блокатор, обладающий одинаковой активностью в отношении адренорецепторов, действует во многих тканях. В одном из исследований была показана эффективность и безопасность пропранолола при лечении врожденных гемангиом у детей за счет ингибирования ангиогенеза и вероятного воздействия на подавление экспрессии [419, 424]. На экспериментальной модели было продемонстрировано, что пропранолол значительно уменьшал размер эндометриоидных гетеротопий, экспрессию VEGF и MMP-2 и MMP-9 [181].

Как известно, при эндометриозе отмечена повышенная активность MMPs [57, 111]. Предполагается, что они играют существенную роль в механизмах, способствующих распространению и имплантации эндометрия в перитонеальной

полости [57]. MMPs, секретируемые эндометриоидными гетеротопиями и активированными макрофагами, могут разрушать все компоненты барьера брюшины, что создает благоприятные условия для имплантации и дальнейшего инфильтративного роста гетеротопий. Ингибирование этих ферментов может быть эффективным при подавлении эндометриоза [57]. В литературе есть работы по изучению возможного применения ингибиторов MMP в лечении эндометриоза и связанного с ним бесплодия [57, 251]. Так, было показано, что доксициклин (Dox) обладает рядом неантибиотических свойств, одним из которых является ингибирование активности MMP. Недавнее исследование оценило воздействие Dox на экспериментальный эндометриоз у крыс. Было продемонстрировано, что лечение с помощью Dox приводит к значительному снижению площади имплантатов по сравнению с контролем [170].

Недавнее исследование влияния антипролиферативных препаратов (анастрозол, метотрексат и 5-фторурацил (5-ФУ) на пролиферацию эндометриотических клеток *in vitro* и *in vivo* показало, что данная группа препаратов также может использоваться при терапии тяжелого эндометриоза [89].

Уменьшению эндометриоидных поражений у животных с экспериментальным эндометриозом способствовали тиазолидиндионы (TZD). Одно исследование было проведено у женщин с эндометриозом и посвящено оценке эффективности TZD при лечении боли, связанной с эндометриозом. Участникам был назначен розиглитазон по 4 мг в сутки в течение 6 месяцев. У двоих из трех пациенток наблюдалось снижение тяжести симптомов и уровня боли при одновременном уменьшении приема обезболивающих препаратов без создания препятствий для овуляции [338]. Однако малый объем исследований не позволяет прийти к однозначному выводу о возможности использования этого препарата при эндометриозе.

Также небольшое количество работ было посвящено изучению влияния мелатонина на течение эндометриоза. Выбор этого препарата был обусловлен его антиэстрогенным, противовоспалительным, антиоксидантным и анальгезирующим действием без подавления овуляции [60].

В настоящее время опубликованы единичные работы по исследованию эффективности терапии метформином *in vivo* [42]. В работе, выполненной в 2011 году в Египте, было показано, что на фоне шестимесячной терапии метформином снизилась концентрация IL-6, IL-8 и VEGF в сыворотке крови больных эндометриозом по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе. Эти изменения сопровождалось уменьшением болевого синдрома и увеличением частоты наступления беременности [222]. В исследовании, опубликованном в 2016 году, было продемонстрировано, что применение метформина в течение трех месяцев достоверно уменьшает выраженность болевого синдрома и снижает уровень IL-8 в периферической крови у больных эндометриозом по сравнению с показателями контрольной группы [352].

Согласно литературным данным последних лет, существует связь уровня витамина D и Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) с частотой и тяжестью генитального эндометриоза. Содержание сывороточного витамина D и ПНЖК было значительно ниже у пациенток с тяжелым эндометриозом, чем в контрольной группе и у женщин с эндометриозом легкой степени [178, 182]. Кроме того, на фоне лечения витамином D и Омега-3 отмечено уменьшение воспаления за счет подавления рекрутирования макрофагов и секреции воспалительных цитокинов [465]. Представленные результаты говорят о необходимости продолжения исследований в этой области для более углубленного понимания механизмов действия препаратов и разработки оптимальных терапевтических доз. Возможно, применение витамина D и Омега-3 станет новой медикаментозной стратегией как в лечении, так и в первичной профилактике развития эндометриоза, а также будет способствовать повышению фертильности при данной нозологической форме.

Все вышеперечисленные группы препаратов для лечения эндометриоза считались весьма перспективными, но в результате глубокого изучения механизмов действия были выявлены многочисленные побочные эффекты, которые не позволяют использовать их у женщин, планирующих беременность. В связи с этим данные препараты не нашли широкого применения и требуются дальней-



шие исследования по разработке и поиску новых медикаментозных подходов к лечению эндометриоза и связанного с ним бесплодия.

#### **1.4. Применение иммуномодуляторов при лечении пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии**

В последние годы появились работы, демонстрирующие возможность применения иммуномодуляторов в комплексном лечении пациенток с эндометриозом и бесплодием. Поскольку иммунные нарушения играют важную роль в патогенезе эндометриоза, можно предположить, что направленная их коррекция будет эффективна в плане лечения эндометриоза и связанного с ним бесплодия [55, 59, 373].

В литературе сообщалось об опыте применения иммуномодулятора направленного действия циклоферона для повышения эффективности терапии эндометриоза. Циклоферон относится к группе низкомолекулярных синтетических индукторов интерферона, обладает мягким пролонгированным иммунокорригирующим эффектом [55]. Циклоферон применялся после хирургического лечения эндометриоза в качестве монотерапии или в комплексе с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона. Эффективность иммуномодулирующей терапии была подтверждена результатами контрольных лапароскопий в сопоставлении с данными иммунологического обследования [54]. Результаты повторных лапароскопий через шесть месяцев после применения Циклоферона в качестве монотерапии показали, что в 50% случаев рецидива эндометриоза не было, в 50% распространенность эндометриоза значительно уменьшилась [54]. После лечения Циклофероном у всех пациенток отмечено возрастание цитотоксического индекса, увеличение продукции  $IFN\gamma$ , повышение уровня ЕК. Авторы расценили полученные данные как свидетельство положительного результата лечения Циклофероном пациенток с эндометриозом [10]. Женщинам с доказанным снижением синтеза  $IFN$  рекомендуется проводить курс интерферонзаместительной терапии

с использованием либо Реаферона (рекомбинантный IFN $\alpha$ 2), либо Виферона в свечах, содержащих 500 тыс. и 1 млн МЕ человеческого рекомбинантного IFN- $\alpha$ -2 $\beta$  соответственно [56].

Исследования, посвященные возможности применения интерферонов для лечения эндометриоза, встречаются и в зарубежной литературе [486]. Так, имеются сведения об интраперитонеальном введении человеческого IFN $\alpha$ -2 $\beta$ -«Виферона» (3–12 млн МЕ) во время проведения лапароскопии у пациенток с перитонеальным эндометриозом (I–IV стадии), страдающих бесплодием. В результате лечения произошло уменьшение симптомов эндометриоза и стадии распространенности процесса. Авторы указывают, что уменьшение выраженности симптоматики было пропорционально изменению размеров гетеротопий и стадии эндометриоза [486]. Общий показатель наступления беременности составил 33,3% после терапии интерфероном (при всех стадиях заболевания).

Однако не все авторы отмечают положительное воздействие IFN $\alpha$  на очаги эндометриоза. В работе P. Asien et al. было показано, что у 42,3% женщин с эндометриозом при интраперитонеальном введении IFN  $\alpha$ -2 $\beta$  наблюдались рецидивы заболевания в течение 21 месяца, в то время как при терапии аналогами гонадотропинрилизинг гормонов рецидивы были отмечены только у 15,4% [486]. Таким образом, вопрос о целесообразности применения интерферонсодержащих препаратов при эндометриозе остается открытым.

Для повышения цитотоксического потенциала перитонеальных иммунокомпетентных клеток больным эндометриозом назначалась инъекционная форма рекомбинантного интерлейкина (IL)-2 человека (Ронколейкин). Как известно, IL-2 является главным фактором, регулирующим функции лимфокинактированных киллеров и активацию ЕК лимфоцитов, являющихся важнейшим компонентом противоопухолевого иммунитета [25]. Комбинированное лечение пациенток с эндометриозом с использованием Ронколейкина в послеоперационном периоде приводило к достоверному увеличению содержания ЕК и повышению их способности к продукции IFN $\alpha$ / $\beta$  и INF $\gamma$ . Согласно полученным данным, цитокиноterapia с использованием Ронколейкина наиболее целесообразна при тя-

желых степенях распространенности заболевания. Положительные изменения иммунологических показателей коррелировали с результатами контрольных лапароскопий. Кроме того, клинический эффект Ронколейкина характеризовался стойким уменьшением болевого синдрома или полным его устранением и значительным уменьшением количества повторных рецидивов [25, 24].

Положительный эффект интраперитонеального введения Ронколейкина больным генитальным эндометриозом проявлялся также купированием диспареунии и синдрома тазовой боли, повышением частоты наступления беременности [36].

Было исследовано влияние противовоспалительного иммуномодулятора направленного действия группы гидрофтолатов Галавита на содержание цитокинов в периферической крови, перитонеальной жидкости и характер иммунного ответа у женщин с эндометриозом [29]. С этой целью были выделены две группы больных эндометриозом I–II стадий: первая группа получала в послеоперационном периоде аГнРГ в сочетании с Галавитом, вторая – только аГнРГ. После окончания терапии в первой группе было отмечено снижение сывороточного содержания IFN $\gamma$  на 18%, TNF $\alpha$  – на 14%, IL-2 – на 22% и IL-6 – на 13%. Сходная тенденция наблюдалась во второй группе, но снижение уровня провоспалительных цитокинов было выражено в меньшей степени, кроме того, было отмечено увеличение содержания TNF $\alpha$  на 4% [29]. На основании приведенных данных сложно делать выводы об эффективности использования Галавита при эндометриозе, поскольку выраженность иммунных изменений в группе пациенток, получавших иммуномодулятор, не была достоверной. Необходимо дальнейшее изучение возможности использования Галавита в терапии пациенток с эндометриозом.

В литературе имеются данные об опыте применения ферментного протеолитического иммуномодулирующего препарата Лонгидаза в комбинированной терапии генитального эндометриоза [51]. После хирургического лечения эндометриоза одной группе больных были назначены аГнРГ, второй – на фоне аГнРГ была рекомендована терапия Лонгидазой. Во второй группе было отмечено более эффективное уменьшение выраженности болевого синдрома, распространен-

ности спаечного процесса. Анализ сывороточного содержания хемокинов IL-8, IP-10, MIG, MCP-1, RANTES показал, что применение Лонгидазы в составе комбинированной терапии сопровождается более эффективным по сравнению со стандартной схемой лечения уменьшением выраженности воспалительной реакции при эндометриозе. Кроме того, данный препарат обладал антиангиогенным действием и оказывал протективное влияние в отношении развития фиброзной ткани и спаечного процесса [51].

В настоящее время при лечении различных заболеваний достаточно широко используются натуральные компоненты, обнаруживаемые в пище или растениях. Эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) – это катехин, обнаруженный в зеленом чае, применяется в комплексной терапии онкологических заболеваний, поскольку обладает антиоксидантными, антиангиогенными и антипролиферативными свойствами. Такие же свойства имеет еще один полифенол – ресвератрол (натуральный полифенол, обнаруживаемый в кожуре винограда и в красном вине), обладающий антиканцерогенным и антиоксидантным действием [302, 501]. Данные об антимитотических свойствах EGCG и ресвератрола послужили основанием для его применения в терапии эндометриоза [345]. Было проведено исследование на мышах с экспериментальным эндометриозом, которым вводили ресвератрол и EGCG через 15 дней после индукции эндометриоза. Курс лечения составил 4 недели. Изучение эндометриоидных очагов после окончания курса лечения показало, что оба препарата значительно снижали число и объем очагов индуцированного эндометриоза, угнетали клеточную пролиферацию, уменьшали плотность сосудистого русла и усиливали апоптоз в гетеротопиях [345]. Авторы считают, что оба препарата являются перспективными в плане разработки новых подходов к лечению эндометриоза с использованием натуральных компонентов.

Похожие результаты были получены при использовании ресвератрола у крыс с экспериментальным эндометриозом. Поскольку ресвератрол может оказывать выраженный противовоспалительный эффект, ингибируя продукцию многих провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8, VEGF, MCP-1), активных радикалов кислорода и NF- $\kappa$ B, исследователи предположили, что препарат

может быть эффективен в лечении эндометриоза. Авторы наблюдали уменьшение размеров эндометриоидных очагов на фоне применения ресвератрола у крыс с экспериментальным эндометриозом [397]. В данном исследовании ресвератрол достоверно снижал изначально повышенный сывороточный и перитонеальных уровень VEGF. Проведение иммуногистохимического анализа эндометриоидных гетеротопий показал уменьшение чрезмерной экспрессии VEGF, однако не было получено данных о существенном влиянии ресвератрола на уровень MCP-1 в сыворотке крови [397].

В литературе также приводятся данные о возможности использования для лечения эндометриоза еще одного натурального растительного компонента –  $\beta$ -кариофиллена. Известно, что он является главным летучим компонентом, обнаруживаемым в эссенции масла *Cannabis sativa*, а также в различных специях и растительных пищевых продуктах, таких как орегано и черный перец. Определено, что  $\beta$ -кариофиллен обладает противовоспалительными свойствами [231]. На экспериментальной модели эндометриоза у крыс было показано, что  $\beta$ -кариофиллен вызывает уменьшение размеров очагов, влияет на дегрануляцию тучных клеток, проявляет антиангиогенную активность, не оказывая негативного влияния на их фертильность [111]. Таким образом, с одной стороны, можно говорить об обнадеживающих результатах исследований, посвященных возможности применения натуральных растительных компонентов в лечении эндометриоза. Но с другой – к настоящему времени проведены в основном только экспериментальные исследования. Подтверждение эффективности применения этих препаратов у человека пока еще не получено. Поэтому в настоящий момент рано говорить о возможности использования этих препаратов в терапии эндометриоза.

В ряде других работ были приведены результаты изучения применения липоксинов в лечении эндометриоза. Липоксины (LX) – это эндогенные эйкозаноиды с противовоспалительной активностью и разрешающими свойствами в отношении воспаления [415]. На модели экспериментально индуцированного эндометриоза у мышей было показано, что воздействие LX уменьшает рост эндометриоидных гетеротопий, снижает провоспалительные и проангиогенные медиато-

ры в эндометриoidных имплантах и клетках перитонеальной жидкости. Применение LX снижало экспрессию MMP и подавляло экспрессию CYP19A1 (ароматазы P450) в эндометриoidных гетеротопиях [317].

Была предпринята попытка регулирования активности VEGF при эндометриозе с использованием АВТ-898 – октапептида, который мимикрирует с гептапептидной последовательностью TRS-1 внутри белка тромбоспондина-1 (TSP-1), ответственного за его антиангиогенную активность [70]. TSP-1 – большой гомо-тримерный белок, опосредующий свои антиангиогенные свойства через CD36-путь, ингибируя VEGF рецептор 2-го типа, что приводит к отсутствию способности эндотелиальных клеток взаимодействовать с VEGF [441]. В экспериментах на мышах было показано, что АВТ-898 приводит к снижению уровня провоспалительного цитокина G-CSF (гранулоцитарного колонийстимулирующего фактора), уменьшает неоваскуляризацию гетеротопий, не оказывая негативного влияния на фертильность [475]. Однако, как и в случае с растительными компонентами, исследование действия данного вещества было проведено только на экспериментальной модели и пока не получило подтверждения у человека.

Достаточно давно было начато изучение возможности применения Пентоксифиллина, обладающего иммуномодулирующими свойствами, для лечения эндометриоза и связанного с ним бесплодия. W. B. Nothnic et al. (1994) на модели эндометриоза у мышей показали, что у 88% животных, получавших Пентоксифиллин, наблюдалась регрессия очагов эндометриоза [349]. В то же время появились первые сообщения о применении препарата Пентоксифиллин для восстановления репродуктивной функции у женщин с эндометриозом [369]. Сообщалось, что при использовании Пентоксифиллина у пациенток с «малыми» формами эндометриозом беременность наступала с большей частотой, чем в группе плацебо, – в 31,0 и в 18,5% случаев соответственно. Однако полученные результаты не были статистически достоверными [369]. Похожие данные были получены в исследовании M. Creus et al. (2008), где было показано выраженное позитивное действие Пентоксифиллина при лечении бесплодия у женщин с эндометриозом. В исследование было вовлечено 98 пациенток с эндометриозом,

которые после лапароскопии получали либо Пентоксифиллин *per os* (800 мг/сут), либо плацебо. Через шесть месяцев наступление беременности было отмечено у 28% женщин, получавших Пентоксифиллин, и у 14% пациенток, принимавших плацебо [148]. Однако не все проведенные исследования подтвердили эффективность терапии Пентоксифиллином в отношении лечения эндометриоза. Так, по данным S. Alborzi et al. (2007), терапия Пентоксифиллином не оказывала положительного эффекта на репродуктивную функцию женщин с бесплодием при эндометриозе различных стадий [367].

Изучение механизмов иммуномодулирующего действия Пентоксифиллина при эндометриозе показало его антиангиогенные свойства при развитии эндометриоза у крыс [176]. Было также установлено, что Пентоксифиллин препятствует фагоцитозу и образованию токсичных видов кислорода и протеолитических ферментов макрофагами и гранулоцитами *in vitro* и *in vivo*. Более того, Пентоксифиллин ингибирует продукцию TNF $\alpha$  макрофагами и оказывает противовоспалительное действие TNF $\alpha$  и IL-1 на гранулоциты *in vitro* [176].

В настоящее время Пентоксифиллин (трентал) включен в стандарт оказания высокотехнологичной медицинской помощи женщинам с распространенными формами генитального эндометриоза как препарат, улучшающий микроциркуляцию и реологические свойства крови в раннем послеоперационном периоде после проведения органосохраняющих операций (утвержден приказом МЗ и СР РФ № 257 от 07.04.2006). Но единое мнение о влиянии Пентоксифиллина на восстановление репродуктивной функции женщин с эндометриозом пока отсутствует. В недавнем обзоре Cochrane было отмечено, что существует ограниченное число доказательств, свидетельствующих об эффективности Пентоксифиллина в отношении повышения фертильности у женщин с генитальным эндометриозом [194].

Поэтому необходимо дальнейшее изучение применения Пентоксифиллина в лечении пациенток с бесплодием и эндометриозом. Более глубокое понимание механизмов иммуномодулирующего действия позволит разработать критерии назначения данного препарата, что может существенно повысить эффективность терапии при эндометриозе. Учитывая многочисленные литературные данные об

иммунных нарушениях при эндометриозе, особенно выраженных со стороны врожденного иммунитета [344], можно предположить, что направленная коррекция функции фагоцитов существенно повысит эффективность лечения женщин с эндометриозом и связанным с ним бесплодием. В последние годы в качестве лекарственных препаратов, обладающих иммуномодулирующим действием в отношении клеток фагоцитарного ряда, используются синтетические аналоги пептидогликанов, являющихся основным компонентом бактериальной стенки. Показано, что эти молекулы обладают выраженным стимулирующим и модулирующим действием в отношении продукции фагоцитами провоспалительных цитокинов [488]. К числу препаратов микробного происхождения относится ГМДП, который является активным действующим веществом препарата Ликопид. Он представляет собой минимальный активный фрагмент пептидогликана клеточной стенки грамположительных бактерий. Установлено, что ГМДП активирует клетки врожденного иммунитета, действуя через NOD2-рецепторы [435]. Возможно, что другие рецепторы класса PRR также вовлекаются в воздействие ГМДП на клетки фагоцитарного ряда, однако экспериментальных доказательств этого предположения пока еще не получено. Нет данных о влиянии ГМДП на репродуктивную функцию пациенток с эндометриозом.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что лечение эндометриоза должно быть комплексным. Хирургическому лечению принадлежит ведущая роль. Гистологическая верификация эндометриоидных очагов является обязательной, а объем оперативного вмешательства, выбор гормональных и иммуномодулирующих препаратов и длительности лечения должны осуществляться индивидуально для каждой больной с учетом возраста, стадии распространенности заболевания, сопутствующей соматической патологии, состояния антипролиферативных механизмов иммунной системы.

Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о перспективности применения препаратов с иммуномодулирующим действием для патогенетически обоснованной терапии генитального эндометриоза, что, несомненно, позволит повысить ее эффективность. Иммунокорректирующая терапия будет наибо-



лее результативной при индивидуальном подборе препаратов, соответствующих состоянию иммунной системы конкретной пациентки с эндометриозом.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Организация работы и объем исследований

Обследование проводилось на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор А. И. Малышкина). Отбор и обследование женщин проводились методом сплошного и выборочного анализа в условиях клинико-диагностической поликлиники (зав. поликлиникой – доктор медицинских наук Е. Л. Бойко) и на базе эндоскопического отделения гинекологической клиники (зав. отделением – кандидат медицинских наук В. Н. Романов). Лабораторные исследования выполнялись в лабораториях клинической иммунологии (зав. лабораторией – доктор медицинских наук, профессор Н. Ю. Сотникова), патоморфологии и электронной микроскопии (зав. лабораторией – доктор медицинских наук, профессор Л. П. Перетятко).

Всего было обследовано 453 женщины. В ходе исследования были выделены следующие клинические группы:

- контрольная группа – 103 здоровые фертильные женщины с реализованной репродуктивной функцией и отсутствием генитального эндометриоза;
- основная группа – 264 женщины с I–II стадиями эндометриоза и бесплодием (по классификации Американского общества фертильности (R-AFS) (1985, 1986); код по МКБ – N83.0 Эндометриоз тазовой брюшины), или с минимальным и легким эндометриозом (по классификации Американского общества по репродуктивной медицине (1995), пересмотренной в 1996 г.), или с «малыми» формами эндометриоза по результатам диагностической лапароскопии К. Semm (1984);
- группа сравнения – 86 женщин с III–IV стадиями эндометриоза и бесплодием (по классификации Американского общества фертильности (1985); код по

МКБ – N80.1 Эндометриоз яичников, N80.2 Эндометриоз маточных труб, N80.3 Эндометриоз тазовой брюшины, N80.4 Эндометриоз ректовагинальной перегородки и влагалища), или с умеренным и тяжелым эндометриозом (по классификации Американского общества по репродуктивной медицине (1995), пересмотренной в 1996 г.), или с «распространенными» формами эндометриоза по результатам диагностической лапароскопии К. Semm (1984).

Женщины контрольной группы поступали в отделение эндоскопической хирургии с целью добровольной хирургической стерилизации по социальным показаниям согласно федеральному закону № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 года. Перед проведением оперативного вмешательства пациентки обследовались в женских консультациях г. Иваново и Ивановской области, в консультативно-диагностической поликлинике и Центре планирования семьи и репродукции ИвНИИ МиД им. В. Н. Городкова.

На амбулаторном этапе пациенткам с бесплодием и эндометриозом в соответствии с приказом Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 572 было проведено обследование, в ходе которого были исключены из основной группы женщины с сочетанием наружного и внутреннего эндометриоза на основании данных влагалищного ультразвукового исследования (УЗИ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) с определением толщины «переходной зоны» миометрия (JZ) [18, 73], тяжелой экстрагенитальной патологией, выраженными аллергическими реакциями на момент обращения.

В исследование не вошли женщины с другими возможными причинами бесплодия: женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции, бесплодие цервикального, трубного и маточного происхождения, женское бесплодие, связанное с мужскими факторами.

Мониторинг овуляторного менструального цикла проводился на основе измерения базальной температуры в течение не менее трех месяцев или по результатам мочевых тестов на овуляцию, УЗИ и гистологического исследования биоптата эндометрия. Иммунологическое бесплодие («шеечный» фактор)

исключалось при получении положительных проб Миллера, посткоитального теста и определения наличия антиспермальных антител. Для исключения лейомиомы матки, полипов, гиперплазии эндометрия, синехий, аномалий развития матки, проводилось исследование матки с помощью гистероскопии. Состояние маточных труб у женщин с эндометриозом оценивалось по данным хромогидротубации при проведении лечебно-диагностической лапароскопии. Анализ качества спермограммы для исключения «мужского» фактора бесплодия осуществлялся на автоматическом спермоанализаторе SQA-W на приеме у уролога-андролога.

Всем женщинам с бесплодием во время лечебно-диагностической лапароскопии был диагностирован наружный генитальный эндометриоз, верифицированный при проведении гистологического исследования удаленных очагов или биоптатов пораженной брюшины, капсул кист.

В зависимости от технологии ведения раннего послеоперационного периода 264 женщины основной группы методом случайной выборки были разделены на три подгруппы:

- I подгруппа – 150 женщин с традиционным ведением раннего послеоперационного периода, получавших обезболивающую и антибактериальную терапию;
- II подгруппа – 75 пациенток в первые 5 дней после лапароскопии в дополнение к традиционной терапии получали Пентоксифиллин (регистрационный № 015 494/01) внутривенно капельно по 100 мг/сут;
- III подгруппа – 39 женщин в раннем послеоперационном периоде в дополнение к традиционной терапии получали иммуномодулирующий препарат ГМДП (Ликопид) (регистрационный № 015 494/01). ГМДП применялся per os по 10 мг/сут в течение первых десяти дней послеоперационного периода.

На каждую женщину заполнялась специально разработанная «Карта клиничко-лабораторных исследований», в которую вносились данные анамнеза: включающие возраст, характер становления менструальной и репродуктивной

функций, факт использования различных методов контрацепции, перенесенные экстрагенитальные заболевания, оперативные вмешательства на органах брюшной полости и операции на органах малого таза, сведения о тактике ведения больных и исходах заболевания, инфекций, передающихся половым путем (ИППП), результаты иммунологических и морфологических исследований.

У всех пациенток было получено информированное согласие на участие в исследовании, согласие на забор периферической крови и на прием препаратов. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ИвНИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова Минздрава России.

Материалом для исследования служили: гепаринизированная периферическая венозная кровь из локтевой вены, которую брали в утренние часы натощак, и перитонеальная жидкость.

Пациентки, получавшие традиционную или медикаментозную терапию в послеоперационном периоде, обследовались двукратно. Первый раз забор венозной крови у женщин с подозрением на эндометриоз I–II стадий как причину бесплодия осуществлялся в амбулаторных условиях перед госпитализацией в эндоскопическое отделение гинекологической клиники ФГБУ ИвНИИ МиД им. В. Н. Городкова Минздрава России. Повторный забор венозной крови проводился через два месяца после лечения для оценки эффективности проведенной терапии.

Эвакуация перитонеальной жидкости осуществлялась единожды сразу после нанесения операционной травмы во время проведения лечебно-диагностической лапароскопии: после введения в брюшную полость эндовидеоскопа производился осмотр внутренних органов (брюшина, маточные трубы, матка и связочный аппарат матки, область дугласова пространства). При визуализации эндометриоидных гетеротопий оценивалась степень тяжести наружного генитального эндометриоза (распространенность эктопических очагов, глубина инвазии, цвет и характер очагов, наличие рубцовых и воспалительных изменений вокруг очагов). Затем в брюшную полость вводились

малые троакары. Через один из них до начала каких-либо хирургических манипуляций вводилась хирургическая аспирационная трубка и устанавливалась в области дугласова кармана. На конце трубки был закреплен стерильный одноразовый шприц, в который забиралась перитонеальная жидкость из дугласова пространства и карманов брюшины. Далее, в асептических условиях перитонеальная жидкость из стерильного шприца помещалась в стерильную вакуумную пробирку.

В схему обследования входили общеклинические (согласно отраслевым стандартам объемов исследования в гинекологии), эндоскопические (лечебно-диагностическая лапароскопия, гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием полости матки), электрофизиологические (ЭКГ), УЗИ, МРТ, иммунологические и патоморфологические исследования.

## **2.2. Методы исследования**

### **Клинические методы**

Клинические методы включали стандартный отраслевой объем исследования в гинекологии: сбор анамнеза, общий и гинекологический осмотр, лабораторные исследования, необходимые для выполнения оперативного вмешательства (общий анализ крови и определение резус-фактора, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, определение группы крови по Вассерману, серологической реакции на выявление ВИЧ-инфекции, мазки на степень чистоты флоры). Перед оперативным вмешательством все женщины получили консультацию терапевта, по показаниям – невролога, окулиста, эндокринолога.

В схему обследования пациенток входили также ЭКГ и УЗИ. УЗИ выполнялось на аппарате Aloka-1400 и Aloka-1700 (Япония), работающем в режиме се-

рой шкалы и реального масштаба времени с помощью конвексного абдоминального и вагинального датчиков с частотой 3,5 и 5 МГц.).

Всем женщинам была выполнена лечебно-диагностическая лапароскопия с использованием оборудования фирмы Karl Stors (Германия): биполярная коагуляция и/или иссечение очагов наружного генитального эндометриоза, цистэктомия эндометриоидных кист, рассечение спаек. В процессе операции с целью исключения внутриматочной патологии у ряда пациенток производилась жидкостная гистероскопия с помощью жесткого гистероскопа с микрогистероскопической насадкой и наружным диаметром 88 мм (Karl Stors, Германия) и биопсия эндометрия.

### **Иммунологические методы**

– *Выделение иммунокомпетентных клеток из периферической крови и перитонеальной жидкости.* Выделение популяций мононуклеарных клеток (МНК) и нейтрофилов из периферической крови осуществляли стандартным методом скоростного центрифугирования в двойном градиенте плотности фиколла-верографина (Uppsala, Sweden) ( $d = 1,078$  и  $d = 1,114$ ) [118]. Фракцию МНК перитонеальной жидкости получали при центрифугировании в градиенте плотности фиколл-верографина ( $d = 1,078$ ) [118]. Полученные клеточные фракции в дальнейшем использовали для фенотипирования методом проточной цитометрии для выделения РНК или культивировали с иммуномодуляторами для изучения их влияния *in vitro*.

– *Проточная цитометрия.* Мембранную экспрессию рецепторов и внутриклеточный синтез цитокинов иммунокомпетентными клетками крови и перитонеальной жидкости определяли с помощью моноклональных антител (мАТ) методом двухцветной проточной цитофлюориметрии на приборе FACScanto II (Becton Dickinson, USA). В качестве флюорохромной метки использовали флюоресцеин изотиоционат (FITC) и фикоэритрин (PE). Список мАТ, использованных в работе, приведен в таблице 1.

Таблица 1 – Панель моноклональных антител, использованных в исследовании

№ п/п	мАТ	Фирма-производитель	Флюорохромная метка
1.	CD4	ООО «Сорбент», Москва	FITC, PE
2.	CD20	ООО «Сорбент», Москва	FITC, PE
3.	CD5	ООО «Сорбент», Москва	FITC
4.	TCR $\gamma/\delta 1$	Becton Dickinson, USA	PE
5.	HLA-DR	ООО «Сорбент», Москва	PE
6.	TLR2 (CD282)	eBioscience, USA	FITC
7.	CD120a	Beckman Coulter, USA	PE
8.	CD36	Beckman Coulter, USA	FITC
9.	CD204	R&D Systems, USA	FITC
10.	CD86	Beckman Coulter, USA	PE
11.	CD11b	Beckman Coulter, USA	FITC
12.	CD45	ООО «Сорбент», Москва	FITC
13.	CD14	ООО «Сорбент», Москва	PE
14.	Анти-IL-4	eBioscience, USA	PE
15.	Анти-IL-5	R&D Systems, USA	FITC
16.	Анти-IL-6	eBioscience, USA	PE
17.	Анти-IL-1 $\beta$	eBioscience, USA	FITC
18.	Анти-TNF $\alpha$	eBioscience, USA	PE
19.	Мышиные IgG1	Becton Dickinson, USA	FIFC
20.	Мышиные IgG2a	Becton Dickinson, USA	PE

Примечание. FITC – флюоресцеинизотиоцианат; PE – фикоэритрин.

Процедуру окрашивания и фиксации клеток проводили стандартным способом в соответствии с указаниями фирмы-разработчика. При оценке внутриклеточной продукции цитокинов периферическими и перитонеальными лимфоци-



тами и фагоцитами предварительно проводили процедуру фиксации и пермеабиллизации клеточной мембраны с использованием коммерческого набора Intra Prep™ (Beckman Coulter, USA). Оценку результатов проводили в программе Diva (Becton Dickinson, USA). Для анализа неспецифического свечения использовали изотипический контроль (мышинные IgG1, конъюгированные с FITC и мышинные IgG2a, конъюгированные с PE). Данные, полученные при фенотипировании клеток крови и перитонеальной жидкости, анализировали в лимфоцитарном, моноцитарном/макрофагальном и нейтрофильном гейтах, которые устанавливали на точечных диаграммах распределения событий в координатах FSC/SSC. Чистоту популяций оценивали при окрашивании клеток CD45 и CD14 mAT. В лимфоцитарном гейте содержание CD45+CD14- клеток составляло не менее 99%, в моноцитарном/макрофагальном гейте уровень CD45+CD14+ клеток составлял 93–95%, в нейтрофильном гейте содержание CD45+CD14- клеток составляло не менее 95%.

– *Полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени.* Для количественного определения экспрессии мРНК IL-4, IL-5, IL-6, NOD2 и RAGE лимфоцитами и моноцитами/макрофагами периферической крови и перитонеальной жидкости использовали метод обратнo-транскрипционной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени. Предварительно проводили разделение популяций МНК крови и перитонеальной жидкости на фракции CD14+ моноцитов/макрофагов и CD14- лимфоцитов методом магнитной сепарации с использованием магнитных частиц, конъюгированных с анти-CD14 антителами (Dynabeads® CD14, Invitrogen by Life Technologies AS, Oslo, Norway). Процедуру выделения популяций проводили в соответствии с инструкцией фирмы-разработчика. Чистота выделения лимфоцитов и моноцитов/макрофагов составляла не менее 95–98%.

Для получения тотальной РНК чистые фракции CD14+ и CD14-клеток лизировали в растворе, содержащем гуанидин тиоцианат, цитрат натрия, саркозил и 2-меркаптоэтанол. Выделение РНК проводили стандартным гуанидин-тиоцианат-фенол-хлороформ методом. Полученную РНК переводили в комплемен-

тарную кДНК, используя набор ферментов производства ООО «Фрактал Био» (Санкт-Петербург, Россия).

В работе определяли экспрессию мРНК IL-4, IL-5, IL-6, NOD2, RAGE и  $\beta$ 2-микроглобулина, который использовали в качестве гена домашнего хозяйства. Для проведения количественной ПЦР в реальном времени использовались коммерческие наборы из ферментов, праймеров и зондов производства ООО «Синтол» (Москва, Россия). Для определения количества нуклеотидов в каждом конкретном образце использовали данные экспрессии мРНК соответствующих генов в сериях десятикратных разведений последовательностей клонированных соответствующих генов, которые служили в качестве стандартов. Реакцию амплификации проводили в соответствии с предложенными протоколами ООО «Синтол» на амплификаторе с оптической насадкой iCycler iQ (BIO-RAD Laboratories, California, USA). В каждом образце определяли количество копий нуклеотидов  $\beta$ 2-микроглобулина и специфических генов с помощью стандартных кривых, построенных при использовании программного обеспечения амплификатора «iCycler iQ». Затем количество копий-пар нуклеотидов специфического гена делили на количество копий-пар  $\beta$ 2-микроглобулина для получения нормализованного значения экспрессии гена. Результаты представлены как нормализованное значение специфического гена  $\times 10^3$ /мкл для всех изученных генов.

Кроме того, осуществляли полуколичественное определение уровня экспрессии мРНК IL-6. При этом экспрессию мРНК IL-6 в группах женщин с бесплодием при наружном генитальном эндометриозе нормализовали относительно соответствующего показателя в контрольной группе. Для этого рассчитывался коэффициент RQ (related quantity) по стандартной формуле [160]:

$$RQ = 2^{(-\Delta\Delta Ct)}, \text{ где } \Delta\Delta Ct = \Delta Ct \text{ эндометриоз} - \Delta Ct \text{ контроль.}$$

$\Delta Ct$  рассчитывалась как разница значений циклов амплификации гена IL-4 и  $\beta$ 2-микроглобулина. Таким образом, результаты представлены как n-кратные

различия между показателем экспрессии мРНК IL-4 у здоровых женщин и у пациенток с эндометриозом и бесплодием.

– *Иммуноферментные исследования.* В сыворотке крови и в перитонеальной жидкости определяли концентрацию IL-4, IL-6, RAGE, sCD30, sTNFR2, а также оценивали сывороточное содержание ФСГ, ЛГ, эстрадиола, ингибина В и АМГ методом иммуноферментного анализа на микропланшетном ридере Multiscan EX (Labsystems, Finland) с использованием коммерческих тест-систем. Список использованных в работе тест-систем приведен в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика тест-систем для определения цитокинов и факторов роста, использованных при проведении исследования

№ п/п	Цитокин	Фирма-производитель	Предел чувствительности тест-системы
1.	IL-4	Bender MedSystems, Austria	1,3 пг/мл
2.	IL-6	Bender MedSystems, Austria	0,92 пг/мл
3	RAGE	R&D Systems, USA	1,23 пг/мл
4.	sCD30,	eBioscience, USA	0,3 нг/мл
5.	sTNFR2	eBioscience, USA	0,1 пкг/мл
6	ФСГ	Monobind Inc, USA	0,8 mME/мл
7	ЛГ	Monobind Inc, USA	0,8 mME/мл
8	Эстрадиол	Diagnostics Biochem Canada Inc., Canada	10 пг/мл
9	Ингибин В	Diagnostic System Laboratories, USA	7 пг/мл
10	АМГ	Beckman Coulter, USA	0 нг/мл

Кроме того, в сыворотке крови определяли наличие антител (IgM, IgA, IgG) к возбудителям бактериально-вирусной инфекции (вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна – Барр, хламидии трахоматис, уреоплазме уреалитикум, микоплазме хоминис, токсоплазме гондии) методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства «Вектор-Бест»

(Новосибирск, Россия). Постановка реакций и анализ результатов проводились в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя.

– *Изучение in vitro* влияния препарата Пентоксифиллин («Ниж-ФармСтандарт», Россия) на синтез и внутриклеточную продукцию цитокинов периферическими и перитонеальными лимфоцитами проводили с помощью инкубирования 0,5 мл взвеси МНК периферической крови и перитонеальной жидкости в культуральной среде RPMI 1640 в концентрации  $2 \times 10^6$  кл/мл с равным объемом Пентоксифиллина в концентрации 80 мкг/мл в течение 24 часов при температуре 37°C и 5%-ным CO<sub>2</sub>. Концентрацию препарата в культуральной среде рассчитывали с учетом физиологической концентрации Пентоксифиллина в сыворотке крови, получаемой при его введении. После окончания культивирования лимфоциты отмывали в среде RPMI 1640 в течение 10 минут и затем окрашивали с помощью МАТ для определения уровня внутриклеточной продукции IL-4, IL-5 и IL-6 в общей популяции лимфоцитов и в популяции Т-хелперов методом проточной цитометрии. Показатели лимфоцитов, инкубированных в тех же условиях в среде RPMI 1640, использовали в качестве контроля. Кроме того, проводили негативную селекцию лимфоцитов путем удаления из фракций МНК моноцитов/макрофагов с помощью сепарации с использованием магнитных частиц, конъюгированных с анти-CD14 антителами (Dynabeads® CD14, Invitrogen by Life Technologies AS, Oslo, Norway). Затем лимфоциты фиксировали, получали из них РНК, переводили ее в кДНК и методом ОТ-ПЦР определяли полуколичественный уровень экспрессии IL-4 и IL-5 (описание метода дано выше). Нормализация экспрессии мРНК IL-4 и IL-5 проводилась относительно соответствующих показателей контроля (лимфоцитов, инкубированных только в среде RPMI 1640).

– *Изучение in vitro* влияния препарата ГМДП на внутриклеточную продукцию цитокинов периферическими лимфоцитами. В эксперименте *in vitro* мы также определяли влияние чистого препарата ГМДП на мембранную экспрессию TLR2 и CD120a рецепторов и внутриклеточную экспрессию IL-1β и TNFα моноцитами периферической крови и перитонеальными макрофагами у женщин с

бесплодием и эндометриозом. Для этого 0,5 мл взвеси МНК периферической крови в культуральной среде RPMI 1640 в концентрации  $2 \times 10^6$  кл/мл инкубировали с равным объемом препарата ГМДП в концентрациях 2, 10 и 20 мкг/мл. Таким образом, конечная концентрация препарата в культуральной среде составляла 1; 5 и 10 мкг/мл. Клетки культивировали в течение 24 часов при температуре 37°C и 5%-ным CO<sub>2</sub>. После окончания культивирования МНК отмывали в среде RPMI 1640 в течение 10 минут, затем окрашивали с помощью мАТ и определяли уровень TLR2+, CD36+, CD204+, CD11b+, CD120a+, IL-1β+ и TNFα+ клеток в моноцитарном/макрофагальном гейте методом проточной цитометрии. При определении внутриклеточной экспрессии цитокинов предварительно проводили процедуру фиксации и пермеабелизации клеточной мембраны с использованием коммерческого набора «Intra Prep»<sup>TM</sup> (Beckman Coulter, USA). Показатели клеток, инкубировавшихся в тех же условиях только в среде RPMI 1640, использовали в качестве контроля.

### **Морфологические методы**

Выполнялось обзорное гистологическое исследование. Оперативно удаленный материал фиксировался в 10%-ном нейтральном формалине в течение 72 часов. После стандартной парафиновой проводки готовились срезы толщиной 4–5 мкм, которые затем окрашивались гематоксилином Эрлиха с докраской эозином и заключались в бальзам. В обзорных препаратах изучалась межуточная ткань, сосудистое русло и мышечный компонент. В работе использовался микроскоп «Биолам» с бинокулярной насадкой АУ-12.

### **Статистическая обработка данных**

Статистическая обработка результатов исследования проводилась по общепринятым методам вариационной статистики после проверки рядов данных на нормальность распределения. С помощью подсчета среднего арифметического

и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ) выполнялось количественное описание величин с нормальным распределением. Если распределение отличалось от нормального, значения величин представлялись в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей – Me (Q25%–Q75%). Для выборок с нормальным распределением статистическая значимость различий между показателями оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента. Для независимых выборок оценка проводилась по критериям Манна – Уитни и Колмогорова – Смирнова.

Оценку достоверности различий качественных признаков проводили по  $\chi^2$ . Уровень  $p < 0,05$  расценивался как статистически значимый. Расчет относительного риска различных факторов проводился с помощью системы «OpenEpi» с определением 95%-го доверительного интервала (расчет значений относительного риска – ОР, доверительного интервала – ДИ при уровне значимости 95%). Для оценки диагностической значимости исследуемых показателей применялся ROC-анализ. Количественная интерпретация данных ROC-анализа оценивалась по показателю AUC (area under ROC-curve) – площадью, ограниченной ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций, а также по уровню чувствительности и специфичности. Статистический анализ осуществлялся в пакете прикладных лицензионных программ Statistica 6.0, Microsoft Office 2007, GenStat, MedCalc и OpenEpi.

### Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК

В условиях клинико-диагностической поликлиники и на базе эндоскопического отделения гинекологической клиники федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации было обследовано 453 женщины.

Сравнение параметров клинической характеристики проводилось между пациентками 3 групп:

- контрольная группа – 103 здоровые фертильные женщины репродуктивного возраста, поступившие на плановую хирургическую стерилизацию по социальным показаниям согласно федеральному закону № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 года;

- основная группа – 264 женщины с I–II стадиями эндометриоза и бесплодием (по классификации Американского общества фертильности (R-AFS) (1985, 1986); код по МКБ – N83.0 Эндометриоз тазовой брюшины), или с минимальным и легким эндометриозом (по классификации Американского общества по репродуктивной медицине (1995), пересмотренной в 1996 г.), или с «малыми» формами эндометриоза по результатам диагностической лапароскопии К. Semm (1984);

- группа сравнения – 86 женщин с III–IV стадиями эндометриоза и бесплодием (по классификации Американского общества фертильности (1985); код по МКБ – N80.1 Эндометриоз яичников, N80.2 Эндометриоз маточных труб, N80.3 Эндометриоз тазовой брюшины, N80.4 Эндометриоз ректовагинальной перегородки и влагалища), или с умеренным и тяжелым эндометриозом (по классификации Американского общества по репродуктивной медицине (1995), пересмотренной в 1996 г.), или с «распространенными» формами эндометриоза по результатам диагностической лапароскопии К. Semm (1984).

На амбулаторном этапе в соответствии с приказом Минздрава России № 572 от 12 ноября 2012 г. пациенткам с бесплодием и эндометриозом было проведено обследование, в ходе которого были исключены из основной группы женщины с сочетанием наружного и внутреннего эндометриоза на основании данных влагалищного УЗИ, МРТ, с тяжелой экстрагенитальной патологией, выраженными аллергическими реакциями на момент обращения.

В исследование не вошли женщины с другими возможными причинами бесплодия: женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции, бесплодие цервикального, трубного и маточного происхождения, женское бесплодие, связанное с мужскими факторами.

Мониторинг овуляторного менструального цикла проводился с помощью измерения базальной температуры в течение не менее трех месяцев или по результатам мочевых тестов на овуляцию, УЗИ и гистологического исследования биоптата эндометрия. Иммунологическое бесплодие («шеечный» фактор) исключалось после получения положительных проб Миллера, посткоитального теста и определения наличия антиспермальных антител. Исследование матки для исключения лейомиомы, полипов, гиперплазии эндометрия, синехий, аномалий развития матки проводилось с помощью гистероскопии. Состояние маточных труб у женщин с эндометриозом оценивалось по данным хромогидротубации при проведении лечебно-диагностической лапароскопии. Анализ качества спермограммы для исключения «мужского» фактора бесплодия осуществлялся на автоматическом спермоанализаторе SQA-W на приеме у уролога-андролога.

Всем женщинам с бесплодием во время лечебно-диагностической лапароскопии был диагностирован наружный генитальный эндометриоз, верифицированный при проведении гистологического исследования удаленных очагов или биоптатов пораженной брюшины, капсул кист.

На амбулаторном специализированном приеме по бесплодию проводился сбор анамнеза, включающий возраст женщины, характер становления менструальной и репродуктивной функций, факт использования различных методов контрацепции, перенесенные экстрагенитальные заболевания, оперативные вмешательства на брюшине, органах брюшной полости и малого таза, ИППП.



Средний возраст женщин основной группы составил 29 [27; 32] лет, группы сравнения – 29,5 [27; 32] года, контрольной группы – 33 [28; 36] года ( $p = 0,000$  в обоих случаях). Подавляющее большинство женщин всех исследуемых групп находились в активном репродуктивном возрасте, до 35 лет (контрольная группа – 69,8%, основная групп – 96,2%, группа сравнения – 93,0%), хотя в группе контроля достоверно чаще встречались женщины старшего репродуктивного возраста – от 36 до 45 лет по сравнению с пациентками с эндометриозом (29,1 против 3,8 и 7,0%,  $p = 0,000$  в обоих случаях) (табл. 3).

Таблица 3 – Возрастной состав обследованных женщин ( $n = 453$ )

Анализируемый показатель		Контрольная группа ( $n = 103$ )	Основная группа ( $n = 264$ )	Группа сравнения ( $n = 86$ )
Средний возраст, годы		33 [28; 36]	29 [27; 32] $p_1 = 0,000$	30 [27; 32] $p_1 = 0,000$
Число женщин, абс. (%)	до 30 лет	42 (40,7)	135 (51,1) $p_1 = 0,03$	44 (51,0)
	31–35 лет	30 (29,1)	119 (45,1) $p_1 = 0,01$	36 (42,0)
	36–45 лет	31 (30,1)	10 (3,8) $p_1 = 0,000$	6 (7,0) $p_1 = 0,000$

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%-Q75%);  $p_1$  – дано в сравнении с контрольной группой.

Средний возраст menarche не имел достоверных различий по группам и составил 13 [12; 14] лет. При этом несвоевременное начало менструаций, проявляющееся как ранним, так и поздним их становлением достоверно чаще встречалось у женщин с I–II и III–IV стадиями эндометриоза и бесплодием по сравнению с группой контроля и составило 6,4 и 7,0 против 0% ( $p = 0,03$  и  $p = 0,03$  соответственно). Достоверных различий между группами женщин с эндометриозом и бесплодием в зависимости от степени распространения не отмечено. Несвое-

временное становление менструаций (раннее или позднее menarche) повышало риск развития эндометриоза и бесплодия у женщин основной группы в 1,34 раза (95%; ДИ 1,17–1,53), в группе сравнения - в 1,97 раз (95%; ДИ 1,39–2,78) (табл. 4).

Таблица 4 – Становление и характер менструальной функции у обследуемых женщин (n = 453)

Анализируемый показатель	Контрольная группа (n = 103)	Основная группа (n = 264)	Группа сравнения (n = 86)
Средний возраст menarche, лет	13 [12; 14]	13 [12; 14]	13 [12; 14]
Несвоевременное становление менструаций, абс. (%)	0 (0)	17 (6,4) $p_1 = 0,03$	5 (7,0) $p_1 = 0,03$
Относительный риск ОР (95% ДИ)	–	1,34 (1,17–1,53)	1,97 (1,39–2,78)
Раннее menarche, абс. (%)	0 (0)	5 (1,9)	1 (1,2)
Позднее menarche, абс. (%)	0 (0)	12 (4,5)	4 (4,7)
Средняя продолжительность менструального цикла	28 [28; 30]	28 [28; 30]	28 [27; 30]
Средняя длительность менструации	5 [4; 5]	5 [4; 6] $p_1 = 0,02$	5 [4; 6] $p_1 = 0,001$

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%-Q75%);  $p_1$  – дано в сравнении с контрольной группой

Правильный ритм менструаций имели практически все пациентки исследуемых групп, средняя продолжительность менструального цикла составила 28 [28; 30] дней. Средняя продолжительность менструации в группах женщин с эндометриозом и бесплодием составила 5 [4; 6] дней, что достоверно выше по

сравнению с контрольной группой 5 [4; 5] дней ( $p = 0,02$  и  $p = 0,001$ ), различий между пациентками основной группы и группы сравнения не отмечено.

Средний возраст начала половой жизни в основной группе и в группе сравнения достоверно не отличался от аналогичного показателя контрольной группы и составил 18 [18; 19] лет ( $p > 0,05$  в обоих случаях) (табл. 5).

Таблица 5 – Характеристика репродуктивной функции обследованных женщин ( $n = 453$ )

Анализируемый показатель	Контрольная группа ( $n = 103$ )	Основная группа ( $n = 264$ )	Группа сравнения ( $n = 86$ )
Средний возраст начала половой жизни	18 [17; 19]	18 [18; 19]	18 [18; 19]
Бесплодие I, абс. (%)	0 (0)	152 (57,6) $p_1 = 0,000$	61 (70,9) $p_1 = 0,000$ $p_2 = 0,04$
Бесплодие II, абс. (%)	0 (0)	112 (42,3) $p_1 = 0,000$	25 (29,1) $p_1 = 0,000$ $p_2 = 0,04$
Длительность бесплодия, лет	0	3 [2; 5] $p_1 = 0,000$	3 [2; 5] $p_1 = 0,000$
До 5 лет, абс. (%)	0 (0)	220 (83,3)	68 (79,1)
6 лет и более, абс. (%)	0 (0)	44 (16,7)	18 (20,9)
Среднее количество беременностей на 1 женщину	2 [1; 4]	0 [0; 1] $p_1 = 0,000$	0 [0; 0] $p_1 = 0,000$ $p_2 = 0,02$
Среднее количество своевременных родов на одну женщину	2 [1; 2]	0 [0; 0] $p_1 = 0,000$	0 [0; 0] $p_1 = 0,000$

Окончание табл. 5

Анализируемый показатель	Контрольная группа (n = 103)	Основная группа (n = 264)	Группа сравнения (n = 86)
Своевременные роды, абс. (%)	103 (100)	52 (19,7) $p_1 = 0,000$	13 (15,1) $p_1 = 0,000$
Среднее количество абортов на 1 женщину	0 [0; 1]	0 [0; 0] $p_1 = 0,000$	0 [0; 0] $p_1 = 0,000$
Артифициальные аборты, абс. (%)	44 (43,7)	54 (20,4) $p_1 = 0,000$	12 (14,0) $p_1 = 0,000$
Самопроизвольные и/или замершие беременности, абс. (%)	16 (15,5)	44 (16,7)	7 (8,1)
Эктопическая беременность, абс. (%)	2 (1,9)	3 (1,1)	1 (1,2)

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%–Q75%);  $p_1$  – дано в сравнении с контрольной группой  $p_2$  – дано в сравнении с основной группой.

В контрольной группе репродуктивная функция была полностью реализована у всех женщин. Анамнестически у всех обследованных отсутствовал период бесплодия в супружеской паре, каждая из женщин имела одного и более живого здорового ребенка, причем двух и более здоровых детей имели 70,9% пациенток.

У 100% женщин с эндометриозом отмечалось бесплодие, длительность которого составила от 1 до 13 лет, в среднем – 3 [2; 5] года, что отличало их от женщин контрольной группы ( $p = 0,000$  во всех случаях) (см. табл. 5). При этом у пациенток с I–II стадиями эндометриоза первичное и вторичное бесплодие отмечалось в 57,6 и 42,3% случаев соответственно, что свидетельствовало о небольшом преобладании первичного бесплодия в данной группе. У 70,9% пациенток с III–IV стадиями эндометриоза доминировало первичное бесплодие, а

вторичное бесплодие выявлялось лишь у 29,1%, что статистически значимо отличается группу сравнения от основной клинической группы ( $p = 0,04$  в обоих случаях).

Репродуктивная функция пациенток с эндометриозом и бесплодием характеризовалась относительно невысокой частотой наступления беременностей. В среднем на каждую больную в основной группе приходилось 0 [0; 1] беременностей и в группе сравнения – 0 [0; 0], в то время как на каждую женщину контрольной группы – 2 [1; 4], что достоверно чаще, чем в основной группе и в группе сравнения ( $p = 0,000$  в обоих случаях).

В анамнезе роды в срок произошли у 19,7% пациенток с I–II стадиями эндометриоза и у 15,1% женщин с III–IV стадиями эндометриоза, что статистически значимо ниже в сравнении с контрольной группой – 100% ( $p = 0,000$  в обоих случаях). Среднее количество своевременных родов на одну женщину в основной группе и группе сравнения составило 0 [0; 0], что отличает их от женщин контрольной группы – 2 [1; 2] ( $p = 0,000$  к основной группе и группе сравнения). Причем у пациенток группы сравнения большая часть беременностей закончилась родами в возрасте до 25 лет.

Медицинскими абортами беременность прерывали 20,4% пациенток основной группы, 14,0% – группы сравнения, 42,7% – группы контроля ( $p = 0,000$  к обоим случаям). Среднее количество абортов на одну женщину в основной группе и группе сравнения составило 0 [0; 0], что отличает их от женщин контрольной группы – 0 [0; 1] ( $p = 0,000$  к основной группе и группе сравнения).

Статистически значимых различий по числу самопроизвольных и/или замерших беременностей в ранние сроки, эктопических беременностей в группах выявлено не было ( $p > 0,05$ ) (см. табл. 5).

В анамнезе женщины с эндометриозом крайне редко использовали различные методы контрацепции, что было связано с наличием бесплодия в данных группах. Женщины с ненарушенной репродуктивной функцией в 100% случаях использовали контрацепцию, барьерную контрацепцию применяли в 68,9%, внутриматочную – 27,2%, гормональные препараты – 6,8% (табл. 6).

Таблица 6 – Используемые методы контрацепции (n = 453)

Анализируемый показатель	Контрольная группа (n = 103)		Основная группа (n = 264)		Группа сравнения (n = 86)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВМК	28	27,2	2	1,0 $p_1 = 0,000$	0	0 $p_1 = 0,000$
КОК	7	6,8	16	6,0	1	1,2
Презерватив	71	68,9	15	5,7 $p_1 = 0,000$	10	11,6 $p_1 = 0,000$
Не использовали контрацепцию	0	0	236	89,4 $p_1 = 0,000$	75	87,2 $p_1 = 0,000$

Примечание:  $p_1$  – дано в сравнении с контрольной группой.

У женщин основной группы и группы сравнения, достоверно чаще, чем в группе контроля, среди перенесенных соматических заболеваний отмечалась нейроциркуляторная дистония по гипотоническому или гипертоническому типу (в контроле – у 7,8%; в основной группе – у 18,9%,  $p = 0,01$ ; в группе сравнения – у 19,8%,  $p = 0,03$ ). Аллергические реакции в анамнезе также чаще встречались у пациенток с эндометриозом (в контроле – у 4,9%, в основной группе – у 21,2%,  $p = 0,000$ ; в группе сравнения – у 16,3%,  $p = 0,01$ ), что повышает риск развития эндометриоза I–II стадий в 1,35 раза (95%; ДИ 1,2–1,5), а III–IV стадий – в 1,74 раза (95%; ДИ 1,26–2,39). Заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит и/или гастродуоденит, хронический холецистит, желчекаменная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки) выявлены у 13,2% пациенток с I–II стадиями эндометриоза и бесплодием, что достоверно чаще, чем в группе контроля – 4,9% ( $p = 0,03$ ), значимых различий между основной группой и группой сравнения не выявлено (11,6%,  $p > 0,05$ ). По частоте встречаемости другой экстрагенитальной патологии статистически значимых различий между клиническими группами не выявлено ( $p > 0,05$  во всех случаях) (табл. 7).

Таблица 7 – Перенесенные заболевания и оперативные вмешательства в анамнезе обследованных (n = 453)

Анализируемый показатель	Контрольная группа (n = 103)		Основная группа (n = 264)		Группа сравнения (n = 86)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Частые респираторные заболевания	10	9,7	44	16,7	13	15,1
Сердечно-сосудистые заболевания (НЦД по гипо- или гипертоническому типу)	8	7,8	50	18,9 p <sub>1</sub> = 0,01	17	19,8 p <sub>1</sub> = 0,03
Варикозная болезнь нижних конечностей	2	1,9	7	2,6	1	1,2
Заболевания мочевыделительной системы (хр. пиелонефрит, хр. цистит, МКБ)	7	6,8	24	9,1	10	11,6
Заболевания желудочно-кишечного тракта (хр. гастрит и/или гастродуоденит, хр. холецистит, ЖКБ, язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки)	5	4,9	35	13,2 p <sub>1</sub> = 0,03	10	11,6
Заболевания органов дыхания (хр. ларингит, хр. бронхит, пневмония, бронхиальная астма)	14	13,6	31	11,7	6	7,0
Заболевания щитовидной железы	6	5,8	11	4,2	5	5,8
Аллергические реакции	5	4,9	56	21,2 p <sub>1</sub> = 0,000	14	16,3 p <sub>1</sub> = 0,02
Относительный риск ОР (95% ДИ)	–		1,35 (1,2–1,5)		1,74 (1,26–2,39)	
Оперативные вмешательства	23	22,3	79	29,8	33	38,4 p <sub>1</sub> = 0,02
Аппендэктомия, грыжесечение	3	1,9	33	12,5 p <sub>1</sub> = 0,003	13	15,1 p <sub>1</sub> = 0,002
Относительный риск ОР (95% ДИ)	–		1,31 (1,16–1,48)		1,9 (1,43–2,58)	

Примечание: p<sub>1</sub> – дано в сравнении с контрольной группой.

Операции в анамнезе, основными показаниями к которым явились острый аппендицит и наличие брюшных грыж, достоверно чаще отмечались в основной группе и группе сравнения по сравнению с контрольной группой (у 12,5% ( $p = 0,003$ ) и у 15,1% ( $p = 0,002$ ) к 2,9%). Установлено, что оперативные вмешательства на органах брюшной полости увеличивают риск развития эндометриоза I–II стадий в 1,31 раза (95%; ДИ 1,16–1,48), III–IV стадий – в 1,9 раза (95%; ДИ 1,43–2,58).

Воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе имели место у 39,3% пациенток с I–II стадиями эндометриоза и бесплодием, что достоверно выше по сравнению с контрольной группой – 15,5% ( $p = 0,000$ ). Воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе повышают риск развития «малых» форм эндометриоза в 1,33 раза (95%; ДИ 1,19–1,49) (табл 8).

Частота наличия неинвазивных заболеваний шейки матки (15,1%), кист яичника (2,3%) у пациенток основной группы не отличалась от таковой у женщин контроля (20,4 и 2,0%, соответственно,  $p > 0,05$  в обоих случаях). У 14,0% женщин с III–IV стадиями эндометриоза в анамнезе имелись кисты яичников, все они были эндометриоидными, что достоверно отличает эту группу от контрольной и основной групп (2,0% ( $p = 0,004$ ) и 2,3% ( $p = 0,000$ ) соответственно). Наличие эндометриоидных кист яичников в анамнезе повышает риск рецидива распространенного эндометриоза в 2,02 раза (95%; ДИ 1,54–2,66) (табл. 8).

Таблица 8 – Гинекологическая патология в анамнезе обследуемых женщин (n = 453)

Анализируемый показатель	Контрольная группа (n = 103)		Основная группа (n = 264)		Группа сравнения (n = 86)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Воспалительные заболевания органов малого таза (эндометриты, сальпингиты, аднекситы)	16	15,5	104	39,3 $p_1 = 0,000$	24	27,9



Окончание табл. 8

Анализируемый показатель	Контрольная группа (n = 103)		Основная группа (n = 264)		Группа сравнения (n = 86)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Относительный риск ОР (95% ДИ)	–		1,33 (1,19-1,49)		–	
Неинвазивные заболевания шейки матки	21	20,4	40	15,1	23	26,7 p <sub>2</sub> = 0,02
Кисты яичников	2	2,0	6	2,3	12	14,0 p <sub>1</sub> = 0,003 p <sub>2</sub> = 0,000
Относительный риск ОР (95% ДИ)	–		–		2,03 (1,54-2,66)	
Полип-эндометрия	0	0	9	3,4	4	4,7
Гиперпролактинемия	0	0	29	10,9 p <sub>1</sub> = 0,001	3	3,5

Примечание: p<sub>1</sub> – дано в сравнении с контрольной группой; p<sub>2</sub> – дано в сравнении с основной группой.

Гиперпролактинемия в анамнезе при отсутствии микро- и макропролактинемы (по данным МРТ) достоверно чаще имела место у пациенток с I–II стадиями эндометриоза – у 10,9% по сравнению с контрольной группой – 0% (p = 0,001). Пациенткам получили соответствующее лечение, показатели пролактина были скорректированы.

В группе сравнения оперативные вмешательства на яичниках имели место в 14,0% случаев, что достоверно отличает пациенток этой группы от группы женщин с ненарушенной репродуктивной функцией и I–II стадиями эндометриоза, где такие операции выполнялись крайне редко (2,0 и 2,3%, p = 0,000 в обоих случаях). Перенесенные операции на яичниках в анамнезе повышают риск развития III–IV стадий эндометриоза в 2,02 раза (95%; ДИ 1,54–2,66) (табл. 9).

Таблица 9 – Гинекологические операции в анамнезе обследованных женщин  
n = 453

Анализируемый показатель	Контрольная группа (n = 103)		Основная группа (n = 264)		Группа сравнения (n = 86)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тубэктомия	2	1,9	3	1,1	1	1,2
Оперативные вмешательства на яичниках (цистэктомия, резекция яичника)	2	2,0	6	2,3	12	14,0 p <sub>1</sub> = 0,004 p <sub>2</sub> = 0,000
Относительный риск ОР (95%ДИ)	–		–		2,02 (1,54-2,66)	
Деструкция очагов эндометриоза (ДОЭ) в анамнезе	0	0	30	11,3 p <sub>1</sub> = 0,001	20	24,4 p <sub>1</sub> = 0,000 p <sub>2</sub> = 0,01
Относительный риск ОР (95%ДИ)	–		1,44 (1,34-1,54)		2,56 (2,12-3,09)	
Хирургические манипуляции на шейке матки	21	20,4	40	15,1	23	26,7 p <sub>2</sub> = 0,02

Примечание: p<sub>1</sub> – дано в сравнении с контрольной группой p<sub>2</sub> – дано в сравнении с основной группой.

В обеих группах женщин с эндометриозом и бесплодием в анамнезе имела место деструкция очагов эндометриоза, в ходе которой проводилась диатермокоагуляция очагов, иссечение гетеротопий с последующей санацией брюшной полости (у 11,3% женщин основной группы и у 24,4% пациенток группы сравнения), что достоверно отличает их от контрольной группы – 0% (p = 0,001 в обоих случаях), причем у женщин группы сравнения данные лечебно-диагностические операции встречались значительно чаще, чем в основной группе (p = 0,01). Повторное оперативное вмешательство было проведено в связи с тем, что у данных

пациенток отсутствовала документация о впервые проведенной лечебно-диагностической лапароскопии, в том числе и об объеме оперативного вмешательства, и отказ женщины от предложенного ЭКО без хирургического этапа лечения.

Перенесенные операции по поводу наружного генитального эндометриоза без проведения в дальнейшем адьювантной и противорецидивной терапии повышают риск развития рецидива данного заболевания у женщин с I–II стадиями эндометриоза и бесплодием в 1,44 раза (95%; ДИ 1,34–1,543) и в более тяжелых формах, а у пациенток с III–IV стадиями – в 2,56 раза (95%; ДИ 2,121–3,091).

Хирургические манипуляции на шейке матки выполнялись у 23 (26,7%) женщин с III–IV стадиями эндометриоза ( $p_2 = 0,02$ ), что достоверно чаще, чем в контрольной (20,4%) и основной группах (15,1%). Женщинам исследуемых групп в единичных случаях были выполнены тубэктомии ( $p > 0,05$ ).

Оценка инфекционного статуса пациенток (табл. 10) показала, что в анамнезе частота ИППП у женщин с эндометриозом независимо от стадии заболевания была достоверно выше, чем в контроле (28,3% – в основной группе, 32,6% – в группе сравнения, 9,7% – в контроле,  $p = 0,000$  в обоих случаях). При этом у пациенток основной группы и группы сравнения достоверно чаще, чем в контрольной группе, установлено вирусное инфицирование (14,0; 24,4 и 3,9% соответственно,  $p = 0,01$  и  $p = 0,000$ ). Только у пациенток с I–II стадиями эндометриоза нами было выявлено статистически значимое увеличение частоты встречаемости бактериального инфицирования по сравнению с контрольной группой (17,7 и 5,8%,  $p = 0,006$ ) и сочетание бактериально-вирусной инфекции (4,9 и 0%,  $p = 0,05$ ).

Женщины с III–IV стадиями эндометриоза в анамнезе достоверно чаще, чем пациентки с I–II стадиями, отмечали наличие вирусного инфицирования ( $p = 0,04$ ). Перенесенные ИППП повышают риск развития эндометриоза I–II стадии в 1,31 раза (95%; ДИ 1,17–1,47), а III–IV стадии – в 1,91 раза (95%; ДИ 1,45–2,53).

Таблица 10 – Характеристика инфекционного статуса обследуемых женщин по данным анамнеза (n = 453)

Анализируемый показатель	Контрольная группа (n = 103)		Основная группа (n = 264)		Группа сравнения (n = 86)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ИППП в анамнезе	10	9,7	75	28,3 $p_1 = 0,000$	28	32,6 $p_1 = 0,000$
Относительный риск ОР (95%ДИ)	–		1,31 (1,17-1,47)		1,91 (1,45-2,53)	
Бактериальное инфицирование	6	5,8	47	17,7 $p_1 = 0,006$	11	12,8
Относительный риск ОР (95%ДИ)	–		1,28 (1,13-1,44)		–	
Вирусное инфицирование	4	3,9	37	14,0 $p_1 = 0,01$	21	24,4 $p_1 = 0,000$ $p_2 = 0,04$
Относительный риск ОР (95%ДИ)	–		1,29 (1,14-1,46)		2,11 (1,64-2,73)	
Сочетание бактериально-вирусного инфицирования	0	0	13	4,9 $p_1 = 0,05$	4	4,7

Примечание:  $p_1$  – дано в сравнении с контрольной группой;  $p_2$  – дано в сравнении с основной группой.

Перед оперативным вмешательством особое внимание уделялось анализу клинических проявлений эндометриоза, проводилась оценка гормонального и инфекционного статуса обследованных. Характеристика клинических проявлений заболевания представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Жалобы обследованных пациенток (n = 453)

Анализируемый показатель	Контрольная группа (n = 103)		Основная группа (n = 264)		Группа сравнения (n = 86)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Полименорея	1	1,0	75	28,4 $p_1 = 0,000$	44	51,2 $p_1 = 0,000$ $p_2 = 0,000$
Альгодисменорея	17	16,5	147	55,7 $p_1 = 0,000$	70	81,4 $p_1 = 0,000$ $p_2 = 0,000$
Диспареуния	0	0	34	12,5 $p_1 = 0,000$	41	47,7 $p_1 = 0,000$ $p_2 = 0,000$
Дисхезия	0	0	6	2,3	8	3,0 $p_1 = 0,005$ $p_2 = 0,01$
Рецидив эндометриоза	0	0	30	11,3 $p_1 = 0,001$	20	24,4 $p_1 = 0,000$ $p_2 = 0,01$

Примечание:  $p_1$  – дано в сравнении с контрольной группой;  $p_2$  – дано в сравнении с основной группой.

Анализ данных анамнеза показал, что среди жалоб, предъявляемых пациентками с эндометриозом независимо от стадии заболевания, достоверно чаще, чем в контрольной группе, преобладали аномальные маточные кровотечения в виде полименореи (28,4; 51,2 против 1,0%;  $p = 0,000$  в обоих случаях), болезненные менструации (55,7; 81,5 против 16,5%;  $p = 0,000$  в обоих случаях), боли при половом контакте (12,5; 47,7 против 0%;  $p = 0,000$  в обоих случаях). При этом альгодисменорея, диспареуния чаще отмечалась у женщин с III–IV стадиями эндометриоза, чем у пациенток с I–II стадиями ( $p = 0,000$ ). Наличие болей во время

акта дефекации было выявлено у восьми женщин группы сравнения (3,0%), что отличает их и от группы контроля (0%), и от женщин с I–II стадиями эндометриоза (2,3%) ( $p = 0,005$  и  $p = 0,01$  соответственно). При сборе анамнеза у 11,3 и 24,4% пациенток с эндометриозом выявлены рецидивы данного заболевания, что достоверно чаще, чем в группе контроля, где данное заболевание в анамнезе не встречалось ( $p = 0,000$  в обоих случаях), причем в группе сравнения рецидив эндометриоза фигурировал чаще, чем в основной группе ( $p = 0,01$ ). У 6 женщин (7,0%) с III–IV стадиями эндометриоза рецидив заболевания характеризовался повторным наличием эндометриоидных кист. В группе сравнения 5 (1,4%) из 20 (24,4%) пациенток с рецидивом эндометриоза после первой лапароскопии не получали рекомендуемой адъювантной гормональной терапии в связи с купированием болевого синдрома сразу после оперативного этапа. Это объяснялось также страхом перед побочными эффектами назначаемых препаратов и их высокой стоимостью. В 23,0% случаев в послеоперационном периоде консервативная терапия проводилась аналогами гонадотропин-рилизинг-гормонов стандартными дозами курсом шесть месяцев. Всем пациенткам было рекомендовано принимать диеногестсодержащие препараты до планирования беременности. Рекомендуемые препараты женщины не получали по разным причинам (отсутствие необходимости в контрацепции в связи с планированием беременности, боязнь длительного приема гормонов, отсутствие средств на их приобретение и др.). Рецидив эндометриоза после отмены адъювантной терапии у обследованных группы сравнения был диагностирован через 2–4 года.

Перед оперативным вмешательством проводилась оценка гормонального фона обследованных. Особое внимание уделялось тем гормонам, уровень которых определяет фолликулярный резерв яичников. Только у пациенток с I–II стадиями эндометриоза было выявлено повышение среднего содержания АМГ по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе (7,82 и 2,36 нг/мл соответственно,  $p = 0,000$ ). Статистически значимых различий показателей ФСГ, ЛГ, эстрадиола, ингибина В у женщин трех исследуемых групп выявлено не было ( $p > 0,05$  во всех случаях) (табл. 12).

Таблица 12 – Гормональный статус обследованных (n = 453)

Анализируемый показатель	Контрольная группа (n = 103)	Основная группа (n = 264)	Группа сравнения (n = 86)
ФСГ, мЕД/л	5,09 [3,49; 8,06]	6,91 [4,08; 8,57]	3,54 [2,89; 8,06]
ЛГ, мЕД/л	5,62 [4,6; 10,46]	8,95 [7,14; 10,53]	6,33 [3,33; 9,99]
Эстрадиол, пг/мл	143,3 [94,07; 176,7]	131,3 [89,5; 198,1]	92,35 [72,99; 178,2]
Ингибин В, пг/мл	58,15 [44,77; 89,38]	58,83 [27,88; 92,48]	78,27 [43,53; 98,82]
АМГ, нг/мл	2,36 [1,6; 3,56]	7,82 [2,91; 12,61] p <sub>1</sub> = 0,000	6,26 [2,11; 8,33]

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Ме (Q25%–Q75%); p<sub>1</sub> – дано в сравнении с контрольной группой.

Супружеские пары на догоспитальном этапе проходили обследование на наличие ИППП (табл. 13).

Таблица 13 – Характеристика инфекционного статуса обследованных

Анализируемый показатель	Контрольная группа		Основная группа		Группа сравнения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
HSV1,2 - IgM	5 (n = 36)	13,9	22 (n = 130)	17,0	2 (n = 21)	9,5
CMV - IgM	4 (n = 36)	11,1	24 (n = 130)	18,0	6 (n = 21)	28,6
EBV - IgM	1 (n = 27)	3,7	1 (n = 60)	2,0	2 (n = 17)	11,7

Окончание табл. 13

Анализируемый показатель	Контрольная группа		Основная группа		Группа сравнения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
EBV-IgG-EA	6 (n = 27)	22,2	39 (n = 60)	65,0 $p_1 = 0,002$	7 (n = 17)	41,2
Chlamydia trachomatis-IgG	4 (n = 32)	12,5	24 (n = 130)	18,0	2 (n = 19)	10,5
Mycoplasma hominis-IgG	4 (n = 39)	10,2	37 (n = 130)	28,0	6 (n = 16)	37,5
Ureaplasma urealyticum-IgG	9 (n = 37)	24,3	35 (n = 130)	26,0	6 (n = 17)	35,3
Chlamydia trachomatis-IgM	2 (n = 33)	6,0	6 (n = 130)	5,0	2 (n = 18)	11,1
Chlamydia trachomatis-IgA	0 (n = 23)	0	9 (n = 83)	11,0	1 (n = 11)	9,0
Mycoplasma hominis - IgA	6 (n = 36)	16,6	30 (n = 130)	23,0	6 (n = 20)	30,0
Ureaplasma urealyticum-IgA	7 (n = 37)	18,9	20 (n = 93)	21,5	0 (n = 21)	0 $p_1 = 0,03$ $p_2 = 0,01$
Toxoplasma gondii-IgM	1 (n = 16)	6,3	2 (n = 93)	2,0	0 (n = 9)	0
Toxoplasma gondii-IgG	7 (n = 19)	36,8	53 (n = 130)	41,0	4 (n = 18)	22,2
Mycoplasma pneumoniae-IgG	3 (n = 12)	25,0	22 (n = 118)	19,0	1 (n = 13)	7,0
Chlamydia pneumoniae-IgG	3 (n = 17)	17,5	33 (n = 119)	28,0	4 (n = 13)	31,0

Примечание:  $p_1$  – дано в сравнении с контрольной группой;  $p_2$  – дано в сравнении с основной группой.



Оценка инфекционного статуса пациенток показала, что частота встречаемости маркеров острой и хронической вирусной и бактериальной инфекции у женщин с III–IV стадиями эндометриоза практически не отличалась от соответствующих показателей в контрольной группе, тогда как у пациенток с I–II стадиями был выявлен ряд отличий. Так, в этой группе, по нашим данным, достоверно чаще, чем в контроле, отмечалось наличие EA-IgG антител к EBV (у 65,0 и 22,2% соответственно,  $p = 0,002$ ). Кроме того, у пациенток с I–II стадиями эндометриоза чаще, чем при III–IV стадии, встречались IgA антитела к *Ureaplasma urealyticum* (21,5 и 0% соответственно,  $p = 0,01$ ). Таким образом, у лиц основной группы установлена повышенная частота встречаемости маркеров острого вирусного и бактериального инфицирования, что отличало их как от женщин контроля, так и от пациенток с распространенными формами эндометриоза.

В зависимости от выявленного возбудителя на фоне барьерной контрацепции проводилось этиотропное противовоспалительное лечение с последующим повторным контролем до получения отрицательных результатов.

Всем женщинам с эндометриозом и бесплодием при гистероскопии проводился забор биоптата эндометрия на 7–10-й день менструального цикла с целью оценки состояния эндометрия.

При гистологическом исследовании полученного материала нормальная гистологическая картина эндометрия, соответствующая фазе менструального цикла, у пациенток с эндометриозом вне зависимости от стадии распространения выявлялась значительно реже, чем у лиц группы контроля (83,7 и 29,1 против 100%,  $p = 0,000$  в обеих группах). В обеих группах пациенток с эндометриозом отмечалось повышение частоты встречаемости простой гиперплазии эндометрия без атипии ( $p = 0,000$  в обоих случаях), при этом распространенность гиперпластического процесса эндометрия у женщин с III–IV стадиями эндометриоза была достоверно выше по сравнению таковой при I–II стадиях (68,6 и 16,3% соответственно,  $p = 0,000$ ). Частота выявления хронического эндометрита в основной группе и группе сравнения была достоверно выше по сравнению с таковой в контроле (7,9 и 10,5 против 0%,  $p = 0,01$ ,  $p = 0,002$ ) (табл. 14).

Таблица 14 – Результаты гистологического исследования биоптатов эндометрия обследованных (n = 453)

Анализируемый показатель	Контрольная группа (n = 103)		Основная группа (n = 264)		Группа сравнения (n = 86)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Соответствует фазе менструального цикла	103	100,0	221	83,7 $p_1 = 0,000$	25	29,1 $p_1 = 0,000$ $p_2 = 0,000$
Простая гиперплазия эндометрия без атипии	0	0	43	16,3 $p_1 = 0,000$	59	68,6 $p_1 = 0,000$ $p_2 = 0,000$
Хронический эндометрит	0	0	21	7,9 $p_1 = 0,01$	9	10,5

Примечание:  $p_1$  – дано в сравнении с контрольной группой;  $p_2$  – дано в сравнении с основной группой.

Пациенткам с выявленной гиперплазией эндометрия в дальнейшем проводилось гормонокорректирующее лечение, при выявлении хронического эндометрита – курс антибактериальной терапии широкого спектра действия, противовоспалительное лечение с курсом физиотерапевтической реабилитации.

Женщины с I–II стадиями эндометриоза и бесплодием в течение года после оперативного вмешательства планировали беременность, пациентки с III–IV стадиями в течение 4–6 месяцев получали гормонотерапию аГнРГ или прогестагенами с последующим планированием беременности в течение шести месяцев после отмены курса препаратов.

Таким образом, сравнительная характеристика здоровых фертильных женщин и пациенток с эндометриозом различной стадии распространения и бесплодием показала, что подавляющее большинство представительниц всех трех исследуемых групп находилось в активном репродуктивном возрасте, до 35 лет, что делает эти группы сопоставимыми между собой.

Имелись достоверные различия в становлении менструальной функции (несвоевременное начало менструаций, проявляющееся как ранним, так и поздним их становлением) у пациенток с эндометриозом и бесплодием по сравнению с женщинами контрольной группы.

Статистически значимые различия получены при изучении репродуктивной функции. Пациентки с эндометриозом и бесплодием характеризовались относительно невысокой частотой наступления беременностей, они и обратились по причине нарушения фертильности. Во всех группах женщин с эндометриозом преобладала частота первичного бесплодия. При этом у пациенток с I–II стадиями эндометриоза чаще встречалось вторичное бесплодие, у женщин с распространенными формами эндометриоза – первичное бесплодие.

Среди экстрагенитальной патологии выявлялись частые аллергические реакции. Значительно выше было количество оперативных вмешательств на органах брюшной полости и яичниках, что обусловлено проведением операций по поводу бесплодия и эндометриоза с рецидивом данной патологии.

При изучении структуры гинекологических заболеваний в анамнезе отмечено, что пациентки с I–II стадиями эндометриоза и бесплодием значительно чаще указывали на перенесенные ранее воспалительные заболевания органов малого таза, выявленную гиперпролактинемию. У женщин с III–IV стадиями эндометриоза и бесплодием в анамнезе часто имели место оперированные кисты яичников, неинвазивные заболевания шейки матки.

Оценка инфекционного статуса пациенток показала, что ИППП у женщин с эндометриозом, независимо от стадии заболевания, встречалась достоверно чаще, чем в контрольной группе. Отмечено, что пациентки с эндометриозом I–II стадии и бесплодием характеризовались повышенной частотой встречаемости маркеров острого вирусного и бактериального инфицирования.

У пациенток с эндометриозом достоверно чаще, чем в контроле, выявлялись гиперпластические процессы эндометрия и хронический эндометрит.

Клиническими проявлениями основного заболевания у женщин с эндометриозом I–II стадии явились вторичное бесплодие, с эндометриозе III–IV стадии

чаще встречалось первичное бесплодие, болевой синдром (альгодисменорея, диспареуния) и аномальные маточные кровотечения.

Факторами риска, которые могли способствовать развитию эндометриоза I–II стадии и бесплодия, явились: несвоевременное становление менструаций, аллергические реакции, оперативные вмешательства, воспалительные заболевания органов малого таза, перенесенные ранее операции по удалению эндометриоидных гетеротопий и высокая инфицированность бактериально-вирусной инфекцией.

Несвоевременное становление менструаций, аллергические реакции, оперативные вмешательства на брюшине и органах брюшной полости, перенесенные ранее операции по удалению эндометриоидных гетеротопий и эндометриоидных кист в анамнезе, высокая частота вирусных инфекций увеличивают риск развития эндометриоза III–IV стадий и бесплодия.

## **Глава 4. ХАРАКТЕРИСТИКА РЕАКЦИЙ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ЭНДОМЕТРИОЗОМ I–II СТАДИИ**

### **4.1. Особенности синтеза и продукции цитокинов Th2 типа на системном и локальном уровне у пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии**

Проведенные многолетние исследования показали, что у пациенток с эндометриозом имеются многочисленные иммунные нарушения, касающиеся продукции цитокинов, факторов роста, аутоантител, а также активности клеток адаптивного и врожденного звеньев иммунитета. Эти данные позволили выдвинуть гипотезу о непосредственном участии иммунных механизмов в патогенезе эндометриоза и связанного с ним бесплодия. Для уточнения молекулярных механизмов нарушения функции иммунной системы у пациенток с эндометриозом различных стадий нами была проведена оценка показателей, характеризующих активность гуморального звена иммунитета.

Характеристика особенностей синтеза лимфоцитами крови и перитонеальной жидкости цитокинов, участвующих в активации В-лимфоцитов, таких как IL-4, IL-5 и IL-6, в группах здоровых фертильных женщин и пациенток с эндометриозом I–II и III–IV стадий представлена в таблице 15 и на рисунке 1.

Как видно из приведенных в таблице 15 данных, у пациенток основной группы экспрессия мРНК IL-4 была достоверно выше таковой в контрольной группе ( $p = 0,015$ ). Такие же изменения были выявлены и в группе сравнения, причем для лимфоцитов периферической крови у пациенток с распространенным эндометриозом было характерно повышение экспрессии мРНК IL-4 как по сравнению с контрольной, так и по сравнению с основной группой ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,003$  соответственно). Достоверных изменений в синтезе периферическими

лимфоцитами IL-5 и перитонеальными лимфоцитами IL-4 и IL-5 при эндометриозе различных стадий выявлено не было ( $p > 0,05$  во всех случаях) (табл. 15).

Таблица 15 – Характеристика экспрессии мРНК IL-4 и IL-5 лимфоцитами крови и перитонеальной жидкости пациенток с бесплодием и эндометриозом различной степени тяжести

Параметр	Нормализованное количество копий пар/мкл $\times 10^3$		
	Контрольная группа (n = 8)	Основная группа (эндометриоз I–II стадии) (n = 21)	Группа сравнения (эндометриоз III–IV стадии) (n = 9)
Периферическая кровь			
мРНК IL-4	0 [0; 0,11]	0,0105 [0,0077; 0,177] $p_1 = 0,015$	0,574 [0,594; 1,827] $p_1 = 0,002$ $p_2 = 0,003$
мРНК IL-5	1,183 [0,307; 1,551]	0,479 [0,0645; 4,665]	0,134 [0,08; 0,879]
Перитонеальная жидкость			
мРНК IL-4	0,314 [0,143; 3,005]	0,403 [0,220; 1,865]	0,937 [0,388; 1,662]
мРНК IL-5	2,11 [0,442; 3,493]	0,0616 [0,0169; 3,588]	0,178 [0,025; 0,419]

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%–Q75%);  $p_1$  – дано по сравнению с контрольной группой;  $p_2$  – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии.

Полуколичественный анализ уровня экспрессии мРНК IL-6 лимфоцитами крови и перитонеальной жидкости показал, что как на системном, так и на локальном уровне при эндометриозе различных стадий синтез лимфоцитами этого цитокина был выше, чем у здоровых фертильных женщин. При этом уровень

экспрессии мРНК IL-6 лимфоцитами периферической крови пациенток с эндометриозом III–IV стадий был достоверно выше такового у женщин с «малыми» формами эндометриоза ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

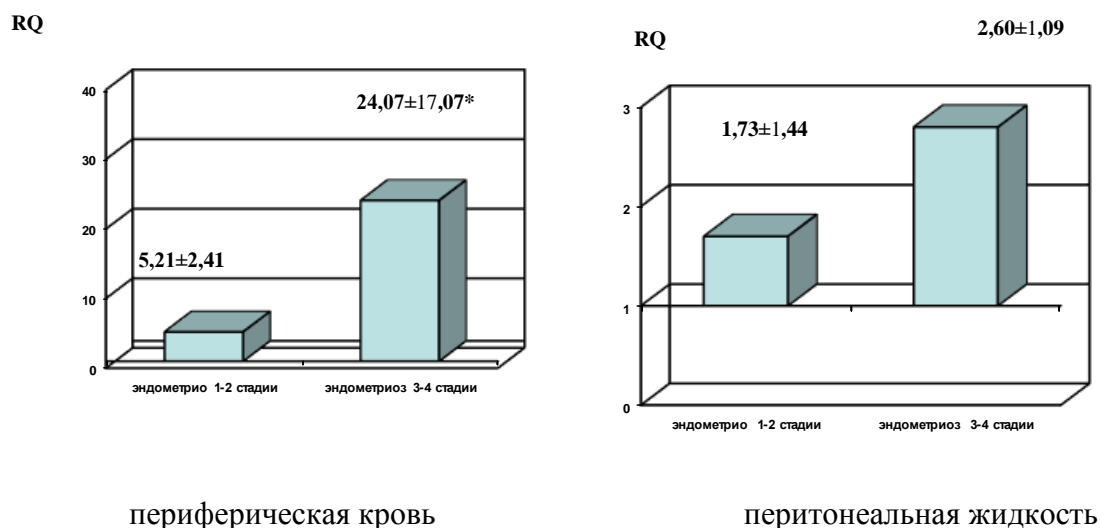


Рисунок 1 – Особенности экспрессии мРНК IL-6 лимфоцитами периферической крови и перитонеальной жидкости у женщин с бесплодием и эндометриозом различной степени тяжести. (уровень экспрессии мРНК IL-6 нормализован относительно экспрессии мРНК  $\beta 2$  микроглобулина, использованного в качестве гена домашнего хозяйства, результаты представлены как отношение транскрипционного уровня гена IL-6 к соответствующему показателю периферической крови контрольной группы). \* – различия по сравнению с эндометриозом I–II стадии статистически достоверны ( $p < 0,05$ )

При изучении особенностей внутриклеточной экспрессии цитокинов Th2 типа в общей популяции периферических лимфоцитов и в популяции CD4+ Т-хелперов у женщин основных клинических групп нами было установлено, что у пациенток с эндометриозом I–II стадии содержание IL-4+, IL-5+ и IL-6+ клеток в общей популяции лимфоцитов существенно превышало аналогичные показатели в контрольной группе ( $p = 0,000$  во всех случаях) (табл. 16). Кроме того, в периферической крови пациенток основной группы было повышено относительное содержание Т-хелперов с внутриклеточной экспрессией IL-4, IL-5 и IL-6 по сравнению с показателями контрольной группы ( $p = 0,000$ ,  $p = 0,018$ ,  $p = 0,001$  соответственно). У женщин группы сравнения мы также отмечали повышенное

по сравнению с показателями здоровых женщин содержание периферических лимфоцитов с фенотипом IL-4+ ( $p = 0,000$ ), CD4+IL-4+ ( $p = 0,001$ ), IL-6+ ( $p = 0,000$ ), CD4+IL-6+ ( $p = 0,006$ ). Следует особо отметить, что при распространенном эндометриозе внутриклеточная экспрессия цитокина IL-4 в общей популяции лимфоцитов и в популяции Т-хелперов была выше, чем при «малых» формах эндометриоза ( $p = 0,038$  в обоих случаях). У женщин с эндометриозом III–IV стадий мы не выявили изменений внутриклеточной экспрессии IL-5 как в общей популяции лимфоцитов, так и в популяции Т-хелперов (табл. 16).

Таблица 16 – Характеристика внутриклеточной экспрессии цитокинов Th2 типа в общей популяции лимфоцитов и в популяции Т-хелперов периферической крови пациенток с бесплодием и эндометриозом различной степени тяжести, %

Параметр	Контрольная группа (n = 33)	Основная группа (эндометриоз I–II стадии) (n = 85)	Группа сравнения (эндометриоз III–IV стадии) (n = 16)
IL-4+	$5,20 \pm 0,30$	$7,93 \pm 0,35$ $p_1 = 0,000$	$10,07 \pm 0,90$ $p_1 = 0,000$ $p_2 = 0,038$
CD4+IL-4+	$2,21 \pm 0,16$	$3,32 \pm 0,20$ $p_1 = 0,000$	$4,85 \pm 0,66$ $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,038$
IL-5+	$4,85 \pm 0,61$	$7,72 \pm 0,41$ $p_1 = 0,000$	$6,66 \pm 1,00$
CD4+IL-5+	$1,95 \pm 0,22$	$2,66 \pm 0,19$ $p_1 = 0,018$	$2,5 \pm 0,54$
IL-6+	$6,12 \pm 0,44$	$9,02 \pm 0,32$ $p_1 = 0,000$	$9,49 \pm 0,62$ $p_1 = 0,000$
CD4+IL-6+	$2,84 \pm 0,23$	$3,91 \pm 0,18$ $p_1 = 0,001$	$4,64 \pm 0,54$ $p_1 = 0,006$

Примечание:  $p_1$  – дано по сравнению с контрольной группой;  $p_2$  – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии.



Оценка характера внутриклеточной экспрессии цитокинов Th2 типа лимфоцитами перитонеальной жидкости при эндометриозе показала, что у женщин с «малыми» формами эндометриоза отмечалось лишь повышенное по сравнению со здоровыми фертильными женщинами содержание перитонеальных IL-6+ лимфоцитов ( $p = 0,027$ ) (табл. 17). Пациентки группы сравнения характеризовались более выраженными изменениями, проявляющимися более высоким содержанием перитонеальных IL4+ лимфоцитов и CD4+IL-4+ клеток, а также IL-6+ лимфоцитов как по сравнению с контрольной ( $p = 0,006$ ,  $p = 0,007$  и  $p = 0,001$  соответственно), так с основной группой ( $p = 0,034$ ,  $p = 0,007$  и  $p = 0,071$ ) (табл. 17).

Таблица 17 – Характеристика внутриклеточной экспрессии цитокинов Th2 типа в общей популяции лимфоцитов и в популяции Т-хелперов перитонеальной жидкости пациенток с бесплодием и эндометриозом различной степени тяжести, %

Параметр	Контрольная группа (n = 13)	Основная группа (эндометриоз I–II стадии) (n = 14)	Группа сравнения (эндометриоз III–IV стадии) (n = 16)
IL-4+	$6,77 \pm 0,83$	$8,40 \pm 0,87$	$12,08 \pm 1,32$ $p_1 = 0,006$ $p_2 = 0,034$
CD4+IL-4+	$3,08 \pm 0,43$	$3,06 \pm 0,51$	$5,67 \pm 0,67$ $p_1 = 0,007$ $p_2 = 0,007$
IL-5+	$4,18 \pm 0,69$	$4,80 \pm 0,39$	$5,41 \pm 0,45$
CD4+IL-5+	$1,78 \pm 0,47$	$2,50 \pm 0,30$	$2,69 \pm 0,39$
IL-6+	$7,32 \pm 0,93$	$10,12 \pm 0,76$ $p_1 = 0,027$	$12,64 \pm 1,08$ $p_1 = 0,001$
CD4+IL-6+	$3,49 \pm 0,58$	$3,52 \pm 0,47$	$4,48 \pm 0,64$

Примечание:  $p_1$  – дано по сравнению с контрольной группой;  $p_2$  – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии.

Мы также оценили содержание цитокинов Th2 типа и молекул, регулирующих активность гуморальных иммунных реакций, в частности растворимой формы CD30 – sCD30, в сыворотке крови и в перитонеальной жидкости при эндометриозе. Характеристика сывороточного уровня IL-4, IL-6 и sCD30 представлена в таблице 18 и на рисунках 2 и 3.

Таблица 18 – Особенности содержания цитокинов Th2 типа и sCD30 в сыворотке крови пациенток с бесплодием и эндометриозом различной степени тяжести

Параметр	Контрольная группа (n = 17)	Основная группа (эндометриоз I–II стадии) (n = 63)	Группа сравнения (эндометриоз III–IV стадии) (n = 9)
IL-4, пкг/мл	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0,42] $p_1 = 0,013$ $p_2 = 0,038$
IL-6, пкг/мл	0 [0; 0]	0 [0; 0,353]	0,037 [0; 0,176]
sCD30, нг/мл	25,87 [7,12; 28,96]	27,62 [22,50; 39,03]	27,84 [24,12; 37,22]

Примечание:  $p_1$  – дано по сравнению с контрольной группой;  $p_2$  – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии.

Содержание цитокинов IL-4 и IL-6 в сыворотке крови при эндометриозе увеличивалось пропорционально его степени тяжести, однако достоверные изменения были выявлены нами только для IL-4, сывороточная концентрация которого при распространенном эндометриозе была выше показателей контрольной и основной групп ( $p = 0,013$ ,  $p = 0,038$  соответственно) (см. табл. 18).

Статистически значимых изменений сывороточного содержания sCD30 при эндометриозе различных стадий нами выявлено не было ( $p > 0,05$  во всех случаях) (см. табл. 18).



Рисунок 2 – Содержание IL-4 в сыворотке крови пациенток с эндометриозом различной степени тяжести

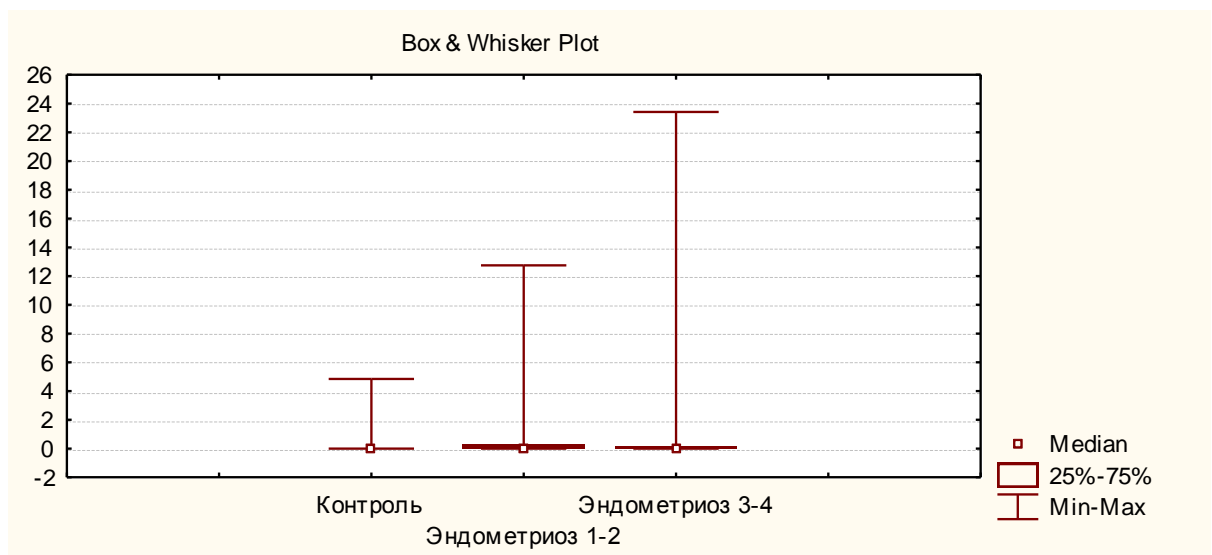


Рисунок 3 – Содержание IL-6 в сыворотке крови пациенток с эндометриозом различной степени тяжести

В перитонеальной жидкости достоверных изменений уровня IL-4 и IL-6 в основной клинической группе и в группе сравнения нами выявлено не было (табл. 19). Однако концентрация sCD30 в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом III–IV стадий была достоверно выше аналогичного показателя группы контроля ( $p = 0,014$ ).

Таблица 19 – Особенности содержания цитокинов Th2 типа и sCD30 в перитонеальной жидкости пациенток с бесплодием и эндометриозом различной степени тяжести

Показатель	Контрольная группа (n = 8)	Основная группа (эндометриоз I–II стадии) (n = 20)	Группа сравнения (эндометриоз III–IV стадии) (n = 6)
IL-4, пкг/мл	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
IL-6, пкг/мл	11,68 [2,74; 25,42]	2,07 [1,45; 5,56] p1=0,053	4,701 [2,696; 6,793]
sCD30, нг/мл	27,93 [14,28; 33,88]	34,02 [26,68; 42,32]	43,02 [33,71; 47,88] p1 = 0,014

Примечание: p<sub>1</sub> – дано по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, изучение синтеза и продукции цитокинов Th2 типа при эндометриозе показало, что независимо от степени тяжести заболевания на системном уровне повышен синтез IL-4, внутриклеточная экспрессия IL-4 и IL-6 в общей популяции лимфоцитов и в популяции Т-хелперов, а в перитонеальной жидкости увеличен уровень IL-6+ лимфоцитов. При этом изменения синтеза, внутриклеточной экспрессии и сывороточного содержания IL-4 были пропорциональны степени тяжести эндометриоза и максимально проявлялись при эндометриозе III–IV стадий. Только при эндометриозе I–II стадий повышалась внутриклеточная продукция IL-5 в общей популяции лимфоцитов и в пуле Т-хелперов. Отличительной характеристикой пациенток с эндометриозом III–IV стадий было усиление синтеза IL-6 периферическими лимфоцитами, увеличение сывороточного уровня IL-4, а также повышение уровня IL-4+ и CD4+IL-4+ лимфоцитов и sCD30 в перитонеальной жидкости.

**4.2. Характеристика лимфоцитов в периферической крови  
и перитонеальной жидкости,  
участвующих в развитии и регуляции гуморального иммунного ответа,  
у пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии**

Как известно, основными эффекторными клетками, участвующими в развитии реакций гуморального иммунного ответа, являются В-лимфоциты. Характеристика содержания В-лимфоцитов на системном и локальном уровнях у пациенток с эндометриозом представлена в таблицах 20–22.

Таблица 20 – Характеристика общего содержания В-лимфоцитов и активированных В-лимфоцитов в периферической крови пациенток с бесплодием и эндометриозом различной степени тяжести, %

Параметр	Контрольная группа (n = 60)	Основная группа (эндометриоз I–II стадии) (n = 166)	Группа сравнения (эндометриоз III–IV стадии) (n = 16)
CD20+	6,70 ± 0,38	7,34 ± 0,26	6,16 ± 0,45 p <sub>2</sub> = 0,025
HLA-DR+	11,33 ± 0,49	9,37 ± 0,37 p <sub>1</sub> = 0,002	8,73 ± 1,13 p <sub>1</sub> = 0,050
CD20+HLA-DR+	5,13 ± 0,59	4,19 ± 0,29	4,08 ± 0,70

Примечание: p<sub>1</sub> – дано по сравнению с контрольной группой; p<sub>2</sub> – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии.

Анализ полученных результатов не выявил значимых изменений общего содержания CD20+ В-лимфоцитов как в периферической крови, так и в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом различной степени тяжести по сравнению с показателями контрольной группы (p > 0,05 во всех случаях). Следует, однако, отметить, что у пациенток основной группы уровень В-лимфоцитов

был выше, чем в группе пациенток с распространенным эндометриозом. Также мы не выявили системных и локальных изменений количества активированных В-лимфоцитов, которое мы оценивали по мембранной экспрессии HLA-DR молекул, в основной клинической группе и в группе сравнения (табл. 20 и 21). В то же время общее содержание HLA-DR-позитивных лимфоцитов в периферической крови и перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом I–II стадий было снижено по сравнению с таковым в контроле ( $p = 0,002$  и  $p = 0,025$  соответственно). Сравнительный анализ показателей общего содержания В-лимфоцитов в группах пациенток с эндометриозом различной степени тяжести выявил достоверно более высокий уровень периферических В-лимфоцитов у женщин с «малыми» формами эндометриоза по сравнению с показателями пациенток с эндометриозом III–IV стадии ( $p = 0,025$ ) (табл. 21).

Таблица 21 – Характеристика общего содержания В-лимфоцитов и активированных В-лимфоцитов в перитонеальной жидкости пациенток с бесплодием и эндометриозом различной степени тяжести, %

Параметр	Контрольная группа (n = 24)	Основная группа (эндометриоз I–II стадии) (n = 57)	Группа сравнения (эндометриоз III–IV стадии) (n = 16)
CD20+	3,64 ± 0,45	4,91 ± 0,47 $p_1 = 0,056$	4,54 ± 0,68
HLA-DR+	11,76 ± 1,16	8,24 ± 0,79 $p_1 = 0,025$	9,78 ± 1,36
CD20+HLA-DR+	2,21 ± 0,56	3,39 ± 0,65	3,74 ± 0,99

Примечание:  $p_1$  – дано по сравнению с контрольной группой.

Важную роль в развитии гуморальных иммунных, в том числе аутоиммунных, реакций отводят пулу В-1 лимфоцитов, которые имеют фенотип CD20+CD5+. Оценка содержания этих клеток на системном и локальном уровнях

при эндометриозе показала, что уровень В-1 лимфоцитов был значительно повышен в периферической крови и в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом вне зависимости от степени его тяжести по сравнению с показателями группы контроля (рис. 4 и 5, табл. 22).



Рисунок 4 – Характеристика содержания В-1 лимфоцитов в периферической крови пациенток с эндометриозом различной степени тяжести

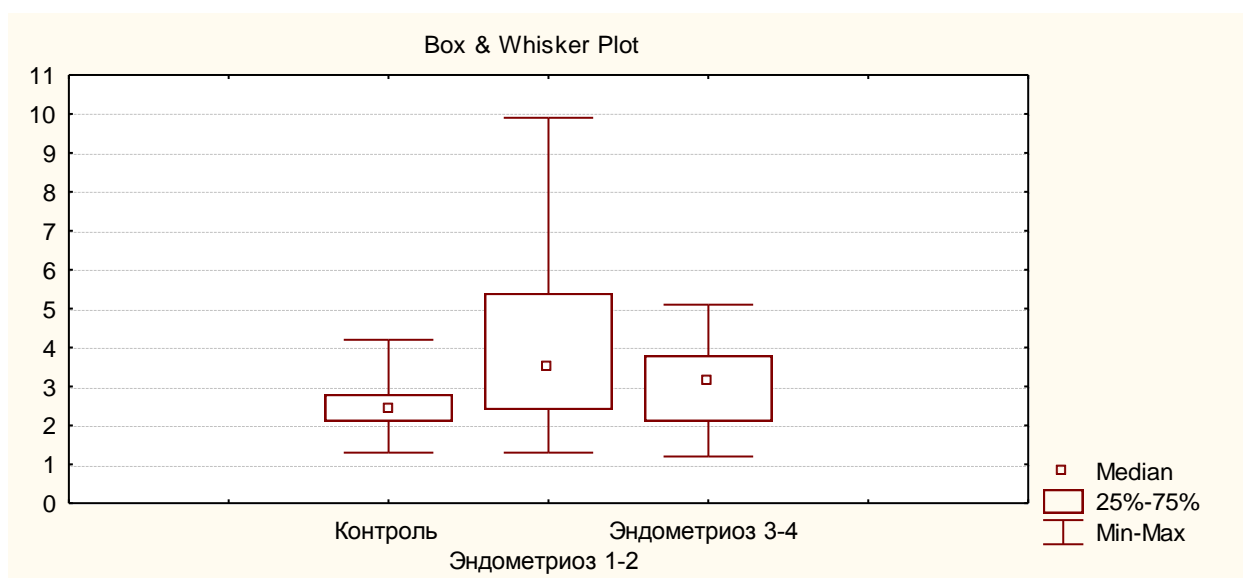


Рисунок 5 – Характеристика содержания В-1 лимфоцитов в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом различной степени тяжести

Таблица 22 – Особенности содержания В-1 лимфоцитов в периферической крови и перитонеальной жидкости пациенток с бесплодием и эндометриозом различной степени тяжести, %

Параметр	Контрольная группа (n = 36)	Основная группа (эндометриоз I–II стадии) (n = 57)	Группа сравнения (эндометриоз III–IV стадии) (n = 16)
CD20+CD5+, кровь	1,05 [1,10-1,90]	2,20 [1,5-3,5] $p_1 = 0,000$	2,55 [1,7-2,9] $p_1 = 0,001$
CD20+CD5+, перитонеальная жидкость	1,50 [1,10-2,60]	3,15 [2,455,6] $p_1 = 0,008$	2,9 [2,0-3,30] $p_1 = 0,010$

Примечание:  $p_1$  – дано по сравнению с контрольной группой.

Другой популяцией лимфоцитов, которая играет важную роль в регуляции гуморального иммунного ответа, является пул так называемых  $\gamma\delta$  Т-клеток, то есть Т-лимфоцитов, экспрессирующих Т-клеточный рецептор (TCR)  $\gamma\delta$  типа. Поскольку  $\gamma\delta$  Т-клетки регулируют продукцию антител В-лимфоцитами, а также влияют на дифференцировку В-лимфоцитов, контролируют уровни циркулирующих антител и продукцию аутоантител [440], мы оценили содержание  $\gamma\delta$  Т-клеток в периферической крови и перитонеальной жидкости при эндометриозе (табл. 23).

Полученные нами данные свидетельствуют о повышении количества  $\gamma\delta$  Т-клеток как на системном, так и на локальном уровнях в обеих клинических группах женщин с эндометриозом по сравнению с группой здоровых фертильных женщин (табл. 23). При этом у женщин с распространенным эндометриозом содержание  $\gamma\delta$  Т-клеток в периферической крови достоверно выше, чем у женщин с «малыми» формами эндометриоза ( $p = 0,013$ ).



Таблица 23 – Содержание TCR T-лимфоцитов в периферической крови и перитонеальной жидкости с бесплодием и эндометриозом различной степени тяжести, %

Параметр	Контрольная группа (n = 33)	Основная группа (эндометриоз I–II стадии) (n = 94)	Группа сравнения (эндометриоз III–IV стадии) (n = 37)
γδ Т-клетки, кровь	4,07 ± 0,38	5,73 ± 0,38 p <sub>1</sub> = 0,003	8,64 ± 1,14 p <sub>1</sub> = 0,0004 p <sub>2</sub> = 0,013
γδ Т-клетки, перитонеальная жидкость	5,16 ± 0,50	8,82 ± 0,64 p <sub>1</sub> = 0,0000	9,43 ± 0,87 p <sub>1</sub> = 0,0000

Примечание: p<sub>1</sub> – дано по сравнению с контрольной группой; p<sub>2</sub> – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии.

Таким образом, при эндометриозе различных стадий не отмечается значительных изменений общего содержания В-лимфоцитов и активированных В-лимфоцитов на системном и локальном уровнях по сравнению с показателями здоровых женщин. Однако вне зависимости от стадии заболевания у пациенток с эндометриозом в периферической крови и перитонеальной жидкости повышено количество В-1 лимфоцитов и γδ Т-клеток. У женщин с «малыми» формами эндометриоза в крови выявлено более высокое, чем при распространенном эндометриозе, содержание CD20+ В-лимфоцитов, тогда как у пациенток с III–IV стадиями эндометриоза уровень периферических γδ Т-клеток превышает аналогичный показатель у женщин с «малыми» формами эндометриоза.

## **Глава 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ФАГОЦИТАРНЫХ КЛЕТОК КРОВИ И ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ И ЭНДОМЕТРИОЗОМ I–II СТАДИИ**

### **5.1. Особенности синтеза и мембранной экспрессии паттернраспознающих рецепторов, адгезионных и костимуляторных молекул фагоцитами крови и перитонеальной жидкости женщин с бесплодием и эндометриозом I–II стадии**

Предполагают, что нарушение функции фагоцитарных клеток играет важную роль в иммунных механизмах развития эндометриоза. Проведенные исследования продемонстрировали многочисленные изменения функционального состояния перитонеальных макрофагов у женщин с эндометриозом. Менее изучены к настоящему времени особенности функционирования при эндометриозе фагоцитарных клеток крови – моноцитов и нейтрофилов. Исследования последних лет показали, что для оценки функционального состояния фагоцитов особое значение имеет определение экспрессии PRR, адгезионных молекул и продукции провоспалительных цитокинов.

Учитывая эти данные, в нашей работе мы провели оценку особенностей синтеза и мембранной экспрессии ряда PRR молекул, таких как TLR2, SR-AI (CD204), SR-B (CD36), NOD-2 и RAGE фагоцитами крови и перитонеальной жидкости при эндометриозе. Кроме того, у пациенток с эндометриозом различных стадий мы изучили характер мембранной экспрессии адгезионной молекулы CD11b, участвующей в иммунном фагоцитозе, и костимуляторной молекулы CD86, определяющей взаимодействие клеток фагоцитарного ряда с лимфоцитами.

Характеристика уровня экспрессии мРНК PRR NOD-2 и RAGE моноцитами крови здоровых фертильных женщин и пациенток с эндометриозом представ-

лена в таблице 24. Как видим, уровень экспрессии мРНК RAGE моноцитами крови был существенно повышен в обеих группах женщин с эндометриозом – как при I–II, так и при III–IV стадиях по сравнению с показателями контрольной группы ( $p = 0,003$  и  $p = 0,046$  соответственно). Между собой группы женщин с эндометриозом не различались по уровню экспрессии мРНК RAGE. Значительных изменений в синтезе моноцитами такого PRR рецептора, как NOD-2, при эндометриозе нами выявлено не было (табл. 24).

Таблица 24 – Характеристика экспрессии мРНК NOD-2 и RAGE моноцитами крови при эндометриозе различной степени тяжести

Параметр	Нормализованное количество копий пар/мкл $\times 10^3$		
	Контрольная группа (n = 9)	Основная группа (эндометриоз I–II стадии) (n = 59)	Группа сравнения (эндометриоз III–IV стадии) (n = 7)
мРНК RAGE	0,13 [0,08; 0,87]	1,84 [0,64; 6,56] $p_1 = 0,003$	2,45 [0,7; 12,65] $p_1 = 0,046$
мРНК NOD-2	0,22 [0,06; 0,37]	0,29 [0; 0,86]	0,003 [0; 0,21]

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%–Q75%);  $p_1$  – дано по сравнению с контрольной группой.

Оценка характера мембранной экспрессии PRR, сигнальных и адгезионных молекул в пуле моноцитов показала, что в периферической крови женщин основной клинической группы количество TLR2-позитивных моноцитов было достоверно повышено по сравнению с контролем и с группой сравнения ( $p = 0,005$  и  $p = 0,002$  соответственно) (табл. 25). При этом содержание моноцитов, экспрессирующих на своей мембране «рецепторы-мусорщики» CD36 и CD204, а также адгезионные молекулы CD11b, в группе пациенток с эндометриозом I–II стадии было существенно ниже показателей здоровых фертильных женщин ( $p = 0,000$  во

всех случаях). При распространенных формах эндометриоза, так же как и при «малых» формах данного заболевания, мы выявили сниженное по сравнению с контрольной группой содержание моноцитов, экспрессирующих «рецепторы-мусорщики» CD36, CD204 и адгезионные молекулы CD11b ( $p = 0,000$ ,  $p = 0,000$  и  $p = 0,008$  соответственно). При этом количество периферических CD36+ моноцитов при эндометриозе III–IV стадий был ниже, чем при эндометриозе I–II стадии ( $p = 0,039$ ). Уровень TLR2+ и CD86+ моноцитов у пациенток группы сравнения не отличался от показателей контрольной группы (табл. 25).

Таблица 25 – Характеристика мембранной экспрессии паттерн-распознающих рецепторов, костимуляторных и адгезионных молекул моноцитами крови при эндометриозе различной степени тяжести, %

Параметр	Контрольная группа (n = 31)	Основная группа (эндометриоз I–II стадии) (n = 106)	Группа сравнения (эндометриоз III–IV стадии) (n = 29)
TLR2+	57,99 ± 2,00	65,12 ± 1,49 $p_1 = 0,005$	54,4 ± 2,90 $p_2 = 0,002$
CD36+(SR-B+)	68,83 ± 2,15	55,43 ± 1,52 $p_1 = 0,000$	47,54 ± 3,30 $p_1 = 0,000$ $p_2 = 0,039$
CD204+(SR-AI+)	60,65 ± 1,68	45,36 ± 1,16 $p_1 = 0,000$	42,53 ± 1,77 $p_1 = 0,000$
CD86+	67,33 ± 3,63	58,79 ± 2,49	59,25 ± 3,35
CD11b+	69,06 ± 1,58	61,01 ± 1,33 $p_1 = 0,000$	58,74 ± 3,22 $p_1 = 0,008$

Примечание:  $p_1$  – дано по сравнению с контрольной группой;  $p_2$  – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии.

Нейтрофилы периферической крови пациенток основной группы характеризовались сниженной мембранной экспрессией CD204 молекул и повышенной

– CD86 молекул по сравнению с показателями здоровых фертильных женщин ( $p = 0,004$ ,  $p = 0,000$  соответственно) (табл. 26). Те же изменения были выявлены нами в группе сравнения: уровень CD204+ нейтрофилов был снижен, а CD86+ – повышен по сравнению с показателями контрольной группы ( $p = 0,032$ ,  $p = 0,001$  соответственно). Следует отметить, что изменения экспрессии CD86 молекул нейтрофилами женщин с распространенным эндометриозом были менее выражены, чем у пациенток с «малыми» формами эндометриоза ( $p = 0,042$ ) (табл. 26).

Таблица 26 – Характеристика мембранной экспрессии паттерн-распознающих рецепторов и костимуляторных молекул нейтрофилами крови при эндометриозе различной степени тяжести, %

Параметр	Контрольная группа (n = 23)	Основная группа (эндометриоз I–II стадии) (n = 66)	Группа сравнения (эндометриоз III–IV стадии) (n = 27)
CD36+(SR-B+)	61,67 ± 3,56	57,95 ± 2,07	58,47 ± 5,37
CD204+(SR-A+)	54,52 ± 3,41	42,36 ± 1,91 $p_1 = 0,004$	43,4 ± 3,65 $p_1 = 0,032$
CD86+	18,57 ± 2,35	37,25 ± 2,76 $p_1 = 0,000$	29,84 ± 2,31 $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,042$

Примечание:  $p_1$  – дано по сравнению с контрольной группой;  $p_2$  – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии.

Мы не выявили достоверных изменений в экспрессии TLR2 и CD11b молекул нейтрофилами женщин с эндометриозом I–II стадии по сравнению с показателями контрольной группы. При этом у женщин с эндометриозом III–IV стадий уровень CD11b+ нейтрофилов был существенно ниже, чем у пациенток с «малыми» формами эндометриоза ( $p = 0,013$ ) (табл. 27).

Таблица 27 – Особенности мембранной экспрессии TLR2 и CD11b молекул нейтрофилами крови при эндометриозе различной степени тяжести, %

Параметр	Контрольная группа (n = 33)	Основная группа (эндометриоз I–II стадии) (n = 106)	Группа сравнения (эндометриоз III–IV стадии) (n = 21)
TLR2+	78,7 [71,9; 82,7]	76,5 [66,7; 81,4]	70,7 [60,1; 82,7]
CD11b+	85,45 [71,6; 93,0]	91,7 [77,9; 95,5]	85,8 [72,95; 90,65] p <sub>2</sub> = 0,013

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%-Q75%); p<sub>2</sub> – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии.

Мы также изучили особенности функционирования фагоцитарных клеток, присутствующих в перитонеальной жидкости и имеющих непосредственный контакт с эндометриоидными очагами, а именно – перитонеальных макрофагов (табл. 28 и 29). Анализ данных не выявил существенных изменений синтеза сигнальных молекул RAGE и NOD-2 перитонеальными макрофагами пациенток основной группы. При этом мы выявили значительное усиление экспрессии мРНК RAGE перитонеальными макрофагами женщин с эндометриозом III–IV стадии, причем синтез этой молекулы в группе сравнения был повышен как по сравнению с таковым в контрольной, так и в основной группах (p = 0,046, p = 0,041) (табл. 28).

Мембранная экспрессия «рецепторов-мусорщиков» CD36 и CD204 в пуле перитонеальных макрофагов пациенток основной группы была достоверно снижена по сравнению с показателями здоровых женщин (p = 0,000 в обоих случаях). При этом уровень TLR2+, CD86+ и CD11b+ макрофагов в перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом I–II стадий не отличался от аналогичных показателей контрольной группы (p > 0,05 во всех случаях) (табл. 29).

Таблица 28 – Характеристика экспрессии мРНК NOD-2 и RAGE макрофагами перитонеальной жидкости при эндометриозе различной степени тяжести

Параметр	Нормализованное количество копий пар/мкл $\times 10^3$		
	Контрольная группа (n = 10)	Основная группа (эндометриоз I–II стадии) (n = 14)	Группа сравнения (эндометриоз III–IV стадии) (n = 22)
мРНК RAGE	0,18 [0,13; 1,18]	0,27 [0,05; 0,46]	0,75 [0,223; 2,03] $p_1 = 0,046$ $p_2 = 0,041$
мРНК NOD-2	0,59 [0,41; 0,74]	1,23 [0,82; 5,02]	0,64 [0,12; 1,18]

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%-Q75%);  $p_1$  – дано по сравнению с контрольной группой;  $p_2$  – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии.

Таблица 29 – Характеристика мембранной экспрессии паттерн-распознающих рецепторов, костимуляторных и адгезионных молекул макрофагами перитонеальной жидкости при эндометриозе различной степени тяжести, %

Параметр	Контрольная группа (n = 17)	Основная группа (эндометриоз I–II стадии) (n = 26)	Группа сравнения (эндометриоз III–IV стадии) (n = 21)
TLR2+	72,1 $\pm$ 2,05	75,05 $\pm$ 4,71	79,87 $\pm$ 2,61 $p_1 = 0,026$
CD36+(SR-B+)	70,94 $\pm$ 2,62	55,65 $\pm$ 2,57 $p_1 = 0,000$	59,20 $\pm$ 2,66 $p_1 = 0,002$
CD204+(SR-A+)	67,47 $\pm$ 2,36	45,82 $\pm$ 2,49 $p_1 = 0,000$	50,13 $\pm$ 3,46 $p_1 = 0,000$
CD86+	62,83 $\pm$ 2,94	58,13 $\pm$ 2,25	59,60 $\pm$ 2,49
CD11b+	83,46 $\pm$ 1,79	78,88 $\pm$ 1,86	76,79 $\pm$ 2,09 $p_1 = 0,021$

Примечание:  $p_1$  – дано по сравнению с контрольной группой.

У пациенток группы сравнения так же, как и в основной группе, мы выявили сниженную по сравнению с контролем экспрессию CD36 и CD204 молекул перитонеальными макрофагами ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,000$ ). Кроме того, только в этой группе нами отмечено повышение уровня TLR2+ макрофагов и снижение – CD11b+ макрофагов по сравнению с показателями здоровых фертильных женщин ( $p = 0,026$ ,  $p = 0,021$  соответственно) (см. табл. 29). Достоверных различий в мембранной экспрессии функциональных молекул перитонеальными макрофагами пациенток с «малыми» и распространенными формами эндометриоза мы не выявили ( $p > 0,05$  во всех случаях) (см. табл. 29).

Таким образом, при эндометриозе вне зависимости от стадии заболевания отмечалось усиление экспрессии мРНК RAGE моноцитами, повышение количества периферических CD86+ нейтрофилов при снижении уровня CD36+ и CD204+ моноцитов и перитонеальных макрофагов, CD204+ нейтрофилов и CD11b+ моноцитов по сравнению с показателями здоровых женщин. Только для пациенток с «малыми» формами эндометриоза было характерно повышение содержания TLR2+ моноцитов, а отличительной характеристикой женщин с эндометриозом III–IV стадий являлось усиление экспрессии мРНК RAGE перитонеальными макрофагами, повышение количества TLR2+ макрофагов при сниженном содержании CD11b+ нейтрофилов и макрофагов.

## **5.2. Изменение содержания растворимой формы рецептора конечных продуктов гликозилирования в сыворотке крови и в перитонеальной жидкости у пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии**

Важную роль в регуляции реакций врожденного иммунитета играют растворимые формы рецепторов различной природы, действие которых может отличаться от оказываемого мембранной формой молекулы. В число факто-



ров, регулирующих активность фагоцитов как в мембраносвязанной, так и в растворимой форме, входит RAGE. В связи с этим определение сывороточного содержания RAGE может дать важную информацию об особенностях функционирования клеток фагоцитарного ряда при эндометриозе. В нашем исследовании мы оценили содержание RAGE в сыворотке крови и в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом различной степени тяжести (табл. 30 и 31).

Анализ полученных результатов показал, что в сыворотке крови пациенток основной группы уровень RAGE существенно превышал таковой у женщин контроля ( $p = 0,014$ ). У пациенток группы сравнения сывороточное содержание RAGE было максимальным и достоверно повышенным как по сравнению с контрольными значениями, так и по сравнению с показателями женщин основной клинической группы ( $p = 0,004$ ,  $p = 0,042$  соответственно) (табл. 30).

Таблица 30 – Особенности сывороточного содержания растворимой формы рецептора конечных продуктов гликозилирования при эндометриозе различной степени тяжести

Параметр	Контрольная группа (n = 16)	Основная группа (эндометриоз I–II стадии) (n = 44)	$p_1$	Группа сравнения (эндометриоз III–IV стадии) (n = 6)	$p_1$	$p_2$
RAGE, пкг/мл	1169,00 [380,05; 1588,00]	1514,5 [1030,0; 23778,0]	0,014	6698,5 [3714,0; 8446,0]	0,004	0,042

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%-Q75%);  $p_1$  – дано по сравнению с контрольной группой;  $p_2$  – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии.

При изучении локального содержания RAGE при эндометриозе мы выявили, что у женщин с «малыми» формами эндометриоза концентрация RAGE в перитонеальной жидкости не отличается от таковой в контрольной группе ( $p = 0,922$ ). При этом у пациенток с эндометриозом III–IV стадии уровень RAGE в перитонеальной жидкости был выше контрольных значений и показателей в основной группе ( $p = 0,046$ ,  $p = 0,000$  соответственно) (табл. 31).

Таблица 31 – Особенности содержания растворимой формы рецептора конечных продуктов гликозилирования в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом различной степени тяжести

Параметр	Контрольная группа (n = 12)	Основная группа (эндометриоз I–II стадии) (n = 16)	$p_1$	Группа сравнения (эндометриоз III–IV стадии) (n = 11)	$p_1$	$p_2$
RAGE, пкг/мл	17,23 [0,00; 327,45]	33,04 [0,00; 107,49]	–	267,9 [170,3; 366,9]	–	0,000

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%-Q75%);  $p_1$  – дано по сравнению с контрольной группой;  $p_2$  – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии.

Итак, при эндометриозе содержание RAGE в сыворотке крови повышено пропорционально степени распространенности патологического процесса, а в перитонеальной жидкости уровень растворимой формы RAGE повышается только при III–IV стадии заболевания.

**5.3. Особенности внутриклеточной экспрессии  
провоспалительных цитокинов и их рецепции фагоцитами крови  
и перитонеальной жидкости у женщин  
с бесплодием и эндометриозом I–II стадии**

Для оценки уровня активации фагоцитов крови и перитонеальной жидкости при эндометриозе мы определяли внутриклеточную экспрессию провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF $\alpha$  моноцитами, нейтрофилами и макрофагами (табл. 32–34), а также изучили особенности рецепции TNF $\alpha$  его специфическими рецепторами TNFR1 (CD120a) и TNFR2 (табл. 33 и 34).

Нами было установлено, что в пуле моноцитов внутриклеточная экспрессия IL-1 $\beta$  была значительно снижена, а IL-6 и TNF $\alpha$  – повышена у пациенток с эндометриозом вне зависимости от его стадии (табл. 32). Статистически значимых различий в экспрессии провоспалительных цитокинов между группами женщин с «малыми» и распространенными стадиями эндометриоза нами выявлено не было ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Таблица 32 – Характеристика внутриклеточной экспрессии провоспалительных цитокинов моноцитами крови при эндометриозе различной степени тяжести, %

Параметр	Контрольная группа (n = 26)	Основная группа (эндометриоз I–II стадии) (n = 113)	Группа сравнения (эндометриоз III–IV стадии) (n = 24)
IL-1 $\beta$ +	59,16 $\pm$ 1,99	44,68 $\pm$ 2,77 $p_1 = 0,000$	44,38 $\pm$ 2,77 $p_1 = 0,000$
IL-6+	55,60 $\pm$ 1,91	61,29 $\pm$ 1,42 $p_1 = 0,020$	66,35 $\pm$ 2,27 $p_1 = 0,001$
TNF $\alpha$ +	51,99 $\pm$ 2,12	61,87 $\pm$ 1,13 $p_1 = 0,000$	62,94 $\pm$ 2,56 $p_1 = 0,002$

Примечание:  $p_1$  – дано по сравнению с контрольной группой.

В пуле периферических нейтрофилов достоверные различия во внутриклеточной экспрессии провоспалительных цитокинов были выявлены нами только в группе пациенток основной группы (табл. 33). Уровень IL-1 $\beta$ + и TNF $\alpha$ + нейтрофилов при эндометриозе I–II стадии был выше аналогичных показателей в группе здоровых женщин ( $p = 0,009$ ,  $p = 0,002$  соответственно). В группе сравнения содержание IL-1 $\beta$ +, IL-6+ и TNF $\alpha$ + нейтрофилов, хотя и несколько превышали таковые в контроле, но эти различия не были статистически достоверны ( $p > 0,0$  во всех случаях).

Таблица 33 – Характеристика внутриклеточной экспрессии провоспалительных цитокинов периферическими нейтрофилами при эндометриозе различной степени тяжести. %

Параметр	Контрольная группа (n = 23)	Основная группа (эндометриоз I–II стадии) (n = 108)	Группа сравнения (эндометриоз III–IV стадии) (n = 17)
IL-1 $\beta$ +	57,98 $\pm$ 2,58	65,91 $\pm$ 1,18 $p_1 = 0,009$	65,82 $\pm$ 2,90 $p_1 = 0,051$
IL-6+	60,67 $\pm$ 2,69	67,13 $\pm$ 2,64	72,09 $\pm$ 3,66 $p_1 = 0,081$
TNF $\alpha$ +	59,58 $\pm$ 2,32	68,30 $\pm$ 1,21 $p_1 = 0,002$	66,99 $\pm$ 3,33

Примечание:  $p_1$  – дано по сравнению с контрольной группой.

На локальном уровне изменения внутриклеточной экспрессии провоспалительных цитокинов при эндометриозе имели другой характер и были более выражены в группе женщин с распространенным эндометриозом. Так, при эндометриозе I–II стадии мы выявили достоверное повышение по сравнению с контролем экспрессии IL-1 $\beta$ + и TNF $\alpha$  в пуле макрофагов ( $p = 0,000$ ,  $p = 0,003$  соответственно) (табл. 34), тогда как у пациенток с эндометриозом III–IV стадии было отмечено

значительное усиление внутриклеточной экспрессии макрофагами не только IL-1 $\beta$ + и TNF $\alpha$ , но и IL-6 ( $p = 0,000$  во всех случаях). При этом различий между группами пациенток с эндометриозом мы не выявили ( $p > 0,05$  во всех случаях) (табл. 34).

Таблица 34 – Характеристика внутриклеточной экспрессии провоспалительных цитокинов перитонеальными макрофагами при эндометриозе различной степени тяжести, %

Параметр	Контрольная группа (n = 16)	Основная группа (эндометриоз I–II стадии) (n = 19)	Группа сравнения (эндометриоз III–IV стадии) (n = 12)
IL-1 $\beta$ +	65,96 $\pm$ 1,74	77,88 $\pm$ 2,33 $p_1 = 0,000$	81,07 $\pm$ 2,00 $p_1 = 0,000$
IL-6+	61,11 $\pm$ 2,71	69,54 $\pm$ 3,01	72,09 $\pm$ 3,29 $p_1 = 0,034$
TNF $\alpha$ +	61,08 $\pm$ 2,71	77,27 $\pm$ 3,70 $p_1 = 0,003$	75,17 $\pm$ 1,75 $p_1 = 0,000$

Примечание:  $p_1$  – дано по сравнению с контрольной группой.

Поскольку у всех женщин с эндометриозом вне зависимости от его стадии было выявлено значительное усиление внутриклеточной продукции TNF $\alpha$  фагоцитами крови и перитонеальной жидкости, мы изучили особенности рецепции этого провоспалительного цитокина с помощью его специфических рецепторов – TNFR1 (CD120a) и TNFR2. В нашем исследовании мы определяли мембранную экспрессию CD120a молекул в популяциях периферических и перитонеальных фагоцитов, а также оценивали концентрацию растворимой формы TNFR2 на системном (сыворотка) и локальном (перитонеальная жидкость) уровнях.

Изучение содержания CD120a+ клеток в пулах периферических моноцитов и нейтрофилов, а также в популяции перитонеальных макрофагов не выявило каких-либо изменений этого параметра у пациенток с эндометриозом различных стадий ( $p > 0,05$  во всех случаях) (табл. 35).

Таблица 35 – Характеристика мембранной экспрессии TNFR1 (CD120a) молекул фагоцитами крови и перитонеальной жидкости при эндометриозе различной степени тяжести, %

Параметр	Контрольная группа (n = 15)	Основная группа (эндометриоз I–II стадии) (n = 73)	Группа сравнения (эндометриоз III–IV стадии) (n = 111)
CD120a+ моноциты	49,51 ± 2,89	48,28 ± 1,42	48,66 ± 3,18
CD120a+ нейтрофилы	41,96 ± 3,18	44,27 ± 1,73	42,55 ± 4,74
CD120a+ макрофаги	50,98 ± 6,52	48,90 ± 1,34	53,47 ± 2,90

При этом содержание растворимой формы специфического рецептора TNF $\alpha$  2 типа – sTNFR2 на системном и локальном уровне изменялось у пациенток с эндометриозом III–IV стадий (рис. 6 и 7, табл. 36). У женщин данной клинической группы мы выявили достоверное увеличение концентрации sTNFR2 в сыворотке крови по сравнению с показателями здоровых женщин ( $p = 0,018$ ) и пациентками основной клинической группой ( $p = 0,017$ ) (рис. 6, табл. 36).

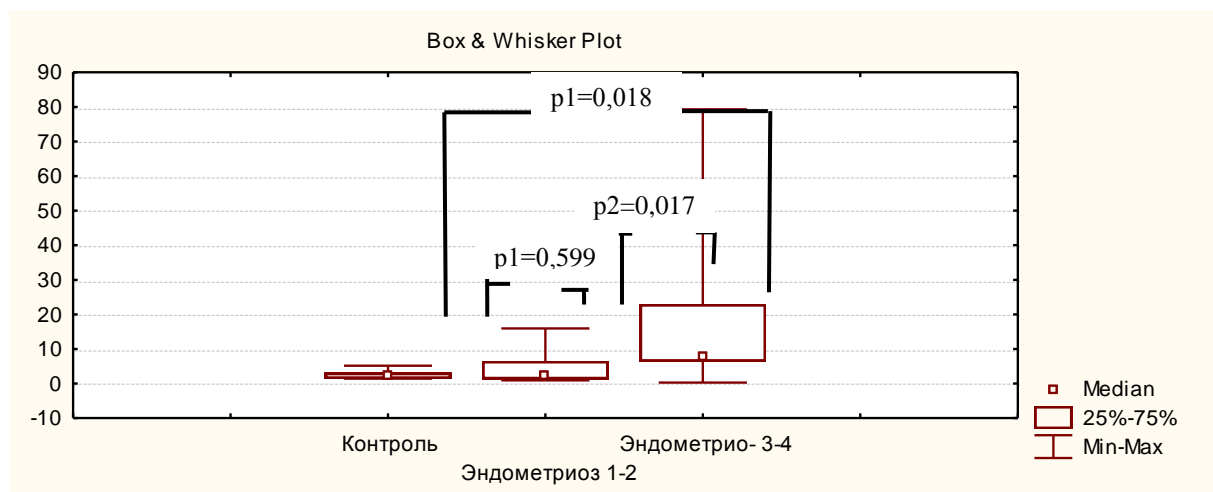


Рисунок 6 – Характеристика сывороточного содержания sTNFR2 при эндометриозе различной степени тяжести

В перитонеальной жидкости пациенток с распространенным эндометриозом содержание sTNFR2 также было максимальным, но достоверное повышение

концентрации sTNFR2 было отмечено лишь по сравнению с группой женщин с «малыми» формами эндометриоза ( $p = 0,019$ ) (рис. 7). Повышение перитонеального уровня sTNFR2 относительно показателей здоровых фертильных женщин носило характер выраженной тенденции ( $p = 0,059$ ) (табл. 36).

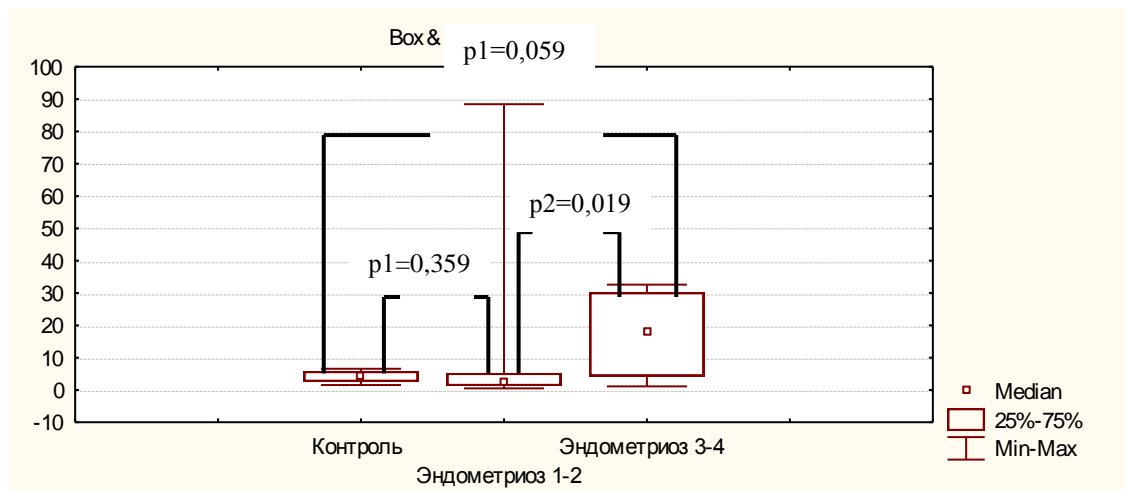


Рисунок 7 – Характеристика содержания sTNFR2 в перитонеальной жидкости при эндометриозе различной степени тяжести

Таблица 36 – Характеристика системного и локального содержания sTNFR2 при эндометриозе различной степени тяжести

Параметр	Контрольная группа (n = 17)	Основная группа (эндометриоз I–II стадии) (n = 63)	Группа сравнения (эндометриоз III–IV стадии) (n = 9)
Сывороточная концентрация sTNFR2, пкг/мл	1,74 [1,42; 3,05]	2,22 [1,31; 6,47]	7,76 [6,41; 22,92] $p_1 = 0,018$ $p_2 = 0,017$
Перитонеальная концентрация sTNFR2, пкг/мл	3,59 [2,49; 5,75]	2,38 [1,27; 5,24]	17,90 [4,29; 30,17] $p_2 = 0,019$

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%-Q75%);  $p_1$  – дано по сравнению с контрольной группой;  $p_2$  – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии.

Таким образом, при эндометриозе вне зависимости от стадии заболевания снижена внутриклеточная экспрессия IL-1 $\beta$  моноцитами и повышена экспрессия TNF $\alpha$  и IL-6 в пуле моноцитов и IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  в пуле перитонеальных макрофагов по сравнению с показателями здоровых фертильных женщин. Отличительной характеристикой пациенток основной клинической группы была усиленная внутриклеточная экспрессия IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  нейтрофилами, в то время как женщины с распространенным эндометриозом характеризовались высоким уровнем IL-6+ макрофагов и повышенной сывороточной и перитонеальной концентрацией sTNFR2.

#### **5.4. Взаимосвязь активности клеток врожденного иммунитета у пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии с наличием маркеров бактериально-вирусного инфицирования**

Мы попытались установить возможные факторы, влияющие на активность клеток фагоцитарного ряда у пациенток с эндометриозом. Известно, что активация фагоцитов в первую очередь может быть вызвана инфекционным фактором. Для уточнения взаимосвязи между иммунными нарушениями и особенностями инфицирования пациенток с эндометриозом I–II стадии и бесплодием мы провели дифференцированный анализ иммунологических показателей у женщин основной группы в зависимости от наличия или отсутствия у них маркеров острого вирусного инфицирования (IgM антител к ВПГ, ЦМВ и ВЭБ), острого бактериального инфицирования (IgA антител к хламидии трахоматис, уреоплазме уреалитикум, микоплазме хоминис) и хронического бактериального инфицирования (IgG антител к вышеперечисленным бактериальным инфекциям). Характеристика иммунологических показателей, которые изменялись в зависимости от наличия или отсутствия маркеров вирусного инфицирования, представлена в таблицах 36–38.

Подгруппы пациенток с наличием острого вирусного инфицирования отличались от женщин без него более высоким уровнем CD86+ моноцитов, TLR2+



нейтрофилов и CD204+ макрофагов и более низким относительным содержанием TNF $\alpha$ + моноцитов ( $p = 0,028$ ,  $p = 0,011$ ,  $p = 0,015$ ,  $p = 0,001$  соответственно) (табл. 37).

Наличие маркеров острого бактериального инфицирования ассоциировалось с более низким уровнем CD36+, IL-1 $\beta$ + и CD86+ нейтрофилов, а также с более высокими значениями CD204+ макрофагов ( $p = 0,007$ ,  $p = 0,032$ ,  $p = 0,043$ ,  $p = 0,026$  соответственно) (табл. 38).

Таблица 37 – Изменение показателей врожденного иммунитета у пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии в зависимости от наличия маркеров острого вирусного инфицирования, %

Параметр	Наличие маркеров острой вирусной инфекции (n = 17)	Отсутствие маркеров острой вирусной инфекции (n = 43)	p
CD86+ моноциты	67,35 $\pm$ 2,98	56,31 $\pm$ 3,86	0,028
TNF $\alpha$ + моноциты	55,85 $\pm$ 2,38	65,75 $\pm$ 1,37	0,001
TLR2+ нейтрофилы	78,70 $\pm$ 1,61	72,58 $\pm$ 1,72	0,011
CD204+ макрофаги	57,99 $\pm$ 2,71	41,00 $\pm$ 4,52	0,015

Примечание: p – дано по сравнению с группой с наличием маркеров инфицирования.

Таблица 38 – Изменение показателей врожденного иммунитета у пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии в зависимости от наличия маркеров острого бактериального инфицирования, %

Параметр	Наличие маркеров острой вирусной инфекции (n = 26)	Отсутствие маркеров острой вирусной инфекции (n = 54)	p
CD36+ нейтрофилы	46,42 $\pm$ 3,21	58,40 $\pm$ 2,78	0,007
IL-1 $\beta$ + нейтрофилы	65,53 $\pm$ 1,81	70,65 $\pm$ 1,47	0,032
CD86+ нейтрофилы	28,91 $\pm$ 4,31	40,87 $\pm$ 3,61	0,043
CD204+ макрофаги	58,25 $\pm$ 3,19	43,56 $\pm$ 4,50	0,026

Примечание: p – дано по сравнению с группой с наличием маркеров инфицирования.

У пациенток с маркерами хронического бактериального инфицирования отмечались более высокие значения CD86+ и IL-1 $\beta$ + моноцитов, CD204+ макрофагов и сниженное содержание TNF $\alpha$ + моноцитов ( $p = 0,025$ ,  $p = 0,031$ ,  $p = 0,015$ ,  $p = 0,016$  соответственно) (табл. 39).

Таблица 39 – Изменение показателей врожденного иммунитета у пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии в зависимости от наличия маркеров хронического бактериального инфицирования, %

Параметр	Наличие маркеров острой вирусной инфекции (n = 33)	Отсутствие маркеров острой вирусной инфекции (n = 50)	p
CD86+ моноциты	66,91 $\pm$ 3,39	55,14 $\pm$ 3,81	0,025
IL-1 $\beta$ + моноциты	48,95 $\pm$ 2,05	43,07 $\pm$ 1,73	0,031
IL-6+ моноциты	59,06 $\pm$ 2,64	66,23 $\pm$ 1,90	0,032
TNF $\alpha$ + моноциты	58,62 $\pm$ 2,39	65,67 $\pm$ 1,42	0,016
CD204+ макрофаги	57,98 $\pm$ 2,71	41,00 $\pm$ 4,53	0,015

Примечание: p – дано по сравнению с группой с наличием маркеров инфицирования.

Таким образом, наличие или отсутствие маркеров бактериально-вирусного инфицирования ассоциировалось с изменением ряда показателей врожденного иммунитета у пациенток основной группы. При этом острое вирусное и хроническое бактериальное инфицирование в основном сопровождалось изменениями функции моноцитов, тогда как при остром бактериальном инфицировании отличия выявлялись в популяции нейтрофилов. Сопоставление выявленных изменений с особенностями показателей врожденного иммунитета, характерных в целом для пациенток с бесплодием и эндометриозом, не выявило однонаправленных изменений. Это позволяет сделать вывод о том, что нарушения реакций врожденного звена иммунитета при эндометриозе не связаны с наличием инфекционного фактора.

## **Глава 6. ВЛИЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ С ТРАДИЦИОННЫМ ВЕДЕНИЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ И СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ I–II СТАДИИ**

### **6.1. Сравнительная клиническая характеристика женщин, получавших различные виды терапии в послеоперационном периоде**

В нашем исследовании женщины основной клинической группы в зависимости от тактики ведения послеоперационного периода были подразделены на три подгруппы: I – 150 пациенток с традиционным ведением послеоперационного периода; II – 75 женщин, получавших в первые 5 дней после лапароскопии Пентоксифиллин внутривенно и III – 39 пациенток, получавших после операции в течение 10 дней ГМДП (Ликопид) per os. Отбор женщин в различные подгруппы осуществлялся методом случайной выборки. Мы провели сравнительную клиническую характеристику женщин в выделенных подгруппах для определения возможности сопоставления данных (табл. 40–50).

По многим сравниваемым параметрам выделенные подгруппы не имели достоверных различий. Так, мы не выявили различий по методам контрацепции, которую использовали пациентки, по наличию в анамнезе гинекологических операций, по жалобам пациенток и по частоте встречаемости у них маркеров бактериального и вирусного инфицирования (табл. 43, 46, 48).

В то же время по ряду параметров мы выявили некоторые отличия у пациенток трех подгрупп с различным ведением послеоперационного периода. Так, в подгруппе пациенток, получавших ГМДП (Ликопид), был выше средний возраст и реже встречались женщины раннего репродуктивного возраста (до 30 лет) по сравнению с подгруппой с традиционным ведением послеоперационного периода ( $p = 0,006$  в обоих случаях) и с подгруппой женщин, получавших Пентоксифиллин ( $p = 0,000$ ,  $p = 0,009$  соответственно). Кроме того, в подгруппе пациен-

ток, получавших ГМДП (Ликопид), чаще встречались женщины среднего (31–35 лет) репродуктивного возраста, чем в группе с традиционным ведением послеоперационного периода ( $p = 0,04$ ), и чаще, чем в подгруппе женщин, получавших Пентоксифиллин, встречались женщины позднего (36–45 лет) репродуктивного возраста ( $p = 0,02$ ) (табл. 40).

Таблица 40 – Сравнительная характеристика возрастного состава женщин, получавших различные виды терапии в послеоперационном периоде

Показатель		Женщины с бесплодием и эндометриозом I–II стадии		
		с традиционным ведением послеоперационного периода (n = 150)	получавшие Пентоксифиллин (n = 75)	получавшие ГМДП (Ликопид) (n = 39)
Средний возраст, годы		29 [27; 32]	29 [26; 31]	32 [29; 34] $p_1 = 0,006$ $p_2 = 0,000$
Число женщин, абс. (%)	до 30 лет	82 (54,7)	42 (56,0)	11 (28,2) $p_1 = 0,006$ $p_2 = 0,009$
	31–35 лет	62 (41,3)	33 (44,0)	24 (61,5) $p_1 = 0,04$
	36–45 лет	6 (4,0)	0 (0)	4 (10,3) $p_2 = 0,02$

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%-Q75%);  $p_1$  – дано по сравнению с группой женщин с традиционным ведением послеоперационного периода;  $p_2$  – дано по сравнению с группой женщин, получавших Пентоксифиллин.

Нами также было выявлено, что женщины, получавшие в послеоперационном периоде Пентоксифиллин и ГМДП (Ликопид), отличались от пациенток с традиционным ведением послеоперационного периода более поздним средним

возрастом menarche ( $p = 0,01$  в обоих случаях), а у оперированных, получавших Пентоксифиллин, мы выявили более высокую частоту несвоевременного становления менструаций, чем у женщин с традиционным ведением послеоперационного периода ( $p = 0,01$ ) (табл. 41). Кроме того, в подгруппе женщин, получавших иммуномодулятор ГМДП (Ликопид), был несколько выше средний возраст начала половой жизни, чем у пациенток с традиционным ведением послеоперационного периода ( $p = 0,03$ ) (табл. 42).

Выявлена достоверно меньшая длительность бесплодия у пациенток, получавших Пентоксифиллин, чем при традиционном лечении ( $p = 0,02$ ).

Таблица 41 – Становление и характер менструальной функции женщин, получавших различные виды терапии в послеоперационном периоде

Показатель	Женщины с бесплодием и эндометриозом I–II стадии		
	с традиционным ведением послеоперационного периода (n = 150)	получавшие Пентоксифиллин (n = 75)	получавшие ГМДП (Ликопид) (n = 39)
Средний возраст menarche, лет	13 [12; 14]	14 [13; 14] $p_1 = 0,01$	13 [12; 14] $p_2 = 0,01$
Несвоевременное становление менструаций, абс. (%)	5 (3,3)	10 (13,3) $p_1 = 0,01$	2 (5,1)
Раннее menarche, абс. (%)	2 (1,3)	3 (4,0)	0 (0)
Позднее menarche, абс. (%)	3 (2,0)	7 (9,3)	2 (5,1)
Средняя продолжительность менструального цикла, сут	28 [28; 30]	28 [28; 30]	28 [27; 30]
Средняя длительность менструации, сут	5 [4; 6]	5 [4; 5]	5 [4; 6]

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%-Q75%);  $p_1$  – дано по сравнению с группой женщин с традиционным ведением послеоперационного периода;  $p_2$  – дано по сравнению с группой женщин, получавших Пентоксифиллин.

Таблица 42 – Характеристика репродуктивной функции женщин, получавших различные виды терапии в послеоперационном периоде

Показатель	Женщины с бесплодием и эндометриозом I–II стадии		
	с традиционным ведением послеоперационного периода (n = 150)	получавшие Пентоксифиллин (n = 75)	получавшие ГМДП (Ликопид) (n = 39)
Средний возраст начала половой жизни	18 [17; 19]	18 [18; 19]	18 [18; 20] p <sub>1</sub> = 0,03
Бесплодие I, абс. (%)	88 (58,7)	44 (58,7)	20 (51,3)
Бесплодие II, абс. (%)	62 (41,3)	31 (41,3)	19 (48,7)
Длительность бесплодия, лет	3 [2; 5]	3 [2; 4] p <sub>1</sub> = 0,02	3 [2; 4]
1–3 года, абс. (%)	81 (54,4)	51 (68,0)	24 (61,5)
4 года и более, абс. (%)	68 (45,5)	24 (32,0)	15 (38,5)
Среднее количество беременностей на 1 женщину	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0 [0; 1]
Среднее количество своевременных родов на 1 женщину	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
Своевременные роды, абс. (%)	31 (20,7%)	12 (16,0%)	9 (23,1%)
Среднее количество абортов на 1 женщину	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
Артифициальные аборты, абс. (%)	34 (22,5)	13 (17,3)	7 (18,0)
Самопроизвольные и/или замершие беременности, абс. (%)	19 (12,6)	16 (21,3)	9 (23,1)

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%-Q75%) ; p<sub>1</sub> – дано по сравнению с группой женщин с традиционным ведением послеоперационного периода.

Таблица 43 – Используемые методы контрацепции у женщин, получавших различные виды терапии в послеоперационном периоде

Показатель	Женщины с бесплодием и эндометриозом I–II стадии					
	с традиционным ведением послеоперационного периода (n = 150)		получавшие Пентоксифиллин (n = 75)		получавшие ГМДП (Ликопид) (n = 39)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВМК	2	1,3	0	0	0	0
КОК	7	4,6	8	10,7	1	2,5
Презерватив	8	5,3	5	6,7	2	5,1
Не использовали контрацепцию	137	91,3	62	82,7	37	94,9

Изучение структуры перенесенных заболеваний и оперативных вмешательств в анамнезе показало, что у женщин, получавших Ликопид, чаще встречались сердечно-сосудистые заболевания, чем в подгруппе с традиционным ведением послеоперационного периода ( $p = 0,03$ ). Аппендэктомия и грыжесечение мы чаще выявляли в подгруппах пациенток, получавших Пентоксифиллин и ГМДП (Ликопид), чем у женщин с традиционной терапией ( $p = 0,01$  и  $p = 0,006$  соответственно) (табл. 44).

Нами также была выявлена более высокая частота воспалительных заболеваний органов малого таза у пациенток, получавших Пентоксифиллин, чем при традиционном лечении ( $p = 0,04$ ). Кроме того, женщин, получавших Пентоксифиллин, отличало от пациенток с традиционным ведением послеоперационного периода и обследованных, получавших ГМДП (Ликопид), более низкая частота встречаемости неинвазивных заболеваний шейки матки ( $p = 0,02$ ,  $p = 0,004$  соответственно) и высокая частота гиперпролактинемии ( $p = 0,01$ ,  $p = 0,005$ ) (табл. 45, 46).

Таблица 44 – Перенесенные заболевания и оперативные вмешательства в анамнезе женщин, получавших различные виды терапии в послеоперационном периоде

Показатель	Женщины с бесплодием и эндометриозом I–II стадии					
	с традиционным ведением послеоперационного периода (n = 150)		получавшие Пентоксифиллин (n = 75)		получавшие ГМДП (Ликопид) (n = 39)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Частые респираторные заболевания	24	16,0	11	14,7	9	23,1
Сердечно-сосудистые заболевания (нейроциркуляторная дистония по гипо- или гипертоническому типу)	24	15,9	14	18,7	12	30,8 $p_1 = 0,03$
Варикозная болезнь нижних конечностей	5	3,3	1	1,3	1	2,6
Заболевания мочевыделительной системы (хр. пиелонефрит, хр. цистит, МКБ)	14	9,3	6	8,0	4	10,3
Заболевания желудочно-кишечного тракта (хр. гастрит и/или гастродуоденит, хр. холецистит, ЖКБ, язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки.)	20	13,3	9	12,0	6	15,4
Заболевания органов дыхания (хр. ларингит, хр. бронхит, пневмония, бронхиальная астма)	20	13,2	5	6,7	6	15,4
Заболевания щитовидной железы	7	4,6	2	2,7	2	5,1
Аллергические реакции	30	19,9	16	21,3	9	23,1
Оперативные вмешательства	40	26,5	24	32,0	15	38,5
Аппендэктомия, грыжесечение	10	6,6	14	19,7 $p_1 = 0,01$	9	23,1 $p_1 = 0,006$

Примечание:  $p_1$  – дано по сравнению с группой женщин с традиционным ведением послеоперационного периода.



Таблица 45 – Гинекологическая патология в анамнезе женщин, получавших различные виды терапии в послеоперационном периоде

Показатель	Женщины с бесплодием и эндометриозом I–II стадии					
	с традиционным ведением послеоперационного периода (n = 150)		получавшие Пентоксифиллин (n = 75)		получавшие ГМДП (Ликопид) (n = 39)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Воспалительные заболевания органов малого таза (эндометриты, сальпингиты, аднекситы)	53	35,1	38	50,7 p <sub>1</sub> = 0,04	13	33,3
Неинвазивные заболевания шейки матки	26	17,2	4	5,3 p <sub>1</sub> = 0,02	10	25,6 p <sub>2</sub> = 0,004
Кисты яичников	3	2,0	3	4,0	0	0
Полип эндометрия	5	3,3	3	4,0	1	2,6
Гиперпролактинемия	13	8,6	16	21,3 p <sub>1</sub> = 0,01	0	0 p <sub>2</sub> = 0,005

Примечание: p<sub>1</sub> – дано по сравнению с группой женщин с традиционным ведением послеоперационного периода; p<sub>2</sub> – дано по сравнению с группой женщин, получавших Пентоксифиллин.

Таблица 46 – Гинекологические операции в анамнезе женщин, получавших различные виды терапии в послеоперационном периоде

Показатель	Женщины с бесплодием и эндометриозом I–II стадии					
	с традиционным ведением послеоперационного периода (n = 150)		получавшие Пентоксифиллин (n = 75)		получавшие ГМДП (Ликопид) (n = 39)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тубэктомия	3	2,0	0	0	0	0
Оперативные вмешательства на яичниках (цистэктомия, резекция яичника)	3	2,0	3	4,0	0	0
Деструкция очагов эндометриоза (ДОЭ) в анамнезе	19	12,6	5	6,7	6	15,4

Подгруппу женщин, получавших Пентоксифиллин, отличала от пациенток с традиционным ведением послеоперационного периода повышенная частота ИППП в анамнезе, в частности – бактериальные инфекции ( $p = 0,03$  в обоих случаях). При этом у женщин, получавших как Пентоксифиллин, так и ГМДП (Ликопид), в анамнезе чаще отмечалось сочетание бактериального и вирусного инфицирования, чем при традиционном лечении ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,04$  соответственно) (табл. 47, 48)

Таблица 47 – Характеристика инфекционного статуса женщин, получавших различные виды терапии в послеоперационном периоде

Показатель	Женщины с бесплодием и эндометриозом I–II стадии					
	с традиционным ведением послеоперационного периода (n = 150)		получавшие Пентоксифиллин (n = 75)		получавшие ГМДП (Ликопид) (n = 39)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ИППП в анамнезе	37	24,5	30	40,0 $p_1 = 0,03$	8	20,5
Бактериальное инфицирование	22	14,6	21	28,0 $p_1 = 0,03$	4	10,3
Вирусное инфицирование	15	9,9	18	24,0 $p_1 = 0,01$	4	10,3
Сочетание бактериально-вирусного инфицирования	3	2,0	10	13,3 $p_1 = 0,002$	0	0 $p_2 = 0,04$

Примечание:  $p_1$  – дано по сравнению с группой женщин с традиционным ведением послеоперационного периода;  $p_2$  – дано по сравнению с группой женщин, получавших Пентоксифиллин.

Таблица 48 – Жалобы пациенток, получавших различные виды терапии в послеоперационном периоде

Показатель	Женщины с бесплодием и эндометриозом I–II стадии					
	с традиционным ведением послеоперационного периода (n = 150)		получавшие Пентоксифиллин (n = 75)		получавшие ГМДП (Ликопид) (n = 39)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Полименорея	48	32,0	17	22,7	10	25,6
Альгодисменорея	89	59,3	40	53,3	18	46,2
Диспареуния	20	13,3	7	9,3	6	15,4
Дисхезия	2	1,3	1	1,3	2	5,1
Рецидив эндометриоза	19	12,6	5	5,7	6	15,4

Показатели гормонального статуса в целом были сравнимы в исследуемых подгруппах (табл. 49), однако у женщин, получавших иммуномодулирующую терапию, отмечались более высокие показатели ингибина В, чем у пациенток с традиционным ведением послеоперационного периода ( $p = 0,008$ ) (табл. 50).

Таблица 49 – Характеристика гормонального статуса женщин, получавших различные виды терапии в послеоперационном периоде

Показатель	Женщины с бесплодием и эндометриозом I–II стадии		
	с традиционным ведением послеоперационного периода (n = 150)	получавшие Пентоксифиллин (n = 75)	получавшие ГМДП (Ликопид) (n = 39)
ФСГ, мЕД/л	6,29 [4,0; 8,26]	10,3 [6,43; 12,15]	–
ЛГ, мЕД/л	8,17 [6,85; 10,73]	16,98 [11,04; 29,86] $p_1 = 0,03$	-

Окончание табл. 49

Показатель	Женщины с бесплодием и эндометриозом I–II стадии		
	с традиционным ведением послеоперационного периода (n = 150)	получавшие Пентоксифиллин (n = 75)	получавшие ГМДП (Ликопид) (n = 39)
Эстрадиол, пг/мл	116,8 [79,1; 223,7]	111,7 [90,12; 141,55]	–
Ингибин В, пг/мл	51,59 [26,69; 72,46]	46,85 [30,6; 97,65]	81,85 [51,44;101,1] p <sub>1</sub> = 0,008
АМГ, нг/мл	7,69 [2,96; 11,78]	5,59 [3,42; 12,33]	8,44 [1,85; 13,55]

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%-Q75%); p<sub>1</sub> – дано по сравнению с группой женщин с традиционным ведением послеоперационного периода.

Таблица 50 – Характеристика инфекционного статуса женщин, получавших различные виды терапии в послеоперационном периоде

Показатель	Женщины с бесплодием и эндометриозом I–II стадии					
	с традиционным ведением послеоперационного периода		получавшие Пентоксифиллин		получавшие ГМДП (Ликопид)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
HSV1,2 - IgM	5 (n = 37)	13,5	14 (n = 61)	23,0	3 (n = 32)	9,4
CMV - IgM	7 (n = 37)	18,9	12 (n = 61)	19,7	5 (n = 32)	15,6
EBV - IgM	1 (n = 21)	4,8	0 (n = 39)	0	0 (n = 0)	0
EBV-IgG-EA	16 (n = 21)	4,8	0 (n = 39)	0	0 (n = 0)	0

Окончание табл. 50

Показатель	Женщины с бесплодием и эндометриозом I–II стадии					
	с традиционным ведением послеоперационного периода		получавшие Пентоксифиллин		получавшие ГМДП (Ликопид)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Chlamydia trachomatis – IgG	9 (n = 37)	24,3	1 (n = 61)	18,0	4 (n = 32)	12,5
Mycoplasma hominis - IgG	8 (n = 37)	21,6	22 (n = 61)	36,1	7 (n = 32)	21,9
Ureaplasma urealyticum -IgG	6 (n = 37)	12,2	19 (n = 61)	31,1	10 (n = 32)	31,3
Chlamydia trachomatis – IgM	2 (n = 37)	5,4	3 (n = 61)	4,9	1 (n = 32)	3,1
Chlamydia trachomatis – IgA	2 (n = 22)	9,1	3 (n = 29)	10,3	4 (n = 32)	12,5
Mycoplasma hominis - IgA	7 (n = 37)	18,9	12 (n = 61)	19,7	11 (n = 32)	34,4
Ureaplasma urealyticum -IgA	3 (n = 37)	8,1	12 (n = 61)	19,7	5 (n = 32)	15,6
Toxoplasma gondii IgM	1 (n = 24)	4,2	1 (n = 37)	2,7	0 (n = 32)	0
Toxoplasma gondii IgG	15 (n = 37)	40,5	22 (n = 61)	36,1	17 (n = 32)	53,1
Mycoplasma pneumoniae IgG	7 (n = 28)	25,0	(n = 58)	13,8	7 (n = 32)	21,9
Chlamydia pneumoniae IgG	6 (n = 29)	20,7	18 (n = 58)	31,0	9 (n = 32)	28,1

Итак, выделенные три подгруппы женщин с эндометриозом I–II стадий, различающиеся используемой терапией в послеоперационном периоде, в целом были сравнимы по многим показателям клинической характеристики. Однако следует отметить, что пациенток, получавших Пентоксифиллин, отличало от женщин с традиционным ведением послеоперационного периода более позднее становление менархе, повышенная частота несвоевременного становления менструальной функции, наличие в анамнезе аппендэктомий и грыжесечения, воспалительных заболеваний органов малого таза, гиперпролактинемии, ИППП (бактериальной и сочетанной бактериально-вирусной природы) при меньшей длительности у них бесплодия и сниженной частоты неинвазивных заболеваний шейки матки. Подгруппа пациенток, получавших иммуномодулирующую терапию с использованием ГМДП (Ликопида), характеризовалась более высокими показателями среднего возраста при снижении частоты встречаемости женщин раннего репродуктивного периода (до 30 лет) и повышении частоты встречаемости пациенток позднего репродуктивного возраста. Кроме того, эта подгруппа пациенток отличалась от женщин с традиционным ведением послеоперационного периода более поздним возрастом наступления менархе и начала половой жизни, более частой встречаемостью сердечно-сосудистых заболеваний, аппендэктомии и грыжесечения, а также бактериально-вирусной инфекции в анамнезе и более высокими показателями ингибина В. В дальнейшем мы учитывали выявленные групповые отличия при интерпретации полученных нами данных.

**6.2. Взаимосвязь эффективности восстановления репродуктивной функции у пациенток с эндометриозом I–II стадии, получавших традиционную терапию в послеоперационном периоде, с особенностями их клинической характеристики**

Изучение эффективности лечения бесплодия у пациенток с эндометриозом I–II стадий, получавших после проведения лечебно-диагностической лапароско-

пии только традиционную терапию, показало, что беременность наступила у 43 из 150 обследованных в течение первого года после операции. Таким образом, эффективность хирургического лечения бесплодия составила, по нашим данным, 28,7%. Мы попытались выявить наиболее значимые клинические факторы, которые обуславливали успех восстановления репродуктивной функции пациенток с «малыми» формами эндометриоза после хирургического лечения.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что беременность чаще наступала у более молодых пациенток в возрасте до 30 лет. У женщин старше 31 года хирургическое лечение бесплодия чаще не имело успеха (табл. 51).

Таблица 51 – Взаимосвязь возраста и эффективности лечения бесплодия у женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших традиционную терапию в послеоперационном периоде

Показатель		Беременность наступила (n = 43)	Беременность не наступила (n = 107)
Средний возраст, годы		28 [26; 31]	29 [28; 32] $p_1 = 0,04$
Число женщин, абс. (%)	до 30 лет	30 (69,8)	52 (48,6) $p_1 = 0,03$
	Старше 31 года	13 (30,2)	55 (51,4) $p_1 = 0,02$
	31–35 лет	11 (25,6)	51 (47,7)
	36–45 лет	2 (4,7)	4 (3,7)

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%–Q75%);  $p_1$  – дано по сравнению с группой женщин с наступившей после лечения беременностью.

Мы не выявили влияния на успех лечения бесплодия параметров, характеризующих менструальную функцию (табл. 52), особенностей используемых методов контрацепции (табл. 53), перенесенных экстрагенитальных заболеваний, в



том числе гинекологических и оперативных вмешательств в анамнезе (табл. 54–56), жалоб пациенток (табл. 57), а также особенностей их инфекционного статуса в анамнезе и на момент обследования (табл. 58 и 59).

Таблица 52 – Становление и характер менструальной функции у женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших традиционную терапию в послеоперационном периоде

Показатель	Беременность наступила (n = 43)	Беременность не наступила (n = 107)
Средний возраст менархе, лет	13 [12; 14]	13 [12; 14]
Несвоевременное становление менструаций, абс. (%)	2 (4,7)	3 (7,5)
Раннее менархе, абс. (%)	0 (0)	2 (1,8)
Позднее менархе, абс. (%)	2 (4,7)	1 (1,0)
Средняя продолжительность менструального цикла	28 [27; 30]	28 [28; 30]
Средняя длительность менструации	5 [4; 6]	5 [4; 6]

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%–Q75%).

В то же время, по нашим данным, длительность бесплодия непосредственно связана с успехом восстановления репродуктивной функции у пациенток с эндометриозом I–II стадий после проведения лечебно-диагностической лапароскопии (табл. 53). Так, меньшая длительность бесплодия (1–3 года) в 1,9 раза повышает возможность наступления беременности после лапароскопии, а более длительный период бесплодия (4 года и более) в 1,3 раза увеличивает риск неуспешности хирургического лечения бесплодия у пациенток с эндометриозом I–II стадий.

Таблица 53 – Взаимосвязь особенностей репродуктивной функции в анамнезе с эффективностью лечения бесплодия у женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших традиционную терапию в послеоперационном периоде

Показатель	Беременность наступила (n = 43)	Беременность не наступила (n = 107)
Средний возраст начала половой жизни, лет	18 [18; 18]	18 [17; 19]
Бесплодие I, абс. (%)	25 (58,1)	63 (58,9)
Бесплодие II, абс. (%)	18 (41,9)	44 (41,2)
Длительность бесплодия, лет	3 [2; 4]	3 [3; 5] $p_1 = 0,01$
1–3 года, абс. (%)	30 (69,8%)	52 (48,7) $p_1 = 0,03$
Относительный риск ОР (95% ДИ)	1,9 (1,08; 3,37)	–
4 года и более, абс. (%)	13 (30,2)	56 (52,3) $p_1 = 0,02$
Относительный риск ОР (95% ДИ)	–	1,3 (1,05; 1,57)
Среднее количество беременностей на 1 женщину	0 [0; 2]	0 [0; 1]
Среднее количество своевременных родов на 1 женщину	0 [0; 0]	0 [0; 0]
Своевременные роды, абс. (%)	10 (23,3)	23 (21,5)
Среднее количество аборт на 1 женщину	0 [0; 1]	0 [0; 0]
Артифициальные аборты, абс. (%)	12 (27,9)	22 (20,6)
Самопроизвольные и/или замершие беременности, абс. (%)	7 (16,3)	12 (11,2)
Эктопическая беременность, абс. (%)	0 (0)	3 (2,8)

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%-Q75%);  $p_1$  – дано по сравнению с группой женщин с наступившей после лечения беременности.

Таблица 54 – Используемые методы контрацепции женщинами с эндометриозом I–II стадии, получавшими традиционную терапию в послеоперационном периоде

Показатель	Беременность наступила (n = 43)		Беременность не наступила (n = 107)	
	абс.	%	абс.	%
ВМК	1	2,3	1	1,0
КОК	4	9,3	3	2,8
Презерватив	3	7,0	5	4,7
Не использовали контрацепцию	35	81,4	98	91,6

Таблица 55 – Перенесенные заболевания и оперативные вмешательства в анамнезе женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших традиционную терапию в послеоперационном периоде

Показатель	Беременность наступила (n = 43)		Беременность не наступила (n = 107)	
	абс.	%	абс.	%
Частые респираторные заболевания	5	11,6	13	17,8
Сердечно-сосудистые заболевания (НЦД по гипо- или гипертоническому типу)	8	18,6	16	15,0
Варикозная болезнь нижних конечностей	4	9,3	1	1,0
Заболевания мочевыделительной системы (хр. пиелонефрит, хр. цистит, МКБ)	5	11,6	9	8,4
Заболевания желудочно-кишечного тракта (хр. гастрит и/или гастродуоденит, хр. холецистит, ЖКБ, язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки)	6	14,0	14	13,1

Окончание табл. 55

Показатель	Беременность наступила (n = 43)		Беременность не наступила (n = 107)	
	абс.	%	абс.	%
Заболевания органов дыхания (хр. ларингит, хр. бронхит, пневмония, бронхиальная астма)	3	7,0	17	15,9
Заболевания щитовидной железы	2	4,7	5	4,7
Аллергические реакции	8	18,6	22	20,6
Оперативные вмешательства	8	18,6	32	29,9
Аппендэктомия, грыжесечение	2	4,7	8	7,5

Таблица 56 – Гинекологическая патология в анамнезе женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших традиционную терапию в послеоперационном периоде

Показатель	Беременность наступила (n = 43)		Беременность не наступила (n = 107)	
	абс.	%	абс.	%
Воспалительные заболевания органов малого таза (эндометриты, сальпингиты, аднекситы)	15	34,9	38	35,5
Неопухолевые заболевания шейки матки	8	18,6	18	16,8
Кисты яичников	1	2,3	2	1,9
Полип эндометрия	2	4,7	2	2,8
Гиперпролактинемия	5	11,6	8	7,5

Таблица 57 – Гинекологические операции в анамнезе женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших традиционную терапию в послеоперационном периоде

Показатель	Беременность наступила (n = 43)		Беременность не наступила (n = 107)	
	абс.	%	абс.	%
Тубэктомия	0	0	3	2,8
Оперативные вмешательства на яичниках (цистэктомия, резекция яичника)	1	2,3	2	1,9
Деструкция очагов эндометриоза (ДОЭ) в анамнезе	2	4,7	17	15,9

Таблица 58 – Характеристика инфекционного статуса по данным анамнеза у женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших традиционную терапию в послеоперационном периоде

Показатель	Беременность наступила (n = 43)		Беременность не наступила (n = 107)	
	абс.	%	абс.	%
ИППП в анамнезе	12	27,9	25	23,4
Бактериальное инфицирование	9	20,9	13	12,2
Вирусное инфицирование	3	7,0	12	11,2
Сочетание бактериально-вирусного инфицирования	1	2,4	2	1,9

Таблица 59 – Жалобы женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших традиционную терапию в послеоперационном периоде

Показатель	Беременность наступила (n = 43)		Беременность не наступила (n = 107)	
	абс.	%	абс.	%
Полименорея	16	37,2	32	29,9
Альгодисменорея	27	62,8	62	57,9
Диспареуния	4	9,3	16	15,0
Дисхезия	0	0	3	2,8
Рецидив эндометриоза	2	4,7	17	15,9

Таблица 60 – Характеристика инфекционного статуса женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших традиционную терапию в послеоперационном периоде

Показатель	Беременность наступила		Беременность не наступила	
	абс.	%	абс.	%
HSV1,2 - IgM	2 (n = 14)	14,3	12 (n = 47)	25,5
CMV - IgM	1 (n = 14)	7,1	11 (n = 47)	23,4
EBV - IgM	0 (n = 13)	0	0 (n = 26)	0
EBV-IgG-EA	8 (n = 13)	61,5	15 (n = 26)	57,7
Chlamydia trachomatis – IgG	0 (n = 14)	0	11 (n = 47)	23,4
Mycoplasma hominis - IgG	6 (n = 14)	42,9	16 n= (47)	34,0
Ureaplasma urealyticum -IgG	5 (n = 14)	35,7	14 (n = 47)	29,8
Chlamydia trachomatis – IgM	2 (n = 14)	14,3	1 (n = 47)	2,1
Chlamydia trachomatis – IgA	1 (n = 7)	14,3	2 (n = 22)	9,1
Mycoplasma hominis - IgA	4 (n = 14)	28,6	8 (n = 47)	17,0
Ureaplasma urealyticum -IgA	2 (n = 14)	14,3	10 (n = 47)	21,3
Toxoplasma gondii IgM	0 (n = 10)	0	1 (n = 27)	3,7
Toxoplasma gondii IgG	4 (n = 14)	28,6	18 (n = 47)	38,3
Mycoplasma pneumoniae IgG	0 (n = 13)	0	8 (n = 45)	17,8
Chlamydia pneumoniae IgG	4 (n = 13)	30,8	14 (n = 45)	31,1

Также следует отметить, что, по нашим данным, беременность чаще наступала у пациенток с более высокими значениями ингибина В (табл. 61), хотя данные изменения имели характер выраженной тенденции.

Таблица 61 – Характеристика гормонального статуса женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших традиционную терапию в послеоперационном периоде

Показатель	Беременность наступила (n = 43)	Беременность не наступила (n = 107)
ФСГ, мЕД/л)	7,06 [5,18; 8,15]	5,82 [4,08; 8,38]
ЛГ, мЕД/л)	8,07 [7,74; 8,69]	9,07 [6,99; 10,73]

Окончание табл. 61

Показатель	Беременность наступила (n = 43)	Беременность не наступила (n = 107)
Эстрадиол, пг/мл	138,59 [61,24; 225,0]	100,7 [89,51; 153,5]
Ингибин В, пг/мл	60,19 [28,47; 95,35]	42,36 [20,14; 64,06]
АМГ, нг/мл	7,8 [5,13; 11,78]	7,79 [2,96; 10,56]

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Ме (Q25%-Q75%).

Таким образом, успех хирургического лечения бесплодия у женщин с эндометриозом I–II стадий, получавших в послеоперационном периоде только традиционную терапию, обусловлен более молодым возрастом пациенток, меньшей длительностью периода бесплодия (1–3 года) и более высокими показателями овариального резерва (ингибина В). Для уточнения факторов, влияющих на наступление беременности после лапароскопии, мы оценили состояние иммунной системы женщин до и после проведения хирургического лечения пациенток.

### **6.3. Влияние хирургического лечения бесплодия на показатели гуморального и врожденного иммунитета у пациенток с эндометриозом I–II стадии**

На первом этапе нашего исследования мы оценили динамику изменения иммунологических показателей у пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии, получавших традиционную терапию в послеоперационном периоде.

При изучении особенностей показателей, характеризующих активность системных реакций гуморального звена иммунитета при эндометриозе до и через 2 месяца после хирургического лечения, было установлено, что после традиционного лечения у пациенток экспрессия мРНК IL-4 снижалась до контрольных значений ( $p = 0,249$ ) (табл. 62) и IL-6 (рис. 8).

Таблица 62 – Характеристика экспрессии мРНК IL-4 и IL-5 лимфоцитами крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии, получавших традиционную терапию в послеоперационном периоде

Параметр	Нормализованное количество копий пар×1000		
	Контрольная группа (n = 9)	Эндометриоз I–II стадии, до лечения (n = 9)	Эндометриоз I–II стадии, после лечения (n = 6)
IL-4	0 [0; 0,11]	0,09 [0,008; 0,98] $p_1 = 0,0218$	0,002 [0; 1,267] $p_1 = 0,249$
IL-5	1,183 [0,307; 1,551]	0,528 [0,253; 1,459]	1,064 [0; 1,529]

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%–Q75%);  $p_1$  – дано по сравнению с контрольной группой.

RQ

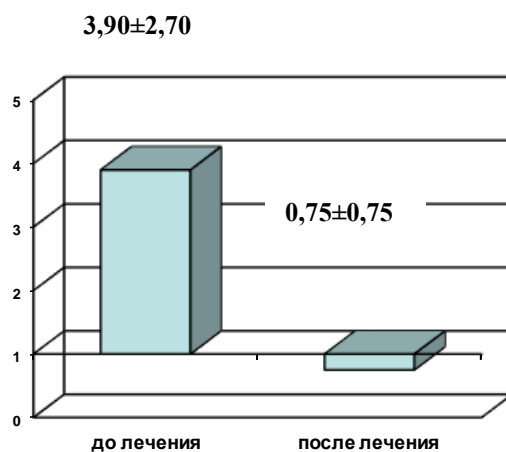


Рисунок 8 – Изменение экспрессии мРНК IL-6 лимфоцитами периферической крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии, получавших традиционную терапию в послеоперационном периоде (уровень экспрессии мРНК IL-6 нормализован относительно экспрессии мРНК  $\beta 2$  микроглобулина, использованного в качестве гена домашнего хозяйства, результаты представлены как отношение транскрипционного уровня гена IL-6 к соответствующему показателю периферической крови контрольной группы)



Кроме того, после лечения у пациенток с эндометриозом I–II стадий достоверно снижалась внутриклеточная экспрессия IL-4 в общей популяции лимфоцитов ( $p = 0,015$ ) и отмечалась нормализация изначально повышенной популяции IL5+ лимфоцитов ( $p = 0,287$ ) (табл. 63). При этом у этих пациенток оставались повышенными по сравнению с параметрами контрольной группы такие показатели активации иммунных реакций Th2 типа, как уровень CD4+IL-4+, IL-6+ и CD4+IL-6+ лимфоцитов ( $p = 0,003$ ,  $p = 0,022$  и  $p = 0,039$  соответственно). Выраженных изменений сывороточного содержания цитокинов Th2 типа – IL-4 и IL-6 после традиционного лечения нами не отмечено (табл. 64).

Таблица 63 – Характеристика внутриклеточной экспрессии цитокинов Th2 типа в общей популяции лимфоцитов и в популяции Т-хелперов периферической крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после традиционного лечения, %

Параметр	Контрольная группа (n = 33)	Эндометриоз I–II стадии, до лечения (n = 46)	Эндометриоз I–II стадии, после лечения (n = 19)
IL-4+	5,20 ± 0,30	7,90 ± 0,47 $p_1 = 0,000$	6,33 ± 0,41 $p_1 = 0,032$ $p_2 = 0,015$
CD4+IL-4+	2,21 ± 0,16	3,38 ± 0,29 $p_1 = 0,000$	2,94 ± 0,18 $p_1 = 0,003$
IL-5+	4,85 ± 0,61	6,94 ± 0,47 $p_1 = 0,010$	5,76 ± 0,58 $p_1 = 0,287$ $p_2 = 0,126$
CD4+IL-5+	1,95 ± 0,22	2,45 ± 0,24	2,11 ± 0,25
IL-6+	6,12 ± 0,44	8,48 ± 0,39 $p_1 = 0,000$	7,90 ± 0,58 $p_1 = 0,022$
CD4+IL-6+	2,84 ± 0,23	3,85 ± 0,29 $p_1 = 0,008$	3,58 ± 0,26 $p_1 = 0,039$

Примечание:  $p_1$  – дано по сравнению с контрольной группой;  $p_2$  – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения.

Таблица 64 – Особенности содержания цитокинов Th2 типа в сыворотке крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после традиционного лечения, пкг/мл

Параметр	Контрольная группа (n = 17)	Эндометриоз I–II стадии, до лечения (n = 30)	Эндометриоз I–II стадии, после лечения (n = 14)
IL-4	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
IL-6	0 [0-0]	0 [0; 0,20]	0,037 [0; 0,14]

Общее содержание В-лимфоцитов в крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии достоверно не изменилось и осталось на уровне контрольных значений ( $p = 0,276$ ), при этом мы отмечаем достоверное повышение содержания HLA-DR+ лимфоцитов по сравнению с показателями до лечения ( $p = 0,009$ ) и нормализацию уровня активированных HLA-DR+ В-лимфоцитов ( $p = 0,680$ ) и  $\gamma\delta$  Т-лимфоцитов ( $p = 0,130$ ) (табл. 65).

Таблица 65 – Характеристика содержания В-лимфоцитов и TCR  $\gamma\delta$  лимфоцитов в периферической крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после традиционного лечения, %

Параметр	Контрольная группа (n = 33)	Эндометриоз I–II стадии, до лечения (n = 100)	Эндометриоз I–II стадии, после лечения (n = 32)
CD20+	$7,25 \pm 0,43$	$7,44 \pm 0,33$	$8,02 \pm 0,55$ $p_1 = 0,276$
HLA-DR+	$11,33 \pm 0,49$	$8,99 \pm 0,47$ $p_1 = 0,0008$	$11,70 \pm 0,81$ $p_2 = 0,009$
CD20+HLA-DR+	$5,13 \pm 0,59$	$3,80 \pm 0,38$ $p_1 = 0,068$	$5,60 \pm 0,99$ $p_1 = 0,680$
TCR $\gamma\delta$ +	$4,07 \pm 0,38$	$5,94 \pm 0,56$ $p_1 = 0,008$	$5,84 \pm 1,03$ $p_1 = 0,130$

Примечание:  $p_1$  – дано по сравнению с контрольной группой;  $p_2$  – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения.

Следует отметить, что содержание потенциально аутореактивных В-1 лимфоцитов в крови пациенток с эндометриозом после традиционного лечения бесплодия хотя и несколько снизился, но оставался достоверно повышенным по сравнению с показателями контрольной группы ( $p = 0,009$ ) (табл. 66).

Таблица 66 – Характеристика содержания В-1 лимфоцитов в периферической крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после традиционного лечения, %

Параметр	Контрольная группа (n = 36)	Эндометриоз I–II стадии, до лечения (n = 100)	Эндометриоз I–II стадии, после лечения (n = 32)
CD20+CD5+	1,45 (1,1-1,90)	2,3 (1,5-3,5) $p_1 = 0,002$	2,0 (1,5-2,3) $p_1 = 0,009$

Примечание:  $p_1$  – дано по сравнению с контрольной группой.

Оценка динамики показателей врожденного иммунитета до и через 1 месяц после традиционного лечения выявила нормализацию экспрессии мРНК RAGE моноцитами ( $p = 0,417$ ) (табл. 67).

Таблица 67 – Характеристика экспрессии мРНК NOD-2 и RAGE моноцитами периферической крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после традиционного лечения

Параметр	Нормализованное количество копий пар/мкл $\times 10^3$		
	Контрольная группа (n = 9)	Эндометриоз I–II стадии, до лечения (n = 26)	Эндометриоз I–II стадии, после лечения (n = 8)
мРНК RAGE	0,13 [0,08; 0,87]	1,72 [0,56; 3,15] $p_1 = 0,03$	0,49 [0,13; 7,00] $p_1 = 0,417$ $p_2 = 0,382$
мРНК NOD-2	0,22 [0,06; 0,37]	0,21 [0,00; 0,85]	0,04 [0,02; 0,95]

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Ме (Q25%-Q75%);  $p_1$  – дано по сравнению с контрольной группой;  $p_2$  – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения.

Хирургическое лечение не оказало никакого влияния на мембранную экспрессию PRR, костимуляторных CD86 и адгезионных CD11b молекул моноцитами периферической крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии (табл. 68). Уровень TLR2+ моноцитов через один месяц после лечения оставался достоверно повышенным, а количество CD36+, CD204+ и CD11b+ моноцитов – сниженным по сравнению с показателями контрольной группы ( $p = 0,048$ ,  $p = 0,002$ ,  $p = 0,001$ ,  $p = 0,001$  соответственно).

Таблица 68 – Характеристика мембранной экспрессии паттерн-распознающих рецепторов, костимуляторных и адгезионных молекул моноцитами периферической крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после традиционного лечения, %

Параметр	Контрольная группа (n = 36)	Эндометриоз I–II стадии, до лечения (n = 55)	Эндометриоз I–II стадии, после лечения (n = 19)
TLR2+	57,99 ± 2,00	67,01 ± 1,98 $p_1 = 0,0015$	66,61 ± 3,74 $p_1 = 0,048$
CD36+(SR-B+)	68,83 ± 2,15	55,07 ± 1,88 $p_1 = 0,000$	56,24 ± 2,99 $p_1 = 0,002$
CD204+(SR-A+)	60,65 ± 1,68	42,41 ± 1,78 $p_1 = 0,000$	47,36 ± 2,95 $p_1 = 0,001$
CD86+	67,33 ± 3,63	63,12 ± 2,81	56,68 ± 4,12
CD11b+	69,06 ± 1,58	58,41 ± 1,92 $p_1 = 0,000$	57,80 ± 2,51 $p_1 = 0,001$

Примечание:  $p_1$  – дано по сравнению с контрольной группой.

В то же время мы выявили нормализацию количества CD204+ и CD86+ нейтрофилов в периферической крови пациенток после традиционного лечения ( $p = 0,064$ ,  $p = 0,137$  соответственно) (табл. 69), при этом снижение уровня CD86+ нейтрофилов было статистически значимым ( $p = 0,047$ ). Содержание CD36+, TLR2+ и CD11b+ нейтрофилов после лечения не изменилось (табл. 69, 70).

Таблица 69 – Характеристика мембранной экспрессии паттерн-распознающих рецепторов и костимуляторных молекул нейтрофилами периферической крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после традиционного лечения, %

Параметр	Контрольная группа (n = 23)	Эндометриоз I–II стадии, до лечения (n = 32)	Эндометриоз I–II стадии, после лечения (n = 18)
CD36+(SR-B+)	61,67 ± 3,56	58,80 ± 2,91	59,01 ± 5,25
CD204+(SR-A+)	54,52 ± 3,41	40,98 ± 2,40 p <sub>1</sub> = 0,002	44,32 ± 3,41 p <sub>1</sub> = 0,064
CD86+	18,57 ± 2,35	43,11 ± 3,83 p <sub>1</sub> = 0,000	30,78 ± 4,36 p <sub>1</sub> = 0,137 p <sub>2</sub> = 0,047

Примечание: p<sub>1</sub> – дано по сравнению с контрольной группой; p<sub>2</sub> – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения.

Таблица 70 – Характеристика мембранной экспрессии TLR2 и CD11b молекул нейтрофилами периферической крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после традиционного лечения, %

Параметр	Контрольная группа (n = 23)	Эндометриоз I–II стадии, до лечения (n = 55)	Эндометриоз I–II стадии, после лечения (n = 19)
TLR2+	78,7 [71,9; 82,7]	76,9 [71,4; 81,6]	80,4 [75,1-86,4]
CD11b+	85,45 [71,6; 93,0]	87,9 [70,25; 94,50]	91,4 [83,8; 95,1]

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%–Q75%).

Оценка сывороточного содержания молекул, регулирующих активацию клеток врожденного иммунитета, до и после хирургического лечения бесплодия у пациенток с эндометриозом I–II стадии не выявила достоверных изменений этих показателей (табл. 71). Сывороточная концентрация RAGE осталась повышенной по сравнению с контрольными значениями ( $p = 0,002$ ), а уровень sTNFR2 не отличался от показателей здоровых женщин после традиционного лечения ( $p = 0,762$ ) (табл. 71).

Таблица 71 – Особенности содержания RAGE и sTNFR в сыворотке крови пациенток с бесплодием и до и после традиционного лечения, пкг/мл

Параметр	Контрольная группа (n = 17)	Эндометриоз I–II стадии, до лечения (n = 17)	Эндометриоз I–II стадии, после лечения (n = 11)
RAGE	1169,00 [380,05; 1588,00]	1854,0 [946,9; 3341,0] $p_1 = 0,016$	3449,0 [1361,0; 6107,0] $p_1 = 0,002$
sTNFR	1,74 [1,42; 3,05]	1,7 [1,12; 3,31]	2,17 [1,14; 3,17]

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%–Q75%);  $p_1$  – дано по сравнению с контрольной группой.

Внутриклеточная экспрессия IL-1 $\beta$  моноцитами после традиционного лечения достоверно повысилась ( $p = 0,034$ ), однако по сравнению с контрольными значениями уровень IL-1 $\beta$ + моноцитов остался сниженным, а TNF $\alpha$ + – повышенным ( $p = 0,012$ ,  $p = 0,000$ , соответственно). При этом содержание IL-6+ моноцитов после традиционного лечения отличалось от контрольных значений ( $p = 0,890$ ) (табл. 72).

В пуле периферических нейтрофилов после традиционного лечения несколько снизился уровень IL-1 $\beta$ + и TNF $\alpha$ + клеток, приблизившись к нормативным значениям ( $p = 0,123$ ,  $p = 0,052$  соответственно) (табл. 73). При этом мембранная экспрессия рецепторов TNF $\alpha$  1 типа моноцитами и нейтрофилами не претерпела существенных изменений (табл. 74).

Таблица 72 – Характеристика внутриклеточной экспрессии провоспалительных цитокинов моноцитами периферической крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после традиционного лечения, %

Параметр	Контрольная группа (n = 26)	Эндометриоз I–II стадии, до лечения (n = 63)	Эндометриоз I–II стадии, после лечения (n = 19)
IL-1 $\beta$ +	59,16 $\pm$ 1,99	44,84 $\pm$ 1,78 p <sub>1</sub> =0,000	51,20 $\pm$ 2,30 p <sub>1</sub> = 0,012 p <sub>2</sub> = 0,034
IL-6+	55,60 $\pm$ 1,91	58,68 $\pm$ 2,31	56,95 $\pm$ 3,09 p <sub>1</sub> = 0,890
TNF $\alpha$ +	51,99 $\pm$ 2,12	60,22 $\pm$ 1,6 p <sub>1</sub> = 0,003	65,82 $\pm$ 1,67 p <sub>1</sub> = 0,000 p <sub>2</sub> = 0,023

Примечание: p<sub>1</sub> – дано по сравнению с контрольной группой; p<sub>2</sub> – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения.

Таблица 73 – Характеристика внутриклеточной экспрессии провоспалительных цитокинов периферическими нейтрофилами пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после традиционного лечения, %

Параметр	Контрольная группа (n = 23)	Эндометриоз I–II стадии, до лечения (n = 59)	Эндометриоз I–II стадии, после лечения (n = 19)
IL-1 $\beta$ +	57,98 $\pm$ 2,58	65,98 $\pm$ 1,73 p <sub>1</sub> = 0,013	65,36 $\pm$ 2,64 p <sub>1</sub> = 0,052
IL-6+	60,67 $\pm$ 2,69	63,40 $\pm$ 3,43	60,74 $\pm$ 2,51
TNF $\alpha$ +	59,58 $\pm$ 2,32	67,50 $\pm$ 1,66 p <sub>1</sub> = 0,008	65,18 $\pm$ 2,65 p <sub>1</sub> = 0,123

Примечание: p<sub>1</sub> – дано по сравнению с контрольной группой.

Таблица 74 – Характеристика мембранной экспрессии CD120a молекул фагоцитами периферической крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после традиционного лечения, %

Параметр	Контрольная группа (n = 15)	Эндометриоз I–II стадии, до лечения (n = 35)	Эндометриоз I–II стадии, после лечения (n = 12)
CD120a+ моноциты	49,51 ± 2,89	51,17 ± 2,09	52,03 ± 4,26
CD120a+ нейтрофилы	41,96 ± 3,18	50,59 ± 2,58 p <sub>1</sub> = 0,043	44,20 ± 4,29

Примечание: p<sub>1</sub> – дано по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, после традиционного лечения у пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии снизилось содержание IL-4+ лимфоцитов, повысилось количество HLA-DR+ лимфоцитов, IL-1β+ моноцитов и CD86+ нейтрофилов. Кроме того, нами была отмечена нормализация уровня экспрессии мРНК IL-4 и IL-6 лимфоцитами и мРНК RAGE-моноцитами, количества IL-5+ лимфоцитов, HLA-DR+ В-лимфоцитов, γδ Т-лимфоцитов, а также CD204+, IL-1β+ и TNFα+ нейтрофилов. Не претерпели существенных изменений: содержание CD4+IL-4+, IL-6+, CD4+IL-6+ лимфоцитов, В-1 лимфоцитов, сывороточный уровень цитокинов Th2 типа IL-4 и IL-6, мембранная экспрессия функциональных молекул моноцитами и сывороточный уровень RAGE. Количество IL-1β+ моноцитов после лечения оставалось ниже контрольных значений.

**6.4. Зависимость исхода лечения бесплодия  
у пациенток с эндометриозом I–II стадии,  
получавших традиционную терапию в послеоперационном периоде,  
от показателей гуморального и врожденного иммунитета**

Мы провели дифференцированный анализ иммунологических показателей у пациенток с эндометриозом I–II стадии и бесплодием до и после традицион-



го лечения в зависимости от наступления у них беременности в течение года после лапароскопии. Полученные данные свидетельствуют о том, что изначально ряд иммунологических показателей отличался у пациенток с различным исходом хирургического лечения у них бесплодия.

Так, у женщин с наступившей беременностью уровень экспрессии мРНК IL-4 и IL-5 до лечения не отличался от показателей контрольной группы ( $p = 0,199$ ,  $p = 0,286$  соответственно). Более того, экспрессия мРНК IL-5 до лечения в группе женщин с успешным хирургическим лечением бесплодия была достоверно ниже, чем у пациенток, у которых лечение не имело успеха ( $p = 0,043$ ) (табл. 75). У пациенток, у которых после лечения беременность не наступила, уровень экспрессии мРНК IL-4 как до, так и после лечения был выше показателей контрольной группы ( $p = 0,021$ ,  $p = 0,051$ ). Синтез IL-5 в этой подгруппе до лечения также превышал контрольные значения, но это изменение не было достоверным ( $p = 0,088$ ).

Успех хирургического лечения бесплодия у пациенток эндометриозом I–II стадии также ассоциировался с изначально нормальным уровнем IL-5+ и CD4+IL-6+ лимфоцитов ( $p = 0,064$ ,  $p = 0,214$  соответственно) (табл. 76). При этом у пациенток, у которых после лечения беременность не наступила, эти показатели были выше нормативных ( $p = 0,029$  в обоих случаях). Вне зависимости от исхода традиционного лечения у пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до лечения в крови было повышено содержание IL-4+, CD4+IL-4+ и IL-6+ лимфоцитов, а после лечения оставалось повышенным количество CD4+IL-4+ лимфоцитов (табл. 76).

Мы не выявили значительных изменений сывороточного содержания IL-4 и IL-6 у пациенток с эндометриозом и традиционным ведением послеоперационного периода в зависимости от успеха лечения у них бесплодия (табл. 77). Только у женщин с наступившей беременностью до лечения сывороточное содержание IL-6 было выше, чем в контрольной группе, чего не отмечено у пациенток с отсутствием наступления беременности после лечения ( $p = 0,027$ ,  $p = 0,428$ ).

Таблица 75 – Характеристика экспрессии мРНК IL-4 и IL-5 периферическими лимфоцитами пациенток с эндометриозом I–II стадии и бесплодием до и после традиционного лечения в зависимости от последующего наступления беременности

Параметр	Нормализованное количество копий пар×1000				
	Контрольная группа (n = 9)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 9)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 6)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IL-4	0 [0; 0,11]	0,505 [0,008; 1,826] p <sub>1</sub> = 0,021	0,635 [0,002; 2,069] p <sub>1</sub> = 0,051	0,093 [0,0021; 1,17] p <sub>1</sub> = 0,199	0 [0; 0] p <sub>1</sub> = 0,368 p <sub>2</sub> = 0,075 p <sub>3</sub> = 0,060
IL-5	1,183 [0,307; 1,551]	14,72 [5,18; 24,73] p <sub>1</sub> = 0,088	0 [0; 1,064]	0,446 [0,302; 0,915] p <sub>1</sub> = 0,286 p <sub>3</sub> = 0,043	17,02 [1,529; 32,508]

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%-Q75%); p<sub>1</sub> – дано по сравнению с контрольной группой; p<sub>2</sub> – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения; p<sub>3</sub> – дано по сравнению с группой без наступления беременности.

Таблица 76 – Характеристика внутриклеточной экспрессии цитокинов Th2 типа в общей популяции лимфоцитов и в популяции Т-хелперов периферической крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после традиционного лечения в зависимости от последующего наступления беременности, %

Параметр	Контрольная группа (n = 33)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 63)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 30)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IL-4+	5,20 ± 0,30	8,14 ± 0,65 p <sub>1</sub> = 0,000	6,42 ± 0,59 p <sub>1</sub> = 0,081 p <sub>2</sub> = 0,058	7,41 ± 0,58 p <sub>1</sub> = 0,003 p <sub>3</sub> = 0,404	6,21 ± 0,60 p <sub>1</sub> = 0,162 p <sub>2</sub> = 0,170 p <sub>3</sub> = 0,801
CD4+IL-4+	2,21 ± 0,16	3,45 ± 0,40 p <sub>1</sub> = 0,005	2,81 ± 0,21 p <sub>1</sub> = 0,032 p <sub>2</sub> = 0,158	3,21 ± 0,39 p <sub>1</sub> = 0,028 p <sub>3</sub> = 0,679	3,12 ± 0,32 p <sub>1</sub> = 0,028 p <sub>2</sub> = 0,862 p <sub>3</sub> = 0,426
IL-5+	4,85 ± 0,61	6,84 ± 0,62 p <sub>1</sub> = 0,029	7,02 ± 1,12 p <sub>1</sub> = 0,134 p <sub>2</sub> = 0,893	6,49 ± 0,58 p <sub>1</sub> = 0,064 p <sub>3</sub> = 0,680	4,98 ± 0,51 p <sub>1</sub> = 0,874 p <sub>2</sub> = 0,069 p <sub>3</sub> = 0,149

Окончание табл. 76

Параметр	Контрольная группа (n = 33)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 63)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 30)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD4+IL-5+	1,95 ± 0,22	2,28 ± 0,25 p <sub>1</sub> = 0,345	2,00 ± 0,25 p <sub>1</sub> = 0,920 p <sub>2</sub> = 0,448	2,27 ± 0,25 p <sub>1</sub> = 0,372 p <sub>3</sub> = 0,962	2,15 ± 0,36 p <sub>1</sub> = ,656 p <sub>2</sub> = 0,805 p <sub>3</sub> = 0,729
IL-6+	6,12 ± 0,44	8,27 ± 0,52 p <sub>1</sub> = 0,003	8,10 ± 0,69 p <sub>1</sub> = 0,029 p <sub>2</sub> = 0,848	8,51 ± 0,55 p <sub>1</sub> = 0,002 p <sub>3</sub> = 0,747	7,54 ± 1,16 p <sub>1</sub> = 0,303 p <sub>2</sub> = 0,477 p <sub>3</sub> = 0,691
CD4+IL-6+	2,84 ± 0,23	3,69 ± 0,29 p <sub>1</sub> = 0,029	3,51 ± 0,28 p <sub>1</sub> = 0,078 p <sub>2</sub> = 0,689	3,32 ± 0,29 p <sub>1</sub> = 0,214 p <sub>3</sub> = 0,383	3,70 ± 0,55 p <sub>1</sub> = 0,196 p <sub>2</sub> = 0,983 p <sub>3</sub> = 0,778

Примечание: p<sub>1</sub> – дано по сравнению с контрольной группой; p<sub>2</sub> – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения; p<sub>3</sub> – дано по сравнению с группой без наступления беременности.

Таблица 77 – Особенности содержания цитокинов Th2 типа в сыворотке крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после традиционного лечения в зависимости от последующего наступления беременности, пкг/мл

Параметр	Контрольная группа (n = 17)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 22)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 8)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IL-4	0 [0; 0]	0 [0; 0] p <sub>1</sub> = 0,274	0 [0; 0,765] p <sub>1</sub> = 0,185 p <sub>2</sub> = 0,687	0 [0; 0] p <sub>1</sub> = 0,692 p <sub>3</sub> = 0,613	0 [0; 0] p <sub>1</sub> = 0,527 p <sub>2</sub> = 0,386 p <sub>3</sub> = 0,203
IL-6	0 [0; 0]	0 [0; 0,11] p <sub>1</sub> = 0,428	0 [0; 0,325] p <sub>1</sub> = 0,720 p <sub>2</sub> = 0,520	0,095 [0,01; 0,257] p <sub>1</sub> = 0,027 p <sub>3</sub> = 0,146	0,01 [0; 0,14] p <sub>1</sub> = 0,241 p <sub>2</sub> = 0,428 p <sub>3</sub> = 0,651

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%-Q75%); p<sub>1</sub> – дано по сравнению с контрольной группой; p<sub>2</sub> – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения; p<sub>3</sub> – дано по сравнению с группой без наступления беременности.

Изначальный уровень CD20+ В-лимфоцитов у пациенток с наступившей после проведения хирургического лечения беременностью был достоверно ниже, чем у пациенток, у которых беременность не наступила ( $p = 0,012$ ). Другой взаимосвязи показателей уровня В-лимфоцитов и  $\gamma\delta T$  лимфоцитов с исходом традиционного лечения бесплодия у женщин эндометриозом I–II стадии мы не выявили (табл. 78).

Заслуживает особого внимания показатель, характеризующий содержание периферических В-1 лимфоцитов у женщин с эндометриозом I–II стадии и различным исходом традиционного лечения бесплодия (табл. 79). Так, если у пациенток, у которых исход хирургического лечения бесплодия не имел успеха, уровень В-1 лимфоцитов был значительно повышен по сравнению с контрольной группой как до, так и после лечения ( $p = 0,000$ ,  $p = 0,008$ ), то при благоприятном исходе лечения количество В-1 лимфоцитов в крови женщин до и после лечения не отличалось от контрольных значений ( $p = 0,853$ ,  $p = 0,290$ ) (табл. 79). Кроме того, исходный уровень CD20+CD5+ лимфоцитов в случае успешного лечения бесплодия был достоверно ниже аналогичного параметра у пациенток, у которых лечение не имело успеха ( $p = 0,000$ ) (табл. 79).

Изучение взаимосвязи показателей врожденного иммунитета с исходом традиционного лечения бесплодия у пациенток с эндометриозом I–II стадии не выявило значительных изменений в синтезе RAGE и NOD-2 моноцитами (табл. 80).

В то же время успех хирургического лечения бесплодия ассоциировался с более низким уровнем TLR2+ моноцитов, тогда как лечения было неуспешным у пациенток с повышенными значениями этого показателя как до, так и после лечения ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,042$ ) (табл. 81). Кроме того, при наступлении беременности содержание CD86+ моноцитов после лечения достоверно снижалось по сравнению с данным показателем до лечения ( $p = 0,007$ ) и было существенно ниже, чем у пациенток, у которых беременность не наступила ( $p = 0,016$ ). А в пуле нейтрофилов количество CD86+ клеток у пациенток с наступившей беременностью изначально было ниже, чем у женщин, у которых исход лечения бесплодия был неуспешным ( $p = 0,001$ ) (табл. 82).

Таблица 78 – Характеристика содержания В-лимфоцитов и  $\gamma\delta$ T лимфоцитов в периферической крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после традиционного лечения в зависимости от последующего наступления беременности, %

Параметр	Контрольная группа (n = 17)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 22)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 8)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD20+	7,25 ± 0,43	8,03 ± 0,43 p <sub>1</sub> = 0,209	8,57 ± 0,72 p <sub>1</sub> = 0,129 p <sub>2</sub> = 0,529	6,28 ± 0,53 p <sub>1</sub> = 0,155 p <sub>3</sub> = 0,012	6,99 ± 0,82 p <sub>1</sub> = 0,775 p <sub>2</sub> = 0,474 p <sub>3</sub> = 0,163
HLA-DR+	11,33 ± 0,49	9,47 ± 0,57 p <sub>1</sub> = 0,016	11,93 ± 1,03 p <sub>1</sub> = 0,608 p <sub>2</sub> = 0,058	8,00 ± 0,77 p <sub>1</sub> = 0,001 p <sub>3</sub> = 0,135	11,0 ± 1,05 p <sub>1</sub> = 0,794 p <sub>2</sub> = 0,076 p <sub>3</sub> = 0,550
CD20+HLA-DR+	5,13 ± 0,59	3,75 ± 0,39 p <sub>1</sub> = 0,058	5,84 ± 1,30 p <sub>1</sub> = 0,624 p <sub>2</sub> = 0,156	4,03 ± 1,38 p <sub>1</sub> = 0,490 p <sub>3</sub> = 0,852	5,08 ± 1,56 p <sub>1</sub> = 0,976 p <sub>2</sub> = 0,633 p <sub>3</sub> = 0,716
TCR $\gamma\delta$ +	4,07 ± 0,38	5,94 ± 0,61 p <sub>1</sub> = 0,012	6,59 ± 1,44 p <sub>1</sub> = 0,123 p <sub>2</sub> = 0,689	5,94 ± 1,38 p <sub>1</sub> = 0,214 p <sub>3</sub> = 0,996	4,13 ± 0,31 p <sub>1</sub> = 0,911 p <sub>2</sub> = 0,223 p <sub>3</sub> = 0,129

Примечание: p<sub>1</sub> – дано по сравнению с контрольной группой; p<sub>2</sub> – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения; p<sub>3</sub> – дано по сравнению с группой без наступления беременности.

Таблица 79 – Характеристика содержания пулов В-1 лимфоцитов в периферической крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после традиционного лечения в зависимости от последующего наступления беременности, %

Параметр	Контрольная группа (n = 36)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 57)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 28)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD20+CD5+	1,45 [1,1; 1,90]	2,6 [2; 2,5] p <sub>1</sub> = 0,000	2,05 [1,5;3,3] p <sub>1</sub> = 0,008 p <sub>2</sub> = 0,179	1,4 [1,0; 2,05] p <sub>1</sub> = 0,853 p <sub>3</sub> = 0,000	2,0 [1,3; 2,3] p <sub>1</sub> = 0,290 p <sub>2</sub> = 0,337 p <sub>3</sub> = 0,408

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%-Q75%); p<sub>1</sub> – дано по сравнению с контрольной группой; p<sub>2</sub> – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения; p<sub>3</sub> – дано по сравнению с группой без наступления беременности.



Таблица 80 – Характеристика экспрессии мРНК NOD-2 и RAGE моноцитами крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после традиционного лечения в зависимости от последующего наступления беременности

Параметр	Контрольная группа (n = 9)	Нормализованное количество копий пар/мкл $\times 10^3$			
		Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 22)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 4)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
мРНК RAGE	0,13 [0,08; 0,87]	1,72 [0,63; 2,95] $p_1 = 0,019$	0,54 [0,17; 12,04] $p_1 = 0,201$ $p_2 = 0,575$	2,66 [0,151; 6,04] $p_1 = 0,344$ $p_3 = 0,943$	–
мРНК NOD-2	0,22 [0,06; 0,37]	0,29 [0,0; 1,34] $p_1 = 0,872$	0,04 [0,0; 0,25] $p_1 = 0,312$ $p_2 = 0,373$	0,09 [0,03; 0,34] $p_1 = 0,485$ $p_3 = 0,572$	–

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%-Q75%);  $p_1$  – дано по сравнению с контрольной группой;  $p_2$  – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения;  $p_3$  – дано по сравнению с группой без наступления беременности.

Таблица 81 – Характеристика мембранной экспрессии паттерн-распознающих рецепторов, костимуляторных и адгезионных молекул моноцитами крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после традиционного лечения в зависимости от последующего наступления беременности, %

Параметр	Контрольная группа (n = 31)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 40)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 15)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
TLR2+	57,99 ± 2,00	67,81 ± 2,36 p <sub>1</sub> = 0,002	68,62 ± 4,42 p <sub>1</sub> = 0,042 p <sub>2</sub> = 0,843	64,88 ± 3,70 p <sub>1</sub> = 0,108 p <sub>3</sub> = 0,511	63,16 ± 7,04 p <sub>1</sub> = 0,493 p <sub>2</sub> = 0,833 p <sub>3</sub> = 0,524
CD36+ (SR-B+)	68,83 ± 2,15	55,47 ± 2,36 p <sub>1</sub> = 0,000	56,22 ± 4,69 p <sub>1</sub> = 0,029 p <sub>2</sub> = 0,889	54,24 ± 3,26 p <sub>1</sub> = 0,001 p <sub>3</sub> = 0,761	56,29 ± 2,79 p <sub>1</sub> = 0,003 p <sub>2</sub> = 0,639 p <sub>3</sub> = 0,990
CD204+ (SR-A+)	60,65 ± 1,68	41,85 ± 2,44 p <sub>1</sub> = 0,000	46,23 ± 4,17 p <sub>1</sub> = 0,007 p <sub>2</sub> = 0,378	43,24 ± 2,69 p <sub>1</sub> = 0,000 p <sub>3</sub> = 0,706	49,86 ± 2,53 p <sub>1</sub> = 0,008 p <sub>2</sub> = 0,099 p <sub>3</sub> = 0,469

Окончание табл. 81

Параметр	Контрольная группа (n = 31)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 40)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 15)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD86+	67,33 ± 3,63	63,17 ± 3,37 p <sub>1</sub> = 0,427	60,23 ± 4,41 p <sub>1</sub> = 0,243 p <sub>2</sub> = 0,604	63,05 ± 5,15 p <sub>1</sub> = 0,528 p <sub>3</sub> = 0,983	44,25 ± 2,35 p <sub>1</sub> = 0,001 p <sub>2</sub> = 0,007 p <sub>3</sub> = 0,016
CD11b+	69,06 ± 1,58	58,84 ± 2,33 p <sub>1</sub> = 0,000	56,75 ± 2,75 p <sub>1</sub> = 0,001 p <sub>2</sub> = 0,568	57,30 ± 3,48 p <sub>1</sub> = 0,006 p <sub>3</sub> = 0,717	59,44 ± 5,05 p <sub>1</sub> = 0,104 p <sub>2</sub> = 0,732 p <sub>3</sub> = 0,650

Примечание: p<sub>1</sub> – дано по сравнению с контрольной группой; p<sub>2</sub> – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения; p<sub>3</sub> – дано по сравнению с группой без наступления беременности.

Таблица 82 – Характеристика мембранной экспрессии паттерн-распознающих рецепторов и костимуляторных молекул нейтрофилами крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после традиционного лечения в зависимости от последующего наступления беременности, %

Параметр	Контрольная группа (n = 23)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 40)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 11)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD36+ (SR-B+)	61,67 ± 3,56	60,96 ± 3,79 p <sub>1</sub> = 0,995	61,10 ± 6,83 p <sub>1</sub> = 0,988 p <sub>2</sub> = 0,986	54,67 ± 4,40 p <sub>1</sub> = 0,272 p <sub>3</sub> = 0,289	55,71 ± 8,70 p <sub>1</sub> = 0,588 p <sub>2</sub> = 0,917 p <sub>3</sub> = 0,634
CD204+ (SR-A+)	54,52 ± 3,41	43,47 ± 3,08 p <sub>1</sub> = 0,035	45,72 ± 4,06 p <sub>1</sub> = 0,154 p <sub>2</sub> = 0,663	37,25 ± 3,68 p <sub>1</sub> = 0,003 p <sub>3</sub> = 0,210	41,24 ± 6,76 p <sub>1</sub> = 0,154 p <sub>2</sub> = ,621 p <sub>3</sub> = 0,587
CD86+	18,57 ± 2,35	52,56 ± 4,43 p <sub>1</sub> = 0,000	32,32 ± 5,71 p <sub>1</sub> = 0,156 p <sub>2</sub> = 0,017	29,36 ± 4,36 p <sub>1</sub> = 0,203 p <sub>3</sub> = 0,001	26,20 ± 4,00 p <sub>1</sub> = 0,475 p <sub>2</sub> = 0,620 p <sub>3</sub> = 0,420

Примечание: p<sub>1</sub> – дано по сравнению с контрольной группой; p<sub>2</sub> – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения; p<sub>3</sub> – дано по сравнению с группой без наступления беременности.

Экспрессия адгезионной молекулы CD11b в подгруппе с ненаступившей беременностью после лечения была снижена по сравнению с контролем в пуле моноцитов ( $p = 0,001$ ) (табл. 83) и повышалась по сравнению с изначальным уровнем в популяции нейтрофилов ( $p = 0,043$ ) (табл. 84). Экспрессия моноцитами и нейтрофилами «рецепторов-мусорщиков» не зависела от исхода традиционного лечения бесплодия (табл. 83, 84).

Сывороточное содержание RAGE также было неодинаковым в подгруппах пациенток с эндометриозом I–II стадии и различным исходом традиционного лечения бесплодия (табл. 84). Так, если у женщин с отсутствием беременности после лечения изначальная концентрация RAGE в сыворотке была существенно выше, чем в контрольной группе ( $p = 0,008$ ) и продолжала оставаться повышенной и через один месяц после лечения ( $p = 0,002$ ), то в подгруппе с успешным лечением бесплодия уровень RAGE как до, так и после лечения не отличался от контрольных значений ( $p = 0,338$ ,  $p = 0,238$  соответственно) (табл. 84).

Внутриклеточная экспрессия провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  моноцитами крови также была ассоциирована с исходом лечения бесплодия у пациенток (табл. 85). Так, в подгруппе с неуспешным исходом традиционного лечения бесплодия содержание IL-1 $\beta$ <sup>+</sup> моноцитов в крови пациенток была достоверно снижена как до, так и после лечения по сравнению с показателями контрольной группы ( $p = 0,000$ ,  $p = 0,003$  соответственно). В то же время у пациенток с наступившей после лечения беременностью уровень IL-1 $\beta$ <sup>+</sup> моноцитов в крови был стабильно высоким и не отличался от контрольных значений до и после лечения ( $p = 0,433$ ,  $p = 0,329$  соответственно). Более того, изначальное содержание в крови IL-1 $\beta$ <sup>+</sup> моноцитов у пациенток с различным исходом лечения достоверно различалось и было существенно снижено в подгруппе с неуспешным исходом лечения ( $p = 0,001$ ) (табл. 85). Характер внутриклеточной экспрессии моноцитами IL-6 и TNF $\alpha$  не зависел от исхода традиционного лечения бесплодия у пациенток с эндометриозом I–II стадии.

Таблица 83 – Характеристика мембранной экспрессии TLR2 и CD11b молекул нейтрофилами крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после традиционного лечения в зависимости от последующего наступления беременности, %

Параметр	Контроль-ная группа (n = 33)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 40)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 15)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
TLR2+	78,7 [71,9; 82,7]	77,45 [65,5; 81,6] p <sub>1</sub> = 0,677	77,5 [72,4; 85,4] p <sub>1</sub> = 0,719 p <sub>2</sub> = 0,500	76,3 [72,3; 84,5] p <sub>1</sub> = 0,755 p <sub>3</sub> = 0,984	82,7 [77,5; 85,3] p <sub>1</sub> = 0,126 p <sub>2</sub> = 0,084 p <sub>3</sub> = 0,553
CD11b+	85,45 [71,6; 93,0]	85,6 [69,7; 91,5] p <sub>1</sub> = 0,386	91,5 [87,0; 93,8] p <sub>1</sub> = 0,152 p <sub>2</sub> = 0,043	94,65 [75,9; 95,5] p <sub>1</sub> = 0,346 p <sub>3</sub> = 0,143	88,5 [71,1; 95,5] p <sub>1</sub> = 0,365 p <sub>2</sub> = 0,611 p <sub>3</sub> = 0,891

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%-Q75%); p<sub>1</sub> – дано по сравнению с контрольной группой; p<sub>2</sub> – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения; p<sub>3</sub> – дано по сравнению с группой без наступления беременности.

Таблица 84 – Характеристика сывороточного содержания RAGE и sTNFR у пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после традиционного лечения в зависимости от последующего наступления беременности, пкг/мл

Параметр	Контроль- ная группа (n = 33)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 11)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 6)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
RAGE	1169,00 [380,05; 1588,00]	2512,00 [867,2; 6009,0] p <sub>1</sub> = 0,008	3531,0 [3044,0; 6107,0] p <sub>1</sub> = 0,002 p <sub>2</sub> = 0,342	1195,5 [946,9; 1750,0] p <sub>1</sub> = 0,338 p <sub>3</sub> = 0,191	1767,5 [1361,0 2174,0] p <sub>1</sub> = 0,261 p <sub>2</sub> = 0,317 p <sub>3</sub> = 0,238
sTNFR	1,74 [1,42; 3,05]	2,72 [1,16; 3,65] p <sub>1</sub> = 0,855	2,89 [2,28; 3,5] p <sub>1</sub> = 0,438 p <sub>2</sub> = 0,738	1,31 [1,07; 2,09] p <sub>1</sub> = 0,143 p <sub>3</sub> = 0,261	1,60 [1,14; 2,61] p <sub>1</sub> = 0,462 p <sub>2</sub> = 0,830 p <sub>3</sub> = 0,164

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%-Q75%); p<sub>1</sub> – дано по сравнению с контрольной группой; p<sub>2</sub> – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения.

Таблица 85 – Характеристика внутриклеточной экспрессии провоспалительных цитокинов моноцитами периферической крови у пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после традиционного лечения в зависимости от последующего наступления беременности, %

Параметр	Контроль- ная группа (n = 26)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 40)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 16)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IL-1 $\beta$ +	59,16 $\pm$ 1,99	42,08 $\pm$ 1,79 p <sub>1</sub> = 0,000	50,01 $\pm$ 2,09 p <sub>1</sub> = 0,003 p <sub>2</sub> = 0,007	57,58 $\pm$ 3,49 p <sub>1</sub> = 0,433 p <sub>3</sub> = 0,001	53,24 $\pm$ 5,33 p <sub>1</sub> = 0,329 p <sub>2</sub> = 0,702 p <sub>3</sub> = 0,587
IL-6+	55,60 $\pm$ 1,91	57,83 $\pm$ 3,12 p <sub>1</sub> = 0,545	56,84 $\pm$ 4,79 p <sub>1</sub> = 0,813 p <sub>2</sub> = 0,864	60,06 $\pm$ 3,42 p <sub>1</sub> = 0,268 p <sub>3</sub> = 0,634	55,13 $\pm$ 3,50 p <sub>1</sub> = 0,909 p <sub>2</sub> = 0,329 p <sub>3</sub> = 0,776
TNF $\alpha$ +	51,99 $\pm$ 2,12	59,40 $\pm$ 1,80 p <sub>1</sub> = 0,010	65,06 $\pm$ 2,11 p <sub>1</sub> = 0,000 p <sub>2</sub> = 0,052	64,24 $\pm$ 3,98 p <sub>1</sub> = 0,022 p <sub>3</sub> = 0,297	68,37 $\pm$ 1,49 p <sub>1</sub> = 0,000 p <sub>2</sub> = 0,362 p <sub>3</sub> = 0,231

Примечание: p<sub>1</sub> – дано по сравнению с контрольной группой; p<sub>2</sub> – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения; p<sub>3</sub> – дано по сравнению с группой без наступления беременности.



В популяции нейтрофилов отмечалась сходная направленность внутриклеточной экспрессии провоспалительных цитокинов при различном исходе традиционного лечения бесплодия (табл. 86). У женщин с наступившей беременностью количество IL-1 $\beta$ <sup>+</sup> нейтрофилов был достоверно повышено по сравнению с контрольными значениями как до, так и после лечения ( $p = 0,007$ ,  $p = 0,001$  соответственно). В случае отсутствия успеха лечения мы не отмечали повышения содержания в крови пациенток уровня IL-1 $\beta$ <sup>+</sup> нейтрофилов ( $p = 0,063$ ,  $p = 0,454$  соответственно). Причем количество IL-1 $\beta$ <sup>+</sup> нейтрофилов после успешного лечения было достоверно выше такового при отсутствии успеха ( $p = 0,018$ ) (табл. 86). Внутриклеточная экспрессия IL-6 нейтрофилами не менялась в изученных подгруппах, а экспрессия TNF $\alpha$  была повышена у женщин с эндометриозом до лечения вне зависимости от его исхода ( $p = 0,021$ ,  $p = 0,012$ ).

Таблица 86 – Характеристика внутриклеточной экспрессии провоспалительных цитокинов нейтрофилами периферической крови у пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после традиционного лечения в зависимости от последующего наступления беременности, %

Параметр	Контрольная группа (n = 23)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 38)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 15)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IL-1 $\beta$ <sup>+</sup>	57,98 $\pm$ 2,58	64,33 $\pm$ 2,13 $p_1 = 0,063$	61,29 $\pm$ 3,50 $p_1 = 0,454$ $p_2 = 0,467$	70,45 $\pm$ 3,46 $p_1 = 0,007$ $p_3 = 0,145$	72,34 $\pm$ 2,39 $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,658$ $p_3 = 0,018$
IL-6 <sup>+</sup>	60,67 $\pm$ 2,69	61,95 $\pm$ 4,83 $p_1 = 0,819$	65,88 $\pm$ 2,89 $p_1 = 0,219$ $p_2 = 0,496$	65,11 $\pm$ 5,03 $p_1 = 0,448$ $p_3 = 0,655$	58,25 $\pm$ 3,50 $p_1 = 0,599$ $p_2 = 0,284$ $p_3 = 0,146$

Окончание табл. 86

Параметр	Контрольная группа (n = 23)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 38)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 15)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
TNF $\alpha$ +	59,58 $\pm$ 2,32	66,79 $\pm$ 1,89 p <sub>1</sub> = 0,021	63,41 $\pm$ 3,00 p <sub>1</sub> = 0,324 p <sub>2</sub> = 0,355	70,87 $\pm$ 3,16 p <sub>1</sub> = 0,012 p <sub>3</sub> = 0,292	71,07 $\pm$ 4,96 p <sub>1</sub> = 0,128 p <sub>2</sub> = 0,975 p <sub>3</sub> = 0,264

Примечание: p<sub>1</sub> – дано по сравнению с контрольной группой; p<sub>2</sub> – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения; p<sub>3</sub> – дано по сравнению с группой без наступления беременности.

При этом экспрессия специфического рецептора TNF $\alpha$  1 типа – CD102a молекул моноцитами не менялась в обеих подгруппах пациенток и была изначально выше нормативных значений в популяции нейтрофилов у женщин с отсутствием наступления беременности (p = 0,030) (табл. 87).

Таблица 87 – Характеристика мембранной экспрессии CD120a молекул фагоцитами периферической крови у пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после традиционного лечения в зависимости от последующего наступления беременности, %

Параметр	Контрольная группа (n = 15)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 30)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 29)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD120a+ моноциты	49,51 $\pm$ 2,89	51,22 $\pm$ 2,13 p <sub>1</sub> = 0,637	54,53 $\pm$ 4,77 p <sub>1</sub> = 0,385 p <sub>2</sub> = 0,541	50,86 $\pm$ 7,79 p <sub>1</sub> = 0,876 p <sub>3</sub> = 0,966	42,05 $\pm$ 7,55 p <sub>1</sub> = 0,494 p <sub>2</sub> = 0,471 p <sub>3</sub> = 0,534

Окончание табл. 87

Параметр	Контрольная группа (n = 15)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 30)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 29)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD120a+ нейтро- филы	41,96 ± 3,18	51,49 ± 2,75 p <sub>1</sub> = 0,030	45,90 ± 4,74 p <sub>1</sub> = 0,500 p <sub>2</sub> = 0,323	45,40 ± 7,78 p <sub>1</sub> = 0,698 p <sub>3</sub> = 0,493	35,70 ± 10,7 p <sub>1</sub> = 0,662 p <sub>2</sub> = 0,534 p <sub>3</sub> = 0,505

Примечание: p<sub>1</sub> – дано по сравнению с контрольной группой; p<sub>2</sub> – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения; p<sub>3</sub> – дано по сравнению с группой без наступления беременности.

Как видим, подгруппы женщин с различным исходом традиционного лечения бесплодия различались между собой по ряду иммунологических параметров. Так, для пациенток с успешным исходом традиционного лечения был характерен изначально более низкий уровень экспрессии мРНК IL-5, более низкое содержание CD20+ В-лимфоцитов и CD20+CD5+ В-1 лимфоцитов, CD86+ нейтрофилов и более высокое – IL-1β+ моноцитов до лечения и IL-1β+ нейтрофилов после лечения, чем у женщин, у которых лечением бесплодия традиционным методом не имело успеха. В целом подгруппа женщин с наступившей после традиционного лечения бесплодия беременностью характеризовалась минимальными иммунологическими нарушениями, тогда как у пациенток, у которых беременность не наступила, иммунологические показатели как до, так и после лечения существенно отличались от контрольных значений, и эти отличия в целом соответствовали описанным нами выше отличиям, характерным для эндометриоза. Не зависели от исхода беременности и оставались повышенными по сравнению с контролем в обеих подгруппах популяции IL-4+, CD4+IL-4+ лимфоцитов как до, так и после лечения, уровень IL-6+ лимфоцитов, TNFα+ моноцитов и нейтрофилов до лечения при сниженных показателях CD36+, CD204+ моноцитов до и после лечения и CD11b+ моноцитов до лечения.

**Глава 7. ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ  
ПЕНТОКСИФИЛЛИНА НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ  
И СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ЖЕНЩИН  
С БЕСПЛОДИЕМ И ЭНДОМЕТРИОЗОМ I–II СТАДИИ**

**7.1. Взаимосвязь эффективности  
восстановления репродуктивной функции  
у пациенток с эндометриозом I–II стадии,  
получавших Пентоксифиллин в послеоперационном периоде,  
с особенностями их клинической характеристики**

В настоящее время нет однозначного мнения об эффективности применения Пентоксифиллина в лечении пациенток с бесплодием и эндометриозом. В нашем исследовании Пентоксифиллин получали в послеоперационном периоде 75 женщин, и беременность впоследствии наступила у 25 из них. Таким образом, эффективность лечения бесплодия у пациенток этой группы составила 33,3%, что не имеет статистических значимых отличий от эффективности традиционного лечения (28,7%) ( $p > 0,05$ ).

Мы провели анализ клинической характеристики женщин, получавших Пентоксифиллин, с различным исходом лечения бесплодия, для выявления возможных факторов, определяющих успех лечения. Как и в случае традиционного лечения бесплодия, беременность чаще наступала у более молодых (моложе 30 лет) пациенток, получавших Пентоксифиллин, – в 72% случаев против 48% в подгруппе с ненаступившей беременностью ( $p = 0,03$ ) (табл. 88). При этом отсутствие беременности чаще отмечалось у женщин старше 31 года – в 52% случаев против 28% в подгруппе с успешным лечением беременности ( $p = 0,02$ ).

Таблица 88 – Возраст и эффективность лечения бесплодия у женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших Пентоксифиллин в послеоперационном периоде

Показатель		Беременность наступила (n = 25)	Беременность не наступила (n = 50)
Средний возраст, годы		27,88 [26; 30]	30 [27; 31]
Число женщин, абс. (%)	до 30 лет	18 (72,0)	24 (48,0) p = 0,03
	Старше 31 года	7 (28,0)	26 (52,0) p = 0,02
	31–35 лет	7 (28,0)	26 (52,0)
	36–45 лет	0 (0)	0 (0)

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%-Q75%); p – дано по сравнению с группой женщин с наступившей после лечения беременностью.

Других различий в показателях клинической характеристики у женщин с различным исходом лечения бесплодия с применением Пентоксифиллина в послеоперационном периоде мы не выявили. Пациентки двух сравниваемых подгрупп не различались по характеру менструальной функции (табл. 89), репродуктивной функции (табл. 90), по используемым методам контрацепции (табл. 91), по перенесенным заболеваниям и оперативным вмешательствам в анамнезе (табл. 92), по гинекологическим заболеваниям (табл. 93) и операциям (табл. 94), по данным инфекционного статуса в анамнезе и на момент обследования (табл. 95, 98), а также по жалобам и гормональному статусу (табл. 96, 97).

Таблица 89 – Становление и характер менструальной функции женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших Пентоксифиллин в послеоперационном периоде

Показатель	Беременность наступила (n = 25)	Беременность не наступила (n = 50)
Средний возраст менархе, лет	13 [13; 14]	14 [13; 14]
Несвоевременное становление менструаций, абс. (%)	2 (8,0)	8 (16,0)
Раннее менархе, абс. (%)	1 (4,0)	2 (4,0)
Позднее менархе, абс. (%)	1 (4,0)	6 (12,0)
Средняя продолжительность менструального цикла	28 [28; 30]	28,5 [28; 30]
Средняя длительность менструации	5 [5; 5]	5 [4; 6]

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%-Q75%).

Таблица 90 – Характеристика репродуктивной функции женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших Пентоксифиллин в послеоперационном периоде

Показатель	Беременность наступила (n = 25)	Беременность не наступила (n = 50)
Средний возраст начала половой жизни, лет	18 [18; 18]	18 [18; 19]
Бесплодие I, абс. (%)	17 (68,0)	40 (54,0)
Бесплодие II, абс. (%)	8 (32,0)	23 (46,0)
Длительность бесплодия, лет	3 [2; 3]	3 [2; 4]
1–3 года, абс. (%)	20 (80,0)	31 (62,0)
4 года и более	5 (20,0)	19 (38,0)

Окончание табл. 90

Показатель	Беременность наступила (n = 25)		Беременность не наступила (n = 50)	
	абс.	%	абс.	%
Среднее количество беременностей на 1 женщину	0 [0; 1]		0,5 [0; 1]	
Среднее количество своевременных родов на 1 женщину	0 [0; 0]		0 [0; 0]	
Своевременные роды, абс. (%)	2 (8,0)		10 (20,0)	
Среднее количество аборт на 1 женщину	0 [0; 0]		0 [0; 0]	
Артифициальные аборты, абс. (%)	1 (4,0)		12 (24,0)	
Самопроизвольные и/или замершие беременности, абс. (%)	5 (20,0)		11 (22,0)	

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%-Q75%).

Таблица 91 – Используемые методы контрацепции в группе женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших Пентоксифиллин в послеоперационном периоде

Показатель	Беременность наступила (n = 25)		Беременность не наступила (n = 50)	
	абс.	%	абс.	%
ВМК	0	0	0	0
КОК	2	8,0	6	12,0
Презерватив	1	4,0	4	8,0
Не использовали контрацепцию	22	88,0	39	80,0

Таблица 92 – Перенесенные заболевания и оперативные вмешательства в анамнезе женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших Пентоксифиллин в послеоперационном периоде

Показатель	Беременность наступила (n = 25)		Беременность не наступила (n = 50)	
	абс.	%	абс.	%
Частые респираторные заболевания	3	12,0	8	16,0
Сердечно-сосудистые заболевания (нейроциркуляторная дистония по гипо- или гипертоническому типу)	5	20,0	9	18,0
Варикозная болезнь нижних конечностей	0	0	1	2,0
Заболевания мочевыделительной системы (хр. пиелонефрит, хр. цистит, МКБ)	2	8,0	4	8,0
Заболевания желудочно-кишечного тракта (хр. гастрит и/или гастродуоденит, хр. холецистит, ЖКБ, язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки)	2	8,0	7	14,0
Заболевания органов дыхания (хр. ларингит, хр. бронхит, пневмония, бронхиальная астма)	3	12,0	2	4,0
Заболевания щитовидной железы	1	4,0	1	2,0
Аллергические реакции	7	28,0	9	18,0
Оперативные вмешательства	6	24,0	18	36,0
Аппендэктомия, грыжесечение	3	12,0	11	22,0



Таблица 93 – Гинекологическая патология в анамнезе женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших Пентоксифиллин в послеоперационном периоде

Показатель	Беременность наступила (n = 25)		Беременность не наступила (n = 50)	
	абс.	%	абс.	%
Воспалительные заболевания органов малого таза (эндометриты, сальпингиты, аднекситы)	12	48,0	26	52,0
Неинвазивные заболевания шейки матки	1	4,0	3	6,0
Кисты яичников	0	0	3	6,0
Полип эндометрия	0	0	3	6,0
Гиперпролактинемия	8	32,0	8	16,0

Таблица 94 – Гинекологические операции в анамнезе женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших Пентоксифиллин в послеоперационном периоде

Показатель	Беременность наступила (n = 25)		Беременность не наступила (n = 50)	
	абс.	%	абс.	%
Тубэктомия	0	0	0	0
Оперативные вмешательства на яичниках (цистэктомия, резекция яичника)	0	0	3	6,0
Деструкция очагов эндометриоза в анамнезе	1	4,0	4	8,0

Таблица 95 – Характеристика инфекционного статуса по данным анамнеза у женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших Пентоксифиллин в послеоперационном периоде

Показатель	Беременность наступила (n = 25)		Беременность не наступила (n = 50)	
	абс.	%	абс.	%
ИППП в анамнезе	12	48,0	18	36,0
Бактериальное инфицирование	8	32,0	13	26,0
Вирусное инфицирование	8	32,0	10	20,0
Сочетание бактериально-вирусного инфицирования	5	20,0	5	10,0

Таблица 96 – Жалобы пациенток с эндометриозом I–II стадии, получавших Пентоксифиллин в послеоперационном периоде

Показатель	Беременность наступила (n = 25)		Беременность не наступила (n = 50)	
	абс.	%	абс.	%
Полименорея	6	24,0	11	22,0
Альгодисменорея	11	44,0	29	58,0
Диспареуния	1	4,0	6	12,0
Дисхезия	0	0	1	2,0
Рецидив эндометриоза	1	4,0	4	8,0

Таблица 97 – Сравнительная характеристика гормонального статуса женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших Пентоксифиллин в послеоперационном периоде, в зависимости от последующего наступления у них беременности

Показатель	Беременность	
	наступила (n = 25)	не наступила (n = 50)
ФСГ, мЕД/л	12,27 [12,27, 12,27]	10,3 [6,43;12,15]
ЛГ, мЕД/л	10,56 [10,56; 10,56]	16,99 [11,04; 29,86]
Эстрадиол, пг/мл	92,09 [92,09; 92,09]	111,7 [90,13; 141,55]
Ингибин В, пг/мл	75,65 [39,89; 77,69]	44,81 [18,77; 112,78]
АМГ, нг/мл	8,35 [2,62; 22,77]	4,41 [3,42; 12,33]

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Ме (Q25%-Q75%).

Таблица 98 – Характеристика инфекционного статуса женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших Пентоксифиллин в послеоперационном периоде, в зависимости от последующего наступления у них беременности

Показатель	Беременность		Беременность	
	наступила		не наступила	
	абс.	%	абс.	%
HSV1,2 - IgM	1 (n = 12)	8,3	4 (n = 27)	14,8
CMV - IgM	2 (n = 12)	16,7	5 (n = 27)	18,5
EBV - IgM	0 (n = 7)	0	1 (n = 16)	6,3
EBV-IgG-EA	6 (n = 7)	85,7	12 (n = 16)	75,0
Chlamydia trachomatis – IgG	1 (n = 12)	8,3	8 (n = 27)	29,6
Mycoplasma hominis - IgG	2 (n = 12)	16,7	6 (n = 27)	22,2
Ureaplasma urealyticum -IgG	1 (n = 12)	8,3	5 (n = 27)	18,5
Chlamydia trachomatis – IgM	1 (n = 12)	8,3	8 (n = 27)	29,6
Chlamydia trachomatis – IgA	0 (n = 6)	0	2 (n = 16)	12,5

Окончание табл. 98

Показатель	Беременность наступила		Беременность не наступила	
	абс.	%	абс.	%
Mycoplasma hominis - IgA	3 (n = 12)	25,0	4 (n = 27)	14,8
Ureaplasma urealyticum -IgA	2 (n = 12)	16,7	1 (n = 27)	3,7
Toxoplasma gondii - IgM	0 (n = 6)	0	1 (n = 18)	5,5
Toxoplasma gondii - IgG	3 (n = 12)	25,0	13 (n = 27)	48,1
Mycoplasma pneumoniae IgG	2 (n = 12)	16,7	13 (n = 27)	48,1
Chlamydia pneumoniae IgG	1 (n = 10)	10,0	6 (n = 21)	28,6

## **7.2. Влияние *in vitro* препарата Пентоксифиллин на синтез и продукцию цитокинов Т-хелперов 2-го типа при эндометриозе I–II стадии**

Для более полного понимания механизмов воздействия Пентоксифиллина на состояние репродуктивной и иммунной систем пациенток с эндометриозом, мы провели серию экспериментов *in vitro* по изучению влияния чистого препарата Пентоксифиллин на активацию лимфоцитов, индуцирующих иммунные реакции Th2 типа. Ранее было показано противовоспалительное действие Пентоксифиллина, которое выражалось в угнетении системной выработки целого ряда таких провоспалительных цитокинов, как TNF $\alpha$  и IL-6, при стимуляции выработки противовоспалительного цитокина IL-10 [117, 375]. Основываясь на этих данных, мы предположили, что Пентоксифиллин может оказывать влияние и на продукцию лимфоцитами IL-4, IL-5 и IL-6.

Для проверки этого предположения мы выделяли чистую популяцию лимфоцитов из периферической крови здоровых женщин и из крови и перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом, культивировали клетки в среде RPMI 1640, содержащей Пентоксифиллин, в течение 24 часов, после чего оценивали в

клетках уровень экспрессии мРНК IL-4 и IL-6, а также определяли внутриклеточную экспрессию IL-4, IL-5 и IL-6 в общей популяции лимфоцитов и в популяции Т-хелперов. Клетки, культивируемые только в среде RPMI 1640, использовали в качестве контроля.

Анализ полученных результатов показал, что при воздействии на лимфоциты здоровых женщин Пентоксифиллин снижал экспрессию мРНК IL-4, не оказывая выраженного влияния на синтез лимфоцитами IL-6 (рис. 9).

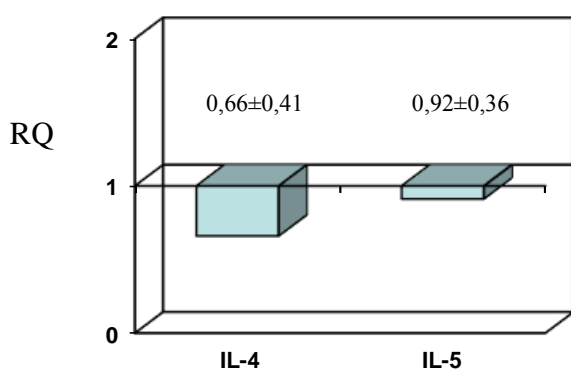


Рисунок 9 – Влияние *in vitro* препарата Пентоксифиллин на экспрессию мРНК цитокинов Т-хелперов 2-го типа лимфоцитами периферической крови здоровых женщин (уровень экспрессии мРНК IL-4 и IL-5 нормализован относительно экспрессии мРНК  $\beta$ 2 микроглобулина, использованного в качестве гена домашнего хозяйства, результаты представлены как отношение транскрипционного уровня генов IL-4 и IL-5 к соответствующим показателям контроля со средой RPMI 1640)

Кроме того, Пентоксифиллин достоверно снижал внутриклеточную экспрессию IL-4 и IL-6 лимфоцитами периферической крови здоровых фертильных женщин ( $p = 0,034$ ,  $p = 0,024$ ), а также угнетал экспрессию IL-4 в популяции CD4<sup>+</sup> клеток ( $p = 0,007$ ) (табл. 99). Влияния Пентоксифиллина на внутриклеточную экспрессию IL-5 лимфоцитами здоровых женщин мы не выявили.

При анализе влияния Пентоксифиллина *in vitro* на уровень активации Th2 лимфоцитов крови и перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом мы выявили ряд других особенностей. Так, Пентоксифиллин не влиял на экспрессию периферическими лимфоцитами мРНК IL-4 и IL-6 у женщин с эндометриозом (рис. 10).

Таблица 99 – Влияние *in vitro* препарата Пентоксифиллин на внутриклеточную продукцию цитокинов Т-хелперов 2-го типа лимфоцитами периферической крови здоровых женщин, %

Показатель	Контроль (среда RPMI 1640) (n = 5)	Пентоксифиллин (n = 5)
IL-4+	5,18 ± 0,51	3,92 ± 0,62 p=0,034
CD4+IL-4+	2,62 ± 0,42	1,42 ± 0,22 p = 0,007
IL-5+	7,73 ± 0,64	7,08 ± 1,03 p = 0,553
CD4+IL-5+	3,23 ± 0,60	2,57 ± 0,43 p = 0,185
IL-6+	7,60 ± 0,94	4,86 ± 0,53 p = 0,024
CD4+IL-6+	3,44 ± 0,65	2,18 ± 0,33 p = 0,153

Примечание: p – дано по сравнению с контролем (среда RPMI 1640).

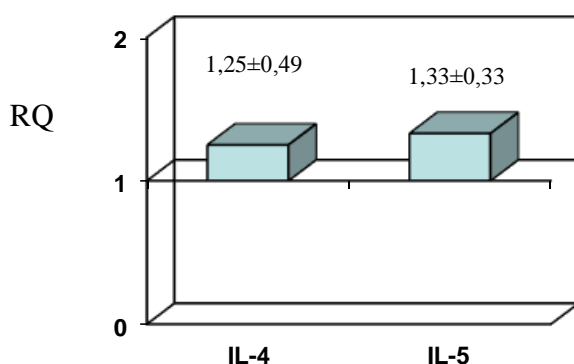


Рисунок 10 – Влияние *in vitro* препарата Пентоксифиллин на экспрессию мРНК цитокинов Т-хелперов 2-го типа лимфоцитами периферической крови женщин с эндометриозом. (Уровень экспрессии мРНК IL-4 и IL-5 нормализован относительно экспрессии мРНК β2 микроглобулина, использованного в качестве гена домашнего хозяйства, результаты представлены как отношение транскрипционного уровня генов IL-4 и IL-5 к соответствующим показателям контроля со средой RPMI 1640)

При этом Пентоксифиллин достоверно угнетал внутриклеточную экспрессию IL-4, IL-5 и IL-6 в общей популяции лимфоцитов ( $p = 0,003$ ,  $p = 0,014$ ,  $p = 0,020$  соответственно) (табл. 100). Кроме того, культивирование периферических лимфоцитов в присутствии Пентоксифиллина приводило к снижению количества Th2 с фенотипом CD4+IL-4+ и CD4+IL-6+ ( $p = 0,000$ ,  $p = 0,006$  соответственно).

Таблица 100 – Влияние *in vitro* препарата Пентоксифиллин на внутриклеточную продукцию цитокинов Т-хелперов 2-го типа лимфоцитами периферической крови пациенток с эндометриозом, %

Показатель	Контроль (среда RPMI 1640) (n = 12)	Пентоксифиллин (n = 12)
IL-4+	9,98 ± 0,98	6,80 ± 0,80 $p = 0,003$
CD4+IL-4+	3,53 ± 0,17	2,16 ± 0,12 $p = 0,000$
IL-5+	13,29 ± 1,07	9,67 ± 0,86 $p = 0,014$
CD4+IL-5+	3,28 ± 0,52	2,28 ± 0,41 $p = 0,069$
IL-6+	10,14 ± 1,46	7,62 ± 0,79 $p = 0,020$
CD4+IL-6+	3,89 ± 0,42	2,86 ± 0,23 $p = 0,006$

Примечание: p – дано по сравнению с контролем (среда RPMI 1640).

При воздействии на лимфоциты перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом Пентоксифиллин угнетал внутриклеточную продукцию IL-6 в общей популяции лимфоцитов и снижал экспрессию IL-4 в популяции Th ( $p = 0,020$ ,  $p = 0,012$  соответственно) (табл. 101).

Таблица 101 – Влияние *in vitro* препарата Пентоксифиллин на внутриклеточную продукцию цитокинов Т-хелперов 2-го типа лимфоцитами перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом, %

Показатель	Контроль (среда RPMI 1640) (n = 7)	Пентоксифиллин (n = 7)
IL-4+	7,26 ± 0,69	5,94 ± 1,05
CD4+IL-4+	4,06 ± 0,58	2,97 ± 0,53 p = 0,012
IL-5+	6,03 ± 1,21	5,98 ± 0,95
CD4+IL-5+	4,78 ± 1,26	4,10 ± 0,57
IL-6+	8,36 ± 1,16	6,33 ± 1,03 p = 0,020
CD4+IL-6+	4,73 ± 0,71	3,53 ± 0,57

Примечание: p – дано по сравнению с контролем (среда RPMI 1640).

Итак, при воздействии *in vitro* Пентоксифиллин снижает активность лимфоцитов Th2 как у здоровых женщин, так и у пациенток с эндометриозом. Причем в группе здоровых женщин Пентоксифиллин угнетает как синтез, так и экспрессию периферическими лимфоцитами IL-4, а также снижает внутриклеточную продукцию IL-6. У пациенток с эндометриозом мы не выявили влияния Пентоксифиллина на экспрессию мРНК цитокинов Th2, но при этом угнетающее влияние препарата на внутриклеточную экспрессию данных цитокинов было более выраженным и затрагивало не только IL-4 и IL-6, но также и IL-5. Воздействие Пентоксифиллина на лимфоциты перитонеальной жидкости было менее выраженным и затрагивало только IL-6+ лимфоциты и CD4+IL-4+ Th.



### 7.3. Влияние *in vivo* препарата Пентоксифиллин на активность иммунных реакций Т-хелперов 2-го типа при эндометриозе I–II стадии

Нами также было изучено влияние *in vivo* препарата Пентоксифиллин на активность Th2-зависимых иммунных реакций у пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии. Анализ полученных результатов показал, что у пациенток, получавших в послеоперационном периоде Пентоксифиллин, после лечения достоверно снижалась изначально повышенная экспрессия мРНК IL-4 ( $p = 0,045$ ) (табл. 102). Кроме того, после лечения происходило выраженное угнетение экспрессии мРНК IL-6 (рис. 11).

Таблица 102 – Характеристика экспрессии мРНК IL-4 и IL-5 лимфоцитами крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии, получавших Пентоксифиллин в послеоперационном периоде

Параметр	Нормализованное количество копий пар×1000		
	Контрольная группа (n = 9)	Эндометриоз I–II стадии, до лечения (n = 9)	Эндометриоз I–II стадии, после лечения (n = 6)
IL-4	0 [0; 0,11]	0,011 [0,007; 0,18] $p_1 = 0,034$	0,0 [0; 0,10] $p_2 = 0,045$
IL-5	1,183 [0,307; 1,55]	0,526 [0,06; 4,67]	0,22 [0; 7,11]

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%-Q75%);  $p_1$  – дано по сравнению с контрольной группой;  $p_2$  – дано по сравнению с показателями до лечения.

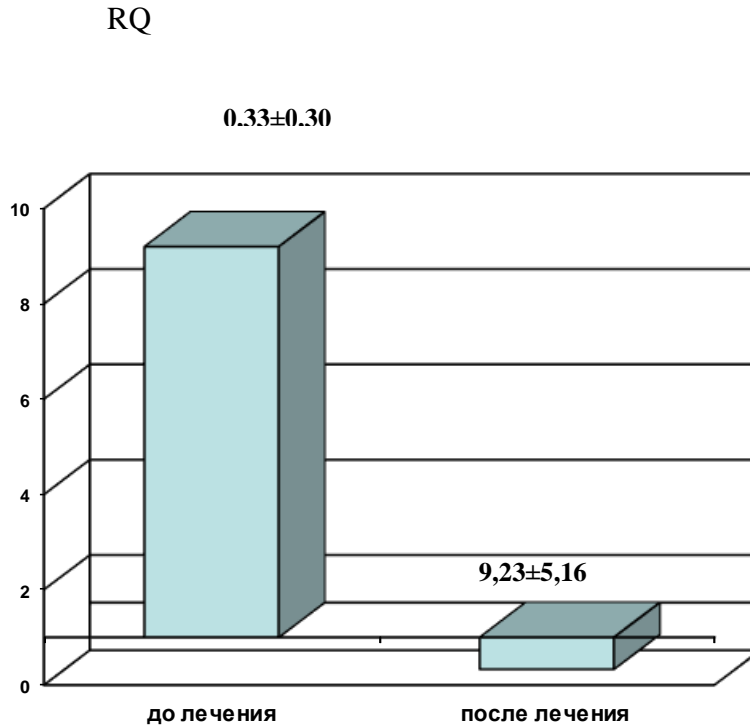


Рисунок 11 – Изменение экспрессии мРНК IL-6 лимфоцитами периферической крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии, получавших Пентоксифиллин в послеоперационном периоде. (Уровень экспрессии мРНК IL-6 нормализован относительно экспрессии мРНК  $\beta 2$  микроглобулина, использованного в качестве гена домашнего хозяйства, результаты представлены как отношение транскрипционного уровня гена IL-6 к соответствующему показателю периферической крови контрольной группы)

Нами были отмечены значительные изменения в экспрессии цитокинов Th2 периферическими лимфоцитами женщин, принимавших Пентоксифиллин (табл. 103). Так, через 2 месяца после лечения у пациенток значительно снижалось количество лимфоцитов, внутриклеточно экспрессирующих IL-4, IL-5 и IL-6 ( $p = 0,000$ ,  $p = 0,031$ ,  $p = 0,000$  соответственно), а также происходило уменьшение уровня Th2 лимфоцитов с фенотипом CD4+IL-6+ ( $p = 0,001$ ) (табл. 104). При этом уровень CD4+IL-4+ и CD4+IL-5+ Т-хелперов после лечения оставался повышенным относительно показателей контрольной группы ( $p = 0,018$ ,  $p = 0,031$  соответственно).

Таблица 103 – Характеристика внутриклеточной экспрессии цитокинов Th2 типа в общей популяции лимфоцитов и в популяции Т-хелперов периферической кро-

ви пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии, получавших Пентоксифиллин в послеоперационном периоде, %

Параметр	Контрольная группа (n = 33)	Эндометриоз I–II стадии, до лечения (n = 44)	Эндометриоз I–II стадии, после лечения (n = 33)
IL-4+	5,20 ± 0,30	7,96 ± 0,54 p <sub>1</sub> = 0,000	5,38 ± 0,41 p <sub>2</sub> = 0,000
CD4+IL-4+	2,21 ± 0,16	3,23 ± 0,25 p <sub>1</sub> = 0,000	3,02 ± 0,29 p <sub>1</sub> = 0,018
IL-5+	4,85 ± 0,61	8,24 ± 0,59 p <sub>1</sub> = 0,0002	6,44 ± 0,55 p <sub>2</sub> = 0,031
CD4+IL-5+	1,95 ± 0,22	2,79 ± 0,26 p <sub>1</sub> = 0,018	2,87 ± 0,34 p <sub>1</sub> = 0,031
IL-6+	6,12 ± 0,44	9,48 ± 0,49 p <sub>1</sub> = 0,000	5,99 ± 0,47 p <sub>2</sub> = 0,000
CD4+IL-6+	2,84 ± 0,23	3,95 ± 0,22 p <sub>1</sub> = 0,001	2,76 ± 0,28 p <sub>2</sub> = 0,001

Примечание: p<sub>1</sub> – дано по сравнению с контрольной группой; p<sub>2</sub> – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения.

Сывороточное содержание цитокинов Th2 – IL-4 и IL-6 до и после лечения Пентоксифиллином не имело значительных изменений (табл. 104). При этом уровень IL-6 после лечения был достоверно повышен по сравнению с показателями здоровых женщин (p = 0,043).

Уровень В-лимфоцитов и их активация практически не менялись после применения пациентками Пентоксифиллина. Экспрессия HLA-DR молекул лимфоцитами была ниже контрольных значений как до, так и после лечения Пентоксифиллином (p = 0,016, p = 0,015 соответственно) (табл. 105). Однако лечение Пентоксифиллином приводило к достоверному уменьшению количества периферических TCRγδ+ лимфоцитов (p = 0,001).

Таблица 104 – Особенности содержания цитокинов Т-хелперов 2-го типа в сыворотке крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии, получавших Пентоксифиллин в послеоперационном периоде, пкг/мл

Параметр	Контрольная группа (n = 17)	Эндометриоз I–II стадии, до лечения (n = 30)	Эндометриоз I–II стадии, после лечения (n = 14)
IL-4	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0,22]
IL-6	0 [0; 0]	0 [0; 0,287]	0,103 [0; 0,425] p <sub>1</sub> = 0,043

Примечание: p<sub>1</sub> – дано по сравнению с контрольной группой.

Таблица 105 – Характеристика общего содержания В-лимфоцитов и активированных В-лимфоцитов в периферической крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии, получавших Пентоксифиллин в послеоперационном периоде, %

Параметр	Контрольная группа (n = 33)	Эндометриоз I–II стадии, до лечения (n = 44)	Эндометриоз I–II стадии, после лечения (n = 33)
CD20+	7,25 ± 0,43	6,94 ± 0,41	7,26 ± 0,45
HLA-DR+	11,33 ± 0,49	9,77 ± 0,56 p <sub>1</sub> = 0,016	9,47 ± 0,56 p <sub>1</sub> = 0,015
CD20+HLA-DR+	5,13 ± 0,59	4,64 ± 0,45	4,94 ± 0,52
TCRγδ+	4,07 ± 0,38	5,48 ± 0,56 p <sub>1</sub> = 0,045	3,19 ± 0,31 p <sub>2</sub> = 0,001

Примечание: p<sub>1</sub> – дано по сравнению с контрольной группой; p<sub>2</sub> – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения.

Содержание В-1 лимфоцитов в периферической крови пациенток с эндометриозом I–II стадии и бесплодием как до, так и после лечения Пентоксифиллином оставалось повышенным по сравнению с показателями контрольной груп-

пы ( $p = 0,000$  и  $p = 0,048$ ), хотя следует отметить незначительное уменьшение этой популяции в крови пациенток после лечения (табл. 106, рис. 12).

Таблица 106 – Характеристика содержания В-1 лимфоцитов в периферической крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии, получавших Пентоксифиллин в послеоперационном периоде, %

Параметр	Контрольная группа (n = 33)	Эндометриоз I–II стадии, до лечения (n = 44)	Эндометриоз I–II стадии, после лечения (n = 33)
CD20+CD5+	1,45 [1,1; 1,90]	2,25 [1,5; 3,25] $p_1 = 0,000$	1,8 [1,3; 2,8] $p_1 = 0,048$

Примечание:  $p_1$  – дано по сравнению с контрольной группой;  $p_2$  – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения

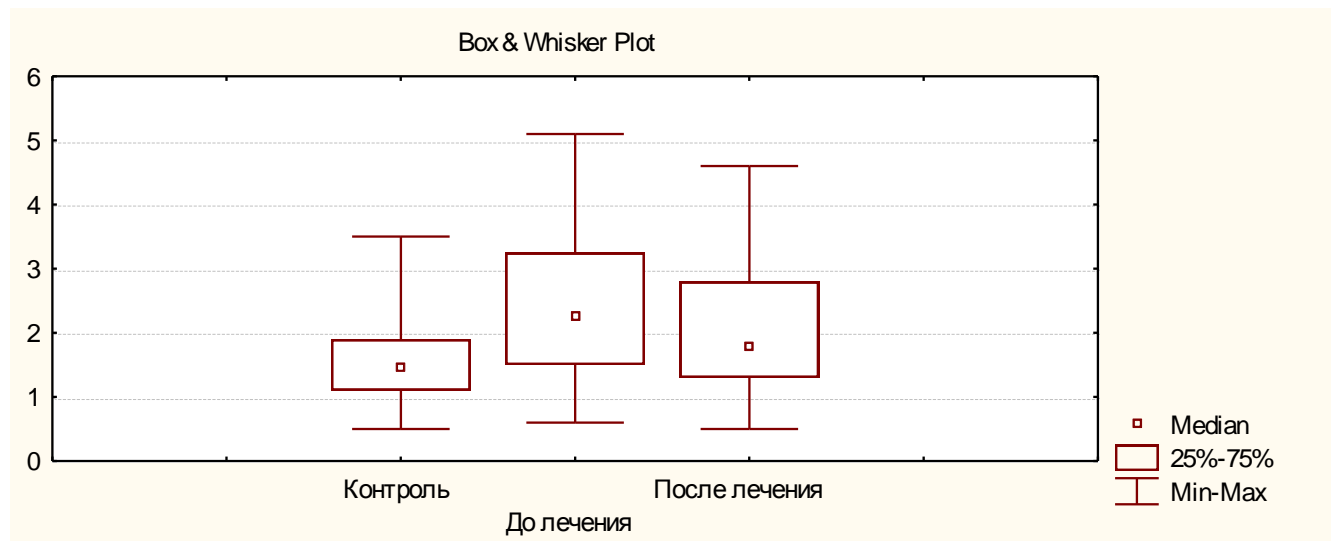


Рисунок 12 – Изменение уровня периферических В-1 лимфоцитов у пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии после лечения Пентоксифиллином

Таким образом, применение Пентоксифиллина в послеоперационном периоде приводило к уменьшению экспрессии мРНК IL-4, IL-6 периферическими лимфоцитами у женщин с бесплодием и эндометриозом I–II стадий, снижению

внутриклеточной экспрессии IL-4, IL-5 и IL-6 лимфоцитами и уменьшению уровня CD4+IL-6+ Т-хелперов и  $\gamma\delta$  Т-лимфоцитов. Применение в послеоперационном периоде Пентоксифиллина не повлияло на уровень CD4+IL-4+, CD4+IL-5+, CD20+CD5+ лимфоцитов, который остался повышенным, и содержание HLA-DR+ лимфоцитов, которое осталось сниженным через 2 месяца после лечения.

**7.4. Зависимость исхода лечения бесплодия у пациенток  
с эндометриозом I–II стадии, получавших Пентоксифиллин  
в послеоперационном периоде,  
от активности гуморальных иммунных реакций**

Мы проанализировали данные иммунологического обследования пациенток до и после применения Пентоксифиллина в послеоперационном периоде в зависимости от последующего наступления беременности. Было установлено, что экспрессия мРНК IL-4 снижалась в обеих изученных подгруппах пациенток, причем у женщин с неуспешным исходом лечения бесплодия это снижение было достоверным, а при наступлении беременности носило лишь характер выраженной тенденции ( $p = 0,034$ ,  $p = 0,345$  соответственно) (табл. 107). Особое внимание следует обратить на выявленную нами динамику изменения экспрессии мРНК IL-5 у пациенток с различным исходом лечения бесплодия. Так, в случае успешного наступления беременности после лечения с применением Пентоксифиллина экспрессия мРНК IL-5 достоверно снижалась ( $p = 0,020$ ) и была существенно ниже как показателей контрольной группы ( $p = 0,049$ ), так и показателей пациенток с отсутствием наступления беременности после лечения ( $p = 0,034$ ) (см. табл. 106).

Таблица 107 – Характеристика экспрессии мРНК IL-4 и IL-5 периферическими лимфоцитами пациенток с эндометриозом I–II стадии и бесплодием, получавших

Пентоксифиллин в послеоперационном периоде, в зависимости от последующего наступления беременности

Параметр	Нормализованное количество копий пар×1000				
	Контрольная группа (n = 9)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 9)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 6)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IL-4	0 [0; 0,11]	0,0096 [0,007; 0,011] p1=0,113	0 [0; 0] p1= 0,695 p2=0,034	0,14 [0,05; 0,177] p1= 0,214 p3=0,273	0,015 [0; 0,101] p1= 0,506 p2= 0,345 p3=0,392
IL-5	1,183 [0,307; 1,551]	0,43 [0,063; 5,947] p1=0,886	1,01 [0,295; 7,113] p1=0,855 p2=0,08	0,994 [0,271; 3,062] p1=0,831 p3=0,850	0 [0; 0,225] p1= 0,049 p2= 0,020 p3=0,034

Примечание: p1 – дано по сравнению с контрольной группой; p2 – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения; p3 – дано по сравнению с группой без наступления беременности.

Только у пациенток с наступившей после лечения Пентоксифиллином беременностью отмечалось достоверное снижение количества IL-5+ и CD4+IL-5+ лимфоцитов через один месяц после лечения ( $p = 0,015$ ,  $p = 0,036$ ) (табл. 108). Вне зависимости от исхода лечения бесплодия у пациенток, принимавших Пентоксифиллин, уменьшалось содержание IL-6+ и CD4+IL-6+ лимфоцитов ( $p = 0,024$ ,  $p = 0,039$ ) и нормализовалось изначально повышенное количество IL-4+ лимфоцитов ( $p = 0,667$ ,  $p = 0,981$ ). У женщин, у которых лечением бесплодия не имело успеха, уровень Т-хелперов оставался выше показателей контрольной группы как до, так и после лечения ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,024$ , соответственно) (табл. 108).

Таблица 108 – Характеристика внутриклеточной экспрессии цитокинов Т-хелперов 2-го типа в общей популяции лимфоцитов и в популяции Т-хелперов

периферической крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии, получавших Пентоксифиллин в послеоперационном периоде, в зависимости от последующего наступления беременности, %

Параметр	Контроль- ная группа (n = 33)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 28)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 16)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IL-4+	5,20 ± 0,30	8,30 ± 0,73 p1=0,000	5,48 ± 0,56 p1= 0,667 p2=0,028	7,39 ± 0,77 p1= 0,016 p3=0,394	5,19 ± 0,46 p1= 0,981 p2= 0,163 p3=0,693
CD4+IL-4+	2,21 ± 0,16	3,15 ± 0,24 p1=0,002	3,25 ± 0,41 p1=0,024 p2=0,164	3,38 ± 0,56 p1=0,063 p3=0,719	2,53 ± 0,27 p1= 0,319 p2= 0,382 p3=0,155
IL-5+	4,85 ± 0,61	8,23 ± 0,73 p1=0,001	6,80 ± 0,71 p1=0,045 p2=0,216	8,26 ± 1,07p1 =0,014 p3=0,985	5,46 ± 0,62 p1= 0,492 p2= 0,015 p3=0,170
CD4+IL-5+	1,95 ± 0,22	2,75 ± 0,34 p1=0,058	2,95 ± 0,45 p1=0,060 p2=0,740	3,16 ± 0,32p1 =0,008 p3=0,752	2,66 ± 0,32 p1= 0,102 p2= 0,036 p3=0,604
IL-6+	6,12 ± 0,44	9,45 ± 0,57 p1=0,000	6,08 ± 0,66p1 =0,963 p2=0,008	9,55 ± 0,96 p1=0,004 p3=0,930	5,86 ± 0,69 p1= 0,749 p2= 0,024 p3=0,813
CD4+IL-6+	2,84 ± 0,23	3,88 ± 0,25 p1=0,003	2,77 ± 0,39 p1=0,890 p2=0,013	4,09 ± 0,44 p1=0,020 p3=0,687	3,76 ± 0,41 p1= 0,860 p2= 0,039 p3=0,970

Примечание: p1 – дано по сравнению с контрольной группой; p2 – по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения; p3 – дано по сравнению с группой без наступления беременности.

Сывороточное содержание IL-6 в подгруппе пациенток было выше нормативных значений как до, так и после лечения Пентоксифиллином (p = 0,045,



$p = 0,027$  соответственно), чего не отмечалось у пациенток с наступившей после лечения беременностью (табл. 109). Концентрация в сыворотке ИЛ-4 не зависела от исхода лечения бесплодия с применением Пентоксифиллина (табл. 109).

Таблица 109 – Особенности содержания цитокинов Т-хелперов 2-го типа в сыворотке крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии, получавших Пентоксифиллин, в зависимости от последующего наступления беременности, пкг/мл

Параметр	Контрольная группа (n = 17)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 21)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 12)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИЛ-4	0 [0; 0]	0 [0; 0] p1=0,574	0 (0-0,258) p1= 0,138 p2=0,151	0 p1= 0,155 p3=0,242	0 [0; 0] p1= 0,692 p2= 0,407 p3=0,396
ИЛ-6	0 [0; 0]	0 [0; 0,472] p1=0,045	0,187 [0; 0,53] p1=0,027 p2=0,482	0 [0; 0] p1=0,410 p3=0,338	0 [0; 0,105] p1= 0,503 p2= 0,927 p3=0,103

Примечание: p1 – дано по сравнению с контрольной группой; p2 – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения; p3 – дано по сравнению с группой без наступления беременности.

У пациенток с успешным наступлением беременности после лечения Пентоксифиллином мы отмечали изначально сниженное по сравнению с контрольной группой содержание активированных HLA-DR+ В-лимфоцитов ( $p = 0,036$ ). Кроме того, у женщин этой подгруппы после лечения происходила нормализация сниженной экспрессии HKA-DR молекул в общей популяции лимфоцитов, чего не происходило в подгруппе, где лечение бесплодия оказалось неуспешным

( $p = 0,613$ ,  $p = 0,004$  соответственно). Независимо от исхода лечения в обеих подгруппах пациенток с эндометриозом после лечения достоверно снижалось содержание TCR $\gamma\delta$ + лимфоцитов ( $p = 0,037$ ,  $p = 0,014$  соответственно) (табл. 110).

Таблица 110 – Особенности содержания В-лимфоцитов и TCR  $\gamma\delta$  лимфоцитов в периферической крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии, получавших Пентоксифиллин, в зависимости от последующего наступления беременности, %

Параметр	Контрольная группа (n = 17)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 28)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 16)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD20+	7,25 ± 0,43	7,26 ± 0,56 p1=0,997	7,12 ± 0,56 p1= 0,848 p2=0,639	6,38 ± 0,51 p1= 0,202 p3=0,259	7,57 ± 0,76 p1= 0,727 p2= 0,327 p3=0,641
HLA-DR+	11,33 ± 0,49	10,24 ± 0,81 p1=0,259	8,83 ± 0,64 p1=0,004 p2=0,395	9,09 ± 0,73 p1=0,018 p3=0,135	10,74 ± 1,03 p1= 0,613 p2= 0,182 p3=0,140
CD20+HLA- DR+	5,13 ± 0,59	5,39 ± 0,64 p1=0,765	4,97 ± 0,59 p1=0,851 p2=0,979	3,51 ± 0,45 p1=0,036 p3=0,852	4,88 ± 1,06 p1= 0,847 p2= 0,366 p3=0,947
TCR $\gamma\delta$ +	4,07 ± 0,38	5,64 ± 0,73 p1=0,068	3,46 ± 0,39 p1=0,276 p2=0,037	5,22 ± 0,93 p1=0,274 p3=0,727	2,66 ± 0,47 p1= 0,032 p2= 0,014 p3=0,209

Примечание: p1 – дано по сравнению с контрольной группой; p2 – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения; p3 – дано по сравнению с группой без наступления беременности.

Взаимосвязи между уровнем периферических В-1 лимфоцитов и исходом лечения бесплодия у пациенток с эндометриозом с применением Пентоксифиллина мы не выявили (табл. 111). Вне зависимости от последующего наступления беременности у всех пациенток содержание CD20+CD5+ лимфоцитов было выше контрольных значений до лечения ( $p = 0,000$ ,  $p = 0,031$ ) и нормализовалось после лечения ( $p = 0,124$ ,  $p = 0,090$ ).

Таблица 111 – Характеристика содержания пулов В-1 лимфоцитов в периферической крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии, получавших Пентоксифиллин, в зависимости от последующего наступления беременности, %

Параметр	Контрольная группа (n = 36)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 22)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 8)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD20+CD 5+	1,45 [1,1; 1,90]	2,55 [1,7; 3,5] $p1=0,000$	1,7 [1,2; 3,2] $p1= 0,124$ $p2=0,066$	2,0 [1,5; 2,9] $p1= 0,031$ $p3=0,186$	1,9 [1,6; 2,3] $p1= 0,090$ $p2= 0,978$ $p3=0,610$

Примечание:  $p1$  – дано по сравнению с контрольной группой;  $p2$  – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения;  $p3$  – дано по сравнению с группой без наступления беременности.

Следовательно, отличительной характеристикой пациенток, принимавших Пентоксифиллин в послеоперационном периоде, у которых впоследствии наступила беременность, являлось достоверное снижение экспрессии мРНК IL-5, уровня IL-5+, CD4+IL-5+ лимфоцитов и повышение количества HLA-DR+ лимфоцитов после лечения, а также изначально сниженное содержание активированных CD20+HLA-DR+ В-лимфоцитов. Подгруппа пациенток, у которых исход

лечения бесплодия не имел успеха, характеризовалась высокими значениями CD4+IL-4+ лимфоцитов, повышенным сывороточным содержанием IL-6 как до, так и после лечения, и низким уровнем HLA-DR+ лимфоцитов после лечения. Вне зависимости от исхода лечения бесплодия в обеих подгруппах пациенток с эндометриозом мы выявили нормализацию показателей IL-4+, IL-6+, CD4+IL-6+ лимфоцитов и снижение количества В-1 и  $\gamma\delta$  Т-лимфоцитов.

**Глава 8. ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ  
ГЛЮКОЗАМИНИЛМУРАМИЛДИПЕПТИДА  
НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ И АКТИВНОСТЬ  
ФАГОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА  
ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ И ЭНДОМЕТРИОЗОМ I–II СТАДИЙ**

**8.1. Взаимосвязь эффективности восстановления репродуктивной функции  
у пациенток с эндометриозом I–II стадии,  
получавших глюкозаминилмурамилдипептид в послеоперационном периоде,  
с особенностями их клинической характеристики**

Третья клиническая подгруппа женщин ( $n = 39$ ) в нашем исследовании получала с первых суток послеоперационного периода кроме обезболивающей и антибактериальной терапии иммуномодулятор *per os* по 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней в курсовой дозе 100 мг. Наступление беременности в течение первого года после лечения было отмечено у 16 из 39 обследованных. Таким образом, эффективность ГМДП при лечении бесплодия у пациенток с «малыми» формами эндометриоза составила 41%. Мы проанализировали данные кинической характеристики этих женщин в зависимости от наступления у них беременности. Взаимосвязи между возрастным составом пациенток и исходом лечения у них бесплодия в этой подгруппе мы не выявили (табл. 112).

Показатели, характеризующие становление и характер менструальной функции, используемые методы контрацепции, перенесенные соматические заболевания и оперативные вмешательства, гинекологические операции, инфекционный статус в анамнезе, жалобы и гормональный статус также существенно не различались у пациенток с различным исходом лечения бесплодия с применением иммуномодулятора (табл. 113–115, 117–120).

Таблица 112 – Возраст и эффективность лечения бесплодия у женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших глюкозаминилмурамилдипептид в послеоперационном периоде

Показатель		Беременность наступила (n = 16)	Беременность не наступила (n = 23)
Средний возраст, годы		29,5 [29; 33,5]	32 [30; 34]
Число женщин, абс. (%)	до 30 лет	2 (13,3)	4 (17,4)
	Старше 31 года	13 (81,2)	19 (82,6)
	31–35 лет	11 (73,9)	17 (73,9)
	36–45 лет	2 (13,3)	2 (8,7)

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Ме (Q25%-Q75%).

При оценке характера репродуктивной функции в зависимости от исхода лечения бесплодия с применением ГМДП было установлено, что наступление беременности чаще отмечалось у женщин, которые имели большее количество своевременных родов ( $p = 0,03$ ) (табл. 113).

Кроме того, была выявлена взаимосвязь между особенностями гинекологической патологии в анамнезе и частотой наступления беременности (табл. 116). Так, отсутствие беременности после лечения с применением ГМДП чаще отмечалось у пациенток с первичным бесплодием ( $OR = 1,78$ ) (табл. 116). А по данным обследования инфекционного статуса, наступление беременности было ассоциировано с повышенной частотой встречаемости IgG антител к *Mycoplasma hominis* ( $p = 0,020$ ) (табл. 121).

Таблица 113 – Становление и характер менструальной функции женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших глюкозаминилмурамилдипептид в послеоперационном периоде

Показатель	Беременность наступила (n = 16)	Беременность не наступила (n = 23)
Средний возраст менархе, лет	13 [12; 13,5]	13 [12; 14]
Несвоевременное становление менструаций, абс. (%)	0 (0)	2 (8,7)
Раннее менархе, абс. (%)	0 (0)	0 (0)
Позднее менархе, абс. (%)	0 (0)	2 (8,7)
Средняя продолжительность менструального цикла	28 [28; 30]	28 [27; 30]
Средняя длительность менструации	5 [4,5; 6]	5 [4; 5]

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%-Q75%).

Таблица 114 – Характеристика репродуктивной функции женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших глюкозаминилмурамилдипептид в послеоперационном периоде

Показатель	Беременность наступила (n = 16)	Беременность не наступила (n = 23)
Средний возраст начала половой жизни, лет	19 [18; 21]	18 [18; 19]
Бесплодие I, абс. (%)	5 (31,3%)	15 (65,2%) p1=0,04
Относительный риск ОР (95% ДИ)	–	1,78 (0,99; 3,19)
Бесплодие II	11 (68,8%)	8 (34,8%)

Окончание табл. 114

Показатель	Беременность наступила (n = 16)		Беременность не наступила (n = 23)	
	абс.	%	абс.	%
Длительность бесплодия, лет	2,5 [2; 3,5]		3 [3; 5]	
1-2 года	8 (50,0%)		5 (21,7%)	
1-3 года	11 (68,8%)		11 (47,8%)	
4 года и более	5 (31,3%)		12 (52,2%)	
Среднее количество своевременных родов на 1 женщину	0,5 [0; 1]		0 [0; 0] p1 = 0,01	
Своевременные роды	9 (56,3%)		1 (4,4%) p1=0,03	
Относительный риск ОР (95% ДИ)	3,73 (1,89; 7,34)		–	
Среднее количество аборт на 1 женщину	0 [0; 1]		0 [0; 0]	
Медицинские аборты	2 (12,5%)		5 (21,7%)	
Самопроизвольные выкидыши в ран- ние сроки беременности	5 (31,3%)		4 (17,4%)	

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%-Q75%); p1 – дано по сравнению с подгруппой женщин с наступившей после лечения беременностью.

Таблица 115 – Используемые методы контрацепции в группе женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших глюкозаминилмурамилдипептид в послеоперационном периоде

Показатель	Беременность наступила (n = 16)		Беременность не наступила (n = 23)	
	абс.	%	абс.	%
ВМК	0	0	0	0
КОК	0	0	1	4,4
Презерватив	1	6,3	1	4,4
Не использовали кон- трацепцию	15	93,8	22	95,7



Таблица 116 – Перенесенные заболевания и оперативные вмешательства в анамнезе женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших глюкозаминилмурамилдипептид в послеоперационном периоде

Показатель	Беременность наступила (n = 16)		Беременность не наступила (n = 23)	
	абс.	%	абс.	%
Частые респираторные заболевания	4	66,7	5	71,4
Сердечно-сосудистые заболевания (нейроциркуляторная дистония по гипо- или гипертоническому типу)	6	37,5	6	26,1
Варикозная болезнь нижних конечностей	1	6,3	0	0
Заболевания мочевыделительной системы (хр. пиелонефрит, хр. цистит, МКБ)	2	12,5	2	8,7
Заболевания желудочно-кишечного тракта (хр. гастрит и/или гастродуоденит, хр. холецистит, ЖКБ, язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки)	2	12,5	4	17,4
Заболевания органов дыхания (хр. ларингит, хр. бронхит, пневмония, бронхиальная астма)	1	6,3	5	21,7
Заболевания щитовидной железы	1	6,3	1	4,4
Аллергические реакции	5	31,3	4	17,4
Оперативные вмешательства	5	31,3	10	43,5
Аппендэктомия, грыжесечение	2	12,5	7	30,4

Таблица 117 – Гинекологическая патология в анамнезе женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших глюкозаминилмурамилдипептид в послеоперационном периоде

Показатель	Беременность наступила (n = 16)		Беременность не наступила (n = 23)	
	абс.	%	абс.	%
Воспалительные з-ния орг. малого таза (эндометриты, сальпингиты, аднекситы)	5	31,3	8	34,8
Неинвазивные заболевания шейки матки	6	37,5	4	17,4
Кисты яичников	0	0	0	0
Полип эндометрия	1	6,3	0	0
Гиперпролактинемия	0	0	0	0

Примечание: p1 – дано по сравнению с подгруппой женщин с наступившей после лечения беременностью.

Таблица 118 – Гинекологические операции в анамнезе женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших глюкозаминилмурамилдипептид в послеоперационном периоде

Показатель	Беременность наступила (n = 16)		Беременность не наступила (n = 23)	
	абс.	%	абс.	%
Тубэктомия	0	0	0	0
Оперативные вмешательства на яичниках (цистэктомия, резекция яичника)	0	0	0	0
Деструкция очагов эндометриоза в анамнезе	2	12,5	4	17,4

Таблица 119 – Характеристика инфекционного статуса по данным анамнеза у женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших глюкозаминилмурамилдипептид в послеоперационном периоде

Показатель	Беременность наступила (n = 16)		Беременность не наступила (n = 23)	
	абс.	%	абс.	%
ИППП в анамнезе	3	18,8	5	21,7
Бактериальное инфицирование	2	12,5	2	8,7
Вирусное инфицирование	1	6,3	3	13,0
Сочетание бактериально-вирусного инфицирования	0	0	0	0

Таблица 120 – Жалобы женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших глюкозаминилмурамилдипептид в послеоперационном периоде

Показатель	Беременность наступила (n = 16)		Беременность не наступила (n = 23)	
	абс.	%	абс.	%
Полименорея	6	37,5	4	17,4
Альгодисменорея	9	56,3	9	39,1
Диспареуния	0	0	6	26,1
Дисхезия	0	0	2	8,7
Рецидив эндометриоза	2	12,5	4	17,4

Таблица 121 – Сравнительная характеристика гормонального статуса женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших глюкозаминилмурамилдипептид в послеоперационном периоде, в зависимости от последующего наступления у них беременности

Показатель	Беременность наступила (n = 16)	Беременность не наступила (n = 23)
Ингибин В, пг/мл	53,2 [22,53; 85,94]	90,6 [59,93; 109,8]
АМГ, нг/мл	8,4 [5,8; 13,55]	8,6 [1,77; 12,27]

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Ме (Q25%-Q75%).

Таблица 122 – Характеристика инфекционного статуса женщин с эндометриозом I–II стадии, получавших глюкозаминилмурамилдипептид в послеоперационном периоде

Показатель	Беременность наступила (n = 16)		Беременность не наступила (n = 23)	
	абс.	%	абс.	%
HSV1,2 - IgM	1 (n = 13)	7,7	2 (n = 19)	10,5
CMV - IgM	2 (n = 13)	15,4	3 (n = 19)	15,8
EBV - IgM	0 (n = 0)	0	0 (n = 0)	0
EBV-IgG-EA	0 (n = 0)	0	0 (n = 0)	0
Chlamydia trachomatis – IgG	2 (n = 13)	15,4	2 (n = 19)	10,5
Mycoplasma hominis - IgG	6 (n = 13)	46,2	1 (n = 19)	5,3 p1=0,02
Ureaplasma urealyticum -IgG	6 (n = 13)	46,2	4 (n = 19)	21,1
Chlamydia trachomatis – IgM	1 (n = 13)	7,7	0 (n = 19)	0
Chlamydia trachomatis – IgA	3 (n = 13)	23,1	1 (n = 19)	5,3
Mycoplasma hominis - IgA	5 (n = 13)	38,5	6 (n = 19)	31,6
Ureaplasma urealyticum -IgA	6 (n = 13)	46,2	2 (n = 19)	10,5
Toxoplasma gondii IgM	0 (n = 13)	0	0 (n = 19)	0
Toxoplasma gondii IgG	8 (n = 13)	61,5	9 (n = 19)	47,4
Mycoplasma pneumoniae IgG	3 (n = 13)	23,1	4 (n = 19)	21,1
Chlamydia pneumoniae IgG	4 (n = 13)	30,8	5 (n = 19)	26,3

Примечание: p1 – дано по сравнению с подгруппой женщин, у которых наступила беременность.

Таким образом, после применения иммуномодулятора ГМДП в послеоперационном периоде беременность реже наступала у пациенток с первичным бесплодием и чаще – у женщин с большим количеством своевременных родов и с хронической микоплазменной инфекцией.

## **8.2. Влияние *in vitro* препарата глюкозаминилмурамилдипептид на функциональное состояние фагоцитов крови и перитонеальной жидкости при эндометриозе I–II стадии**

Поскольку ранее у пациенток с эндометриозом и бесплодием нами были выявлены значительные нарушения реакций врожденного иммунитета, которые затрагивали как фагоцитарные клетки крови, так и перитонеальные макрофаги, мы предположили, что иммунокоррекция нарушенных функций фагоцитов может не только нормализовать работу иммунной системы, но и окажет положительное влияние на репродукцию пациенток с эндометриозом. Среди используемых в настоящее время иммуномодуляторов, действующих в отношении фагоцитарных клеток, широкое распространение получил ГМДП – действующее вещество препарата Ликопид. Ранее было показано, что это синтетическое производное мурамилдипептидов – компонентов бактериальной стенки – действует через NOD-рецепторы фагоцитов, стимулируя их [435]. Влияние ГМДП на экспрессию других PRR молекулы и продукцию провоспалительных цитокинов до настоящего времени не изучалось. Учитывая выраженные нарушения в мембранной экспрессии TLR и «рецепторов-мусорщиков» фагоцитами крови и перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом и бесплодием, мы проанализировали действие ГМДП *in vitro* на данные параметры, чтобы оценить целесообразность использования ГМДП в лечении пациенток с эндометриозом и бесплодием.

Мы провели оценку дозозависимого действия ГМДП в отношении мембранной экспрессии TLR2, CD36, CD204, CD11b, CD120a молекул, а также в отношении внутриклеточной экспрессии TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$  моноцитами крови и перитонеальными макрофагами пациенток с эндометриозом и бесплодием. Действие ГМДП *in vitro* оценивалось в концентрациях 1, 5 и 10 мкг/мл.

Анализ полученных результатов показал, что количество TLR2+ моноцитов достоверно повышалось по сравнению с контролем под действием ГМДП во всех изученных концентрациях – 1, 5 и 10 мкг/мл ( $p = 0,017$ ,  $p = 0,000$ ,  $p = 0,003$

соответственно) (табл. 123). При этом достоверных различий в действии различных концентраций ГМДП мы не выявили ( $p > 0,05$  во всех случаях), хотя следует отметить, что выраженность воздействия ГМДП усиливалась с увеличением концентрации. ГМДП также усиливал экспрессию «рецепторов-мусорщиков» CD36 и CD204, при этом достоверные различия по сравнению с контролем были отмечены нами при воздействии ГМДП в концентрации 1 мкг/мл ( $p = 0,020$ ,  $p = 0,005$  соответственно) (табл. 123), а в концентрациях 5 и 10 мкг/мл стимулирующее действие ГМДП носило характер выраженной тенденции ( $p > 0,05$  во всех случаях) и было пропорционально концентрации иммуномодулятора. ГМДП в концентрации 1 мкг/мл при воздействии *in vitro* повышал экспрессию моноцитами адгезионной молекулы CD11b ( $p = 0,005$ ). Уровень CD11b<sup>+</sup> моноцитов после инкубации с препаратом в концентрациях 5 и 10 мкг/мл хотя и повышался, но это изменение было менее выражено, чем у ГМДП в концентрации 1 мкг/мл, и статистически не различалось по сравнению с контролем. Такая же закономерность была отмечена нами в отношении экспрессии CD120a молекул. Максимально выраженное повышение их экспрессии моноцитами было отмечено при воздействии ГМДП в концентрации 1 мкг/мл ( $p = 0,004$ ). Действие препарата в концентрациях 5 и 10 мкг/мл также усиливало экспрессию CD120a молекул моноцитами, но в несколько меньшей степени ( $p = 0,005$ ,  $p = 0,57$ ). Действие ГМДП в разных концентрациях достоверно не различалось между собой.

Таблица 123 – Влияние глюкозаминилмурамилдипептида на мембранную экспрессию паттернраспознающих рецепторов, адгезионных и CD120a молекул моноцитами крови пациенток с эндометриозом, %

Параметр	TLR2+	CD36+	CD204+	CD11b+	CD120a+
Контроль-среда RPMI 1640 (n = 15)	48,73 ± 2,32	57,80 ± 4,70	53,75 ± 5,45	66,30 ± 13,40	42,45 ± 2,11

Окончание табл. 123

Параметр	TLR2+	CD36+	CD204+	CD11b+	CD120a+
ГМДП, 1 мкг/мл (n = 6)	57,7 ± 2,39 p1=0,017	64,85 ± 5,15 p1=0,040	59,20 ± 5,20 p1=0,020	78,40 ± 13,50 p1=0,005	56,15 ± 3,04 p1=0,004
ГМДП, 5 мкг/мл (n = 15)	62,09 ± 1,39 p1=0,000 p2=0,149	66,55 ± 3,25 p1=0,104 p2=0,810	61,70 ± 7,80 p1=0,189 p2=0,818	76,00 ± 11,20 p1=0,141 p2=0,904	53,70 ± 3,00 p1=0,005 p2=0,575
ГМДП, 10 мкг/мл (n = 6)	65,97 ± 3,71 p = 0,003 p2=0,096 p3=0,319	68,05 ± 0,65 p = 0,239 p2=0,646 p3=0,510	63,20 ± 1,30 p = 0,263 p2=0,580 p3=0,772	76,60 ± 14,30 p = 0,055 p2=0,935 p3=0,957	55,48 ± 5,28 p = 0,057 p2=0,915 p3=0,504

Примечание: p1 – дано по сравнению с контролем; p2 – дано по сравнению с действием глюкозаминилмурамилдипептида в концентрации 1 мкг/мл; p3 – дано по сравнению с действием глюкозаминилмурамилдипептида в концентрации 5 мкг/мл.

При оценке влияния ГМДП на внутриклеточную экспрессию провоспалительных цитокинов TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$  периферическими моноцитами мы выявили стимулирующее действие ГМДП в отношении обоих цитокинов во всех трех изученных концентрациях – 1, 5 и 10 мкг/мл (табл. 124). Внутриклеточная экспрессия TNF $\alpha$  моноцитами под влиянием ГМДП в концентрациях 1 и 5 мкг/мл усиливалась в одинаковой степени по сравнению с контролем (p = 0,042, p = 0,002 соответственно). Стимулирующее действие ГМДП в концентрации 10 мкг/мл в отношении TNF $\alpha$  было максимальным по сравнению с контролем (p = 0,014). Действие ГМДП в отношении IL-1 $\beta$  имело свои особенности. Мы отмечали увеличение внутриклеточной экспрессии этого цитокина по сравнению с контролем под влиянием всех трех изученных концентраций ГМДП – 1, 5 и 10 мкг/мл (p = 0,057, p = 0,000, p = 0,000), однако максимальной выраженный эффект оказывал ГМДП в концентрации 5 мкг/мл. Достоверных различий в действии различных концентраций ГМДП между собой мы не выявили (p > 0,05 во всех случаях).

Таблица 124 – Влияние глюкозаминилмурамилдипептида на внутриклеточную экспрессию провоспалительных цитокинов TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$  моноцитами крови пациенток с эндометриозом, %

Параметр	TNF $\alpha$ +	IL-1 $\beta$ +
Контроль- среда RPMI 1640 (n = 15)	61,61 $\pm$ 1,89	48,05 $\pm$ 2,13
ГМДП, 1 мкг/мл (n = 6)	72,27 $\pm$ 3,53 p1=0,042	59,9 $\pm$ 4,78 p1=0,057
ГМДП, 5 мкг/мл (n = 15)	72,32 $\pm$ 2,17 p1=0,002 p2=0,988	65,37 $\pm$ 2,27 p1=0,000 p2=0,313
ГМДП, 10 мкг/мл (n = 6)	74,9 $\pm$ 3,49 p1=0,014 p2=0,607 p3=0,646	63,98 $\pm$ 2,27 p1=0,000 p2=0,465 p3=0,838

Примечание: p1 – дано по сравнению с контролем; p2 – дано по сравнению с действием глюкозаминилмурамилдипептида в концентрации 1 мкг/мл; p3 – дано по сравнению с действием глюкозаминилмурамилдипептида в концентрации 5 мкг/мл.

Мы также оценили влияние ГМДП на перитонеальные макрофаги пациенток с эндометриозом (табл. 125). В отношении мембранной экспрессии TLR2 молекул ГМДП оказывал стимулирующее влияние только в концентрации 5 мкг/мл ( $p = 0,009$ ), уровень TLR2+ макрофагов под действием ГМДП в концентрациях 1 и 10 мкг/мл достоверно не изменялся по сравнению с контролем ( $p = 0,375$ ,  $p = 0,327$ ). Экспрессия «рецепторов-мусорщиков» достоверно усиливалась под влиянием всех трех изученных концентраций ГМДП. При этом уровень CD36+ макрофагов в большей степени увеличивался под влиянием ГМДП в концентрациях 1 и 5 мкг/мл ( $p = 0,006$  в обоих случаях), стимулирующее действие ГМДП в концентрации 10 мкг/мл в отношении экспрессии CD36 молекул было достоверно, но менее выражено ( $p = 0,029$ ). Экспрессия CD204 молекул была максималь-



ной при воздействии ГМДП в концентрации 5 мкг/мл ( $p = 0,014$ ), ГМДП в концентрации 1 мкг достоверно не влиял на уровень CD204 макрофагов ( $p = 0,051$ ), а в концентрации 10 мкг/мл усиливал экспрессию CD204 молекул ( $p = 0,006$ ), но в несколько меньшей степени, чем в концентрации 5 мкг/мл (табл. 125). Уровень CD11b+ макрофагов увеличивался под действием ГМДП в концентрации 1 мкг/мл (0,005), и не изменялся при действии препарата в концентрациях 5 и 10 мкг/мл ( $p = 0,141$ ,  $p = 0,055$  соответственно). Экспрессия CD120a молекул макрофагами увеличивалась только под влиянием ГМДП в концентрации 5 мкг/мл ( $p = 0,001$ ). Различий в действии ГМДП в концентрациях 1, 5 и 10 мкг/мл между собой мы не выявили ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Таблица 125 – Влияние глюкозаминилмурамилдипептида на мембранную экспрессию паттернраспознающих рецепторов, адгезионных и CD120a молекул перитонеальными макрофагами пациенток с эндометриозом, %

Параметр	TLR2+	CD36+	CD204+	CD11b+	CD120a+
Контроль- среда RPMI 1640 (n = 10)	75,45 ± 1,89	58,23 ± 3,89	51,67 ± 4,43	66,30 ± 13,40	52,81 ± 3,76
ГМДП, 1 мкг/мл (n = 3)	78,53 ± 4,51 p1=0,375	78,87 ± 5,34 p1=0,006	67,97 ± 2,75 p1=0,051	78,40 ± 13,50 p1=0,005	62,27 ± 5,08 p1=0,252
ГМДП, 5 мкг/мл (n = 10)	83,97 ± 1,68 p1=0,009 p2=0,352	75,33 ± 3,23 p1=0,006 p2=0,607	74,60 ± 7,08 p1=0,014 p2=0,455	76,00 ± 11,20 p1=0,141 p2=0,940	64,99 ± 3,25 p1=0,001 p2=0,676
ГМДП, 10 мкг/мл (n = 3)	79,57 ± 3,05 p1=0,327 p2=0,860 p3=0,287	72,73 ± 5,57 p1=0,029 p2=0,471 p3=0,712	73,30 ± 5,87 p1=0,006 p2=0,474 p3=0,894	76,60 ± 14,30 p1=0,055 p2=0,837 p3=0,791	62,80 ± 9,23 p1=0,438 p2=0,893 p3=0,912

Примечание: p1 – дано по сравнению с контролем; p2 – дано по сравнению с действием глюкозаминилмурамилдипептида в концентрации 1 мкг/мл; p3 – дано по сравнению с действием глюкозаминилмурамилдипептида в концентрации 5 мкг/мл.

Выраженного влияния ГМДП в изученных концентрациях на внутриклеточную экспрессию TNF $\alpha$  мы не выявили (табл. 126). ГМДП усиливал внутриклеточную экспрессию IL-1 $\beta$  перитонеальными макрофагами у женщин с эндометриозом в концентрациях 5 и 10 мкг/мл как по сравнению с контролем ( $p = 0,013$ ,  $p = 0,012$ ), так и по сравнению с ГМДП в концентрации 1 мкг/мл ( $p = 0,050$ ,  $p = 0,069$ ) (табл. 126).

Таблица 126 – Влияние глюкозаминилмурамилдипептида на внутриклеточную экспрессию провоспалительных цитокинов TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$  перитонеальными макрофагами пациенток с эндометриозом, %

Параметр	TNF $\alpha$ +	IL-1 $\beta$ +
Контроль-среда RPMI 1640 (n = 10)	79,06 $\pm$ 1,27	75,00 $\pm$ 2,61
ГМДП, 1 мкг/мл (n = 3)	81,23 $\pm$ 0,64 $p_1=0,623$	79,07 $\pm$ 1,22 $p_1=0,185$
ГМДП, 5 мкг/мл (n = 10)	81,33 $\pm$ 1,32 $p_1=0,264$ $p_2=0,948$	83,54 $\pm$ 1,54 $p_1=0,013$ $p_2=0,050$
ГМДП, 10 мкг/мл (n = 3)	86,47 $\pm$ 2,10 $p_1=0,254$ $p_2=0,120$ $p_3=0,111$	86,07 $\pm$ 2,24 $p_1=0,012$ $p_2=0,069$ $p_3=0,403$

Примечание:  $p_1$  – дано по сравнению с контролем;  $p_2$  – дано по сравнению с действием глюкозаминилмурамилдипептида в концентрации 1 мкг/мл;  $p_3$  – дано по сравнению с действием глюкозаминилмурамилдипептида в концентрации 5 мкг/мл.

Таким образом, при воздействии *in vitro* ГМДП оказывал дозозависимое стимулирующее влияние на мембранную экспрессию TLR2, CD36 и CD204 молекул моноцитами и внутриклеточную экспрессию IL-1 $\beta$  перитонеальными макрофагами женщин с эндометриозом. При этом препарат ГМДП в концентрации

1 мкг/мл максимально стимулировал мембранную экспрессию CD11b и CD120a молекул моноцитами и CD11b – макрофагами. В концентрации 5 мкг/мл ГМДП оказывал наиболее выраженное стимулирующее влияние в отношении внутриклеточной экспрессии IL-1 $\beta$  моноцитами и мембранной экспрессии TLR2, CD36, CD204 и CD11b перитонеальными макрофагами, а в концентрации 10 мкг/мл – в отношении TNF $\alpha$ + моноцитов и макрофагов и IL-1 $\beta$ + макрофагов. Можно сделать заключение о том, что стимулирующее влияние препарата ГМДП на сниженные при эндометриозе показатели, такие как «рецепторы-мусорщики» и IL-1 $\beta$ , было максимально выражено при концентрации ГМДП 5 мкг/мл.

### **8.3. Влияние *in vivo* препарата глюкозаминилмурамилдипептид на активность системных реакций врожденного иммунитета при эндометриозе I–II стадии**

Оценка динамики иммунологических показателей, характеризующих активность клеток врожденного иммунитета, у женщин с эндометриозом I–II стадии и бесплодием после применения ГМДП показала, что уровень экспрессии мРНК RAGE и NOD-2 моноцитами через один месяц после операции не изменился: экспрессия мРНК RAGE была повышена, а NOD-2 – не изменялась по сравнению с контролем ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,311$  соответственно) (табл. 127).

При этом лечение с применением ГМДП оказало выраженное влияние на мембранную экспрессию PRR моноцитами крови пациенток (табл. 128). Так, после лечения у женщин с эндометриозом отмечалось достоверное повышение экспрессии TLR2, CD36 и CD204 молекул моноцитами по сравнению с показателями до лечения ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,001$ ,  $p = 0,016$  соответственно). При этом уровень TLR2+ моноцитов остался повышенным по сравнению с показателями контрольной группы ( $p = 0,000$ ), а количество CD36+ и CD204+ моноцитов нормализовалось и также не отличалось от показателей контроля ( $p = 0,715$ ,  $p = 0,180$ ). Выра-

женного влияния терапии с применением ГМДП на уровень CD86+ и CD11b+ моноцитов мы не выявили ( $p > 0,05$  во всех случаях) (табл. 128).

Таблица 127 – Характеристика экспрессии мРНК NOD-2 и RAGE моноцитами периферической крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после лечения с применением глюкозаминилмурамилдипептида в послеоперационном периоде

Параметр	Нормализованное количество копий пар/мкл $\times 10^3$		
	Контрольная группа (n = 9)	Эндометриоз I–II стадии, до лечения (n = 30)	Эндометриоз I–II стадии, после лечения (n = 24)
мРНК RAGE	0,13 [0,08; 0,87]	1,57 [0,52; 8,7] p1=0,011	1,71 [1,02; 5,53] p1=0,002
мРНК NOD-2	0,22 [0,06; 0,37]	0,42 [0,0; 0,78]	0,56 [0,17; 1,59] p1=0,311

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%-Q75%); p1–дано по сравнению с контрольной группой; p2 – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения.

Таблица 128 – Характеристика мембранной экспрессии паттерн-распознающих рецепторов, костимуляторных и адгезионных молекул моноцитами периферической крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после лечения с применением глюкозаминилмурамилдипептида в послеоперационном периоде, %

Параметр	Контрольная группа (n = 36)	Эндометриоз I–II стадии, до лечения (n = 36)	Эндометриоз I–II стадии, после лечения (n = 25)
TLR2+	57,99 $\pm$ 2,00	64,38 $\pm$ 2,35 p1=0,037	75,56 $\pm$ 1,92 p1=0,000 p2=0,001

Окончание табл. 128

Параметр	Контрольная группа (n = 36)	Эндометриоз I–II стадии, до лечения (n = 36)	Эндометриоз I–II стадии, после лечения (n = 25)
CD36+(SR-B+)	68,83 ± 2,15	61,35 ± 2,88 p1=0,045	71,10 ± 3,24 p1=0,715 p2=0,001
CD204+(SR-A+)	60,65 ± 1,68	49,60 ± 1,69 p1=0,000	56,73 ± 2,31 p1=0,180 p2=0,016
CD86+	67,33 ± 3,63	53,63 ± 4,73 p1=0,054	55,91 ± 4,66 p1=0,066 p2=0,734
CD11b+	69,06 ± 1,58	65,74 ± 1,79 p1=0,145	66,38 ± 1,66 p1=0,212 p2=0,795

Примечание: p1 – дано по сравнению с контрольной группой; p2 – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения.

В популяции нейтрофилов мы также отметили увеличение уровня TLR2+, CD36+ и CD204+ клеток после лечения с использованием ГМДП (p = 0,005, p = 0,149, p = 0,036 соответственно) (табл. 129, 130). При этом содержание CD36+ нейтрофилов в периферической крови пациенток с эндометриозом после лечения достоверно превышало аналогичный показатель в контрольной группе (p = 0,046) (табл. 129). Уровень CD86+ и CD11b+ нейтрофилов после лечения с применением иммуномодулятора не изменился: как до, так и после лечения содержание CD86+ нейтрофилов не отличалось от показателей контрольной группы (p = 0,706, p = 0,832) (табл. 129), а количество CD11b+ нейтрофилов было повышено по сравнению с контрольными значениями (p = 0,004, p = 0,010) (табл. 130).

Таблица 129 – Характеристика мембранной экспрессии паттернраспознающих рецепторов и костимуляторных молекул нейтрофилами периферической крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после лечения с применением глюкозаминилмурамилдипептида в послеоперационном периоде, %

Параметр	Контрольная группа (n = 23)	Эндометриоз I–II стадии, до лечения (n = 38)	Эндометриоз I–II стадии, после лечения (n = 25)
CD36+(SR-B+)	61,67 ± 3,56	63,62 ± 3,37 p1=0,589	69,85 ± 2,56 p1=0,046 p2=0,149
CD204+(SR-A+)	54,52 ± 3,41	51,51 ± 3,43 p1=0,679	60,17 ± 1,83 p1=0,950 p2=0,036
CD86+	18,57 ± 2,35	23,73 ± 3,43 p1=0,706	22,85 ± 3,21 p1=0,832 p2=0,852

Примечание: p1 – дано по сравнению с контрольной группой; p2 – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения.

Таблица 130 – Характеристика мембранной экспрессии TLR2 и CD11b молекул нейтрофилами периферической крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после лечения с применением глюкозаминилмурамилдипептида в послеоперационном периоде, %

Параметр	Контрольная группа (n = 23)	Эндометриоз I–II стадии, до лечения (n = 38)	Эндометриоз I–II стадии, после лечения (n = 25)
TLR2	78,7 [71,9; 82,7]	77,2 (66,5; 81,4) p1=0,381	83,2 (77,4; 85,6) p1=0,710 p2=0,005
CD11b	85,45 [71,6; 93,0]	95,2 (93,3; 95,9) p1=0,004	92,9 (87,6; 96,6) p1=0,010 p2=0,253

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%-Q75%); p1 – дано по сравнению с контрольной группой; p2 – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения.

Сывороточное содержание RAGE несколько увеличилось после лечения ГМДП и стало достоверно повышенным относительно показателей контрольной группы ( $p = 0,009$ ) (табл. 131).

Таблица 131 – Особенности содержания рецептора конечных продуктов гликозилирования в сыворотке крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после лечения с применением глюкозаминилмурамилдипептида в послеоперационном периоде, пкг/мл

Параметр	Контрольная группа (n = 17)	Эндометриоз I–II стадии, до лечения (n = 27)	Эндометриоз I–II стадии, после лечения (n = 27)
RAGE	1169,00 [380,05; 1588,00]	1479,00 [1104,0; 2210,00] $p1=0,057$	1616,00 [1303,0; 2119,0] $p1=0,009$

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%-Q75%);  $p1$ –дано по сравнению с контрольной группой.

Лечение с применением ГМДП привело к существенному повышению внутриклеточной экспрессии моноцитами цитокина  $IL-1\beta$  ( $p = 0,000$ ) до уровня, характерного для здоровых женщин ( $p = 0,872$ ) (табл. 132). Внутриклеточная экспрессия  $TNF\alpha$  моноцитами как до, так и после лечения оставалась достоверно повышенной по сравнению с показателями контрольной группы ( $p = 0,000$  в обоих случаях) (табл. 132).

Такая же направленность влияния ГМДП была отмечена нами в отношении внутриклеточной экспрессии провоспалительных цитокинов нейтрофилами (табл. 133). Уровень  $IL-1\beta^+$  нейтрофилов после лечения стал достоверно повышенным по сравнению с таковым в контрольной группе ( $p = 0,011$ ), а содержание  $TNF\alpha^+$  нейтрофилов превышало нормативные значения как до, так и после лечения ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,000$  соответственно) (табл. 133).

Таблица 132 – Характеристика внутриклеточной экспрессии провоспалительных цитокинов моноцитами периферической крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после лечения с применением глюкозаминилмурамилдипептида в послеоперационном периоде, %

Параметр	Контрольная группа (n = 26)	Эндометриоз I–II стадии, до лечения (n = 38)	Эндометриоз I–II стадии, после лечения (n = 25)
IL-1 $\beta$ +	59,16 $\pm$ 1,99	42,53 $\pm$ 1,45 p1=0,000	58,75 $\pm$ 1,51 p1=0,872 p2=0,000
TNF $\alpha$ +	51,99 $\pm$ 2,12	63,53 $\pm$ 1,59 p1=0,000	66,28 $\pm$ 1,67 p1=0,000 p2=0,237

Примечание: p1 – дано по сравнению с контрольной группой; p2 – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения.

Таблица 133 – Характеристика внутриклеточной экспрессии провоспалительных цитокинов периферическими нейтрофилами пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после лечения с применением глюкозаминилмурамилдипептида в послеоперационном периоде, %

Параметр	Контрольная группа (n = 23)	Эндометриоз I–II стадии, до лечения (n = 38)	Эндометриоз I–II стадии, после лечения (n = 25)
IL-1 $\beta$ +	57,98 $\pm$ 2,58	63,22 $\pm$ 1,66	66,22 $\pm$ 1,69 p1=0,011
TNF $\alpha$ +	59,58 $\pm$ 2,32	69,26 $\pm$ 1,80 p1=0,002	72,14 $\pm$ 1,59 p1=0,00

Примечание: p1 – дано по сравнению с контрольной группой.

Лечение с применением ГМДП не оказало никакого воздействия на мембранную экспрессию CD120a молекул моноцитами и нейтрофилами пациенток с эндометриозом и бесплодием (табл. 134).



Таблица 134 – Характеристика мембранной экспрессии CD120a молекул фагоцитами периферической крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после лечения с применением глюкозаминилмурамилдипептида в послеоперационном периоде, %

Параметр	Контрольная группа (n = 15)	Эндометриоз I–II стадии, до лечения (n = 38)	Эндометриоз I–II стадии, после лечения (n = 25)
CD120a+ моноциты	49,51 ± 2,89	45,62 ± 1,85	50,53 ± 2,15
CD120a+ нейтрофилы	41,96 ± 3,18	38,61 ± 1,92	44,45 ± 2,23

Таким образом, применение иммуномодулятора ГМДП в послеоперационном периоде приводило к повышению экспрессии «рецепторов-мусорщиков» CD36 и CD204 моноцитами, нормализуя ее, усиливало экспрессию TLR2 молекул моноцитами и нейтрофилами и CD204 молекул – нейтрофилами. Следует особо отметить существенное повышение изначально сниженной внутриклеточной экспрессии IL-1 $\beta$  моноцитами после лечения с использованием ГМДП до уровня контрольных значений. Не изменились под влиянием лечения и остались повышенными показатели экспрессии мРНК RAGE, сывороточного уровня RAGE, количества CD11b+ нейтрофилов и TNF $\alpha$ + моноцитов и нейтрофилов.

#### **8.4. Зависимость исхода лечения бесплодия у пациенток с эндометриозом I–II стадии, получавших глюкозаминилмурамилдипептид в послеоперационном периоде, от активности фагоцитарных клеток крови**

Для уточнения механизмов влияния ГМДП на состояние репродуктивной функции пациенток с эндометриозом I–II стадии и бесплодием, мы провели анализ иммунологических показателей пациенток, получавших ГМДП, в зависимо-

сти от последующего наступления у них беременности. Анализ данных, характеризующих синтез RAGE и NOD-2 моноцитами, до и после лечения ГМДП, показал, что вне зависимости от исхода лечения бесплодия уровень экспрессии мРНК RAGE моноцитами был достоверно повышен по сравнению с контрольной группой (табл. 135).

Таблица 135 – Характеристика экспрессии мРНК NOD-2 и рецептора конечных продуктов гликозилирования моноцитами крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после лечения с применением глюкозаминилмурамилдипептида в зависимости от последующего наступления беременности

Параметр	Нормализованное количество копий пар/мкл $\times 10^3$				
	Контрольная группа (n = 9)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 20)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 10)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
мРНК RAGE	0,13 [0,08; 0,87]	1,09 [0,44; 11,15] p1=0,023	1,66 [1,01; 6,61] p1= 0,007 p2=0,494	5,0 [0,91; 6,56] p1= 0,019 p3=0,567	2,14 [1,27; 5,15] p1= 0,004 p2= 0,653 p3=0,834
мРНК NOD-2	0,22 [0,06; 0,37]	0,46 [0,14; 0,88] p1=0,449	0,29 [0,0; 1,03] p1= 0,928 p2=0,591	0,09 [0,0; 0,64] p1= 0,34 p3=0,204	1,98 [0,61; 2,24] p1= 0,038 p2= 0,009 p3=0,029

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Ме (Q25%-Q75%); p<sub>1</sub> – дано по сравнению с контрольной группой; p<sub>2</sub> – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения; p<sub>3</sub> – дано по сравнению с группой без наступления беременности.

При этом экспрессия мРНК NOD-2 в подгруппе женщин с неуспешным лечением бесплодия не отличалась от контрольных значений ( $p = 0,449$ ,  $p = 0,928$ ), а в случаях наступления беременности – достоверно повышалась через один месяц после лечения, превышая как контрольные значения, так и показатели пациенток с отсутствием беременности после лечения ( $p = 0,009$ ,  $p = 0,038$ ,  $p = 0,029$  соответственно) (см. табл. 135).

Экспрессия TLR2 молекул моноцитами после лечения достоверно повышалась как у пациенток с наступившей, так и с ненаступившей беременностью ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,043$ ) (табл. 136). Однако в случае неуспешного лечения бесплодия у пациенток уровень TLR2+ моноцитов был изначально повышен по сравнению с контролем ( $p = 0,000$ ), а при успешном наступлении беременности после лечения ГМДП у женщин до операции значения в крови TLR2+ моноцитов на оставались уровне контрольных значений ( $p = 0,653$ ). По показателю TLR2+ моноцитов до начала лечения сравниваемые подгруппы пациенток с эндометриозом достоверно различались между собой ( $p = 0,047$ ) (табл. 136).

Лечение с использованием ГМДП нормализовало изначально сниженное содержание CD36-позитивных моноцитов у пациенток с наступившей впоследствии беременностью ( $p = 0,969$ ,  $p = 0,021$ ). При этом в подгруппе женщин, у которых беременность не наступила, достоверных изменений уровня CD36+ моноцитов в ходе лечения отмечено не было – их содержание как до, так и после лечения не отличалось от такового в контрольной группе ( $p = 0,383$ ,  $p = 0,627$ ). Содержание CD204+ моноцитов вне зависимости от успеха лечения бесплодия было изначально снижено в обеих подгруппах и повышалось после лечения до уровня контрольных значений ( $p = 0,579$ ,  $p = 0,168$ ). Экспрессия CD86 и CD11b молекул моноцитами не изменялась под действием иммуномодулятора и соответствовала показателями контрольной группы как до, так и после лечения (табл. 136).

Таблица 136 – Характеристика мембранной экспрессии паттерн-распознающих рецепторов, костимуляторных и адгезионных молекул моноцитами крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после лечения с применением глюкозаминилмурамилдипептида в зависимости от последующего наступления беременности, %

Параметр	Контрольная группа (n = 31)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 20)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 16)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
TLR2+	57,99 ± 2,00	68,38 ± 3,48 p1=0,013	77,06 ± 2,19 p1= 0,000 p2=0,043	59,37 ± 2,63 p1= 0,653 p3=0,047	73,93 ± 3,25 p1= 0,000 p2= 0,002 p3=0,434
CD36+ (SR-B+)	68,83 ± 2,15	64,53 ± 4,16 p1=0,383	71,20 ± 4,62 p1=0,627 p2=0,295	57,53 ± 3,77 p1=0,021 p3=0,227	68,89 ± 4,77 p1= 0,969 p2= 0,078 p3=0,990
CD204+ (SR-A+)	60,65 ± 1,68	50,99 ± 2,24 p1=0,003	58,72 ± 2,86 p1=0,579 p2=0,048	47,61 ± 2,57 p1=0,001 p3=0,340	54,74 ± 3,66 p1= 0,168 p2= 0,132 p3=0,403
CD86+	67,33 ± 3,63	54,50 ± 6,59 p1=0,115	55,62 ± 6,51 p1=0,159 p2=0,906	52,40 ± 7,45 p1=0,118 p3=0,837	56,25 ± 7,28 p1= 0,218 p2= 0,723 p3=0,953
CD11b+	69,06 ± 1,58	66,54 ± 2,69 p1=0,393	65,80 ± 2,64 p1=0,277 p2=0,846	64,78 ± 2,40 p1=0,135 p3=0,630	66,96 ± 2,16 p1=0,399 p2=0,509 p3=0,739

Примечание: p1 – дано по сравнению с контрольной группой; p2 – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения; p3 – дано по сравнению с группой без наступления беременности.

Уровень CD36+ нейтрофилов у пациенток с неуспешным исходом лечения бесплодия изначально был выше показателей контрольной группы и еще более повысился после лечения с применением ГМДП ( $p = 0,084$ ,  $p = 0,036$ ). При этом подгруппа женщин с наступившей впоследствии беременностью как до, так и после лечения характеризовалась отсутствием изменений в экспрессии CD36 молекул нейтрофилами по сравнению с показателями контрольной группы ( $p = 0,272$ ,  $p = 0,588$ ) (табл. 137). Сравнение двух подгрупп между собой выявило достоверно более высокие значения CD36+ нейтрофилов у пациенток, у которых беременность не наступила, с использованием иммуномодулятора ( $p = 0,017$ ). Содержание CD86+ в обеих подгруппах как до, так и после лечения не отличалось от контрольных значений ( $p > 0,05$  во всех случаях) (табл. 137).

Таблица 137 – Характеристика мембранной экспрессии паттерн-распознающих рецепторов и костимуляторных молекул нейтрофилами крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после лечения с применением глюкозаминилмурамилдипептида в зависимости от последующего наступления беременности, %

Параметр	Контрольная группа (n = 23)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 12)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 10)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD36+ (SR-B+)	61,67 ± 3,56	70,71 ± 4,15 p1=0,084	72,19 ± 3,72 p1= 0,036 p2=0,792	54,67 ± 4,40 p1= 0,272 p3=0,017	55,71 ± 8,70 p1= 0,588 p2= 0,917 p3=0,348
CD204+ (SR-A+)	54,52 ± 3,41	56,05 ± 4,12 p1=0,641	59,39 ± 2,44 p1=0,171 p2=0,496	37,25 ± 3,68 p1=0,003 p3=0,125	41,24 ± 6,76 p1= 0,154 p2= 0,621 p3=0,684

Окончание табл. 137

Параметр	Контрольная группа (n = 23)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 12)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 10)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD86+	18,57 ± 2,35	25,07 ± 5,12 p1=0,617	19,12 ± 3,73 p1=0,626 p2=0,373	29,36 ± 4,36 p1=0,203 p3=0,690	26,20 ± 4,00 p1= 0,475 p2= 0,620 p3=0,272

Примечание: p1 – дано по сравнению с контрольной группой; p2 – по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения; p3 – по сравнению с группой без наступления беременности.

Экспрессия TLR2 молекул в популяции нейтрофилов была достоверно повышена по сравнению с таковой в контрольной группе у пациенток с неудачным исходом лечения бесплодия ( $p = 0,019$ ), чего не отмечалось у женщин с наступившей после лечения беременности ( $p = 0,617$ ) (табл. 138). Уровень CD11b+ нейтрофилов в обеих сравниваемых подгруппах пациенток с эндометриозом был значительно выше нормативных значений как до, так и после лечения (табл. 138).

Таблица 138 – Характеристика мембранной экспрессии TLR2 и CD11b молекул нейтрофилами крови пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после лечения с применением глюкозаминилмурамилдипептида в зависимости от последующего наступления беременности, %

Параметр	Контрольная группа (n = 33)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 22)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 16)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
TLR2+	78,7 [71,9; 82,7]	77,35 [63,7; 83,3] p1=0,434	84,9 [80,4; 85,6] p1= 0,019 p2=0,986	77,05 [72,85; 80,90] p1= 0,515 p3=0,778	79,6 [73,2; 85,45] p1=0,617 p2= 0,255 p3=0,173

Окончание табл. 138

Параметр	Контрольная группа (n = 33)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 22)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 16)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD11b+	85,45 [71,6; 93,0]	94,7 [93,45; 96,7] p1=0,002	93,4 [89,1; 96,6] p1=0,028 p2=0,570	95,25 [93,00; 95,70] p1=0,015 p3=0,840	92,7 [85,6; 95,0] p1=0,091 p2=0,327 p3=0,401

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%-Q75%); p1 – дано по сравнению с контрольной группой; p2 – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения; p3 – дано по сравнению с группой без наступления беременности.

Сывороточное содержание RAGE также не было связано с исходом лечения бесплодия: до лечения обе подгруппы не отличались по этому показателю от женщин контрольной группы ( $p = 0,124$ ,  $p = 0,073$ ), после лечения этот показатель превышал нормативные значения в обеих подгруппах ( $p = 0,017$ ,  $p = 0,057$ ) (табл. 139).

Содержание моноцитов, внутриклеточно экспрессирующих IL-1 $\beta$ , изначально было снижено по сравнению с показателем контрольной группы в обеих подгруппах женщин с эндометриозом ( $p = 0,000$  в обоих случаях), однако при успешном последующем наступлении беременности уровень IL-1 $\beta$ + моноцитов был достоверно выше аналогичного показателя у пациенток, у которых беременность не наступила ( $p = 0,016$ ). После лечения содержание IL-1 $\beta$ + моноцитов достоверно повысилось в обеих подгруппах пациенток вне зависимости от успеха лечения бесплодия ( $p = 0,000$  в обоих случаях) до уровня нормативных значений ( $p = 0,483$ ,  $p = 0,160$ ) (табл. 140). Содержание TNF $\alpha$ +моноцитов было стабильно высоким по сравнению с контрольной группой как до, так и после лечения вне зависимости от его исхода ( $p < 0,05$  во всех случаях) (табл. 140).

Таблица 139 – Характеристика сывороточного содержания RAGE у пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после лечения с применением глюкозаминилмурамилдипептида в зависимости от последующего наступления беременности, пкг/мл

Параметр	Контрольная группа (n = 33)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 17)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 10)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
RAGE	1169,00 [380,05; 1588,00]	1323,0 [1104,0; 2646,0] p1=0,124	1609,0 [1364,0; 2109,0] p1=0,017 p2=0,137	1513,0 [1204,0; 1906,0] p1=0,073 p3=0,725	1768,0 [1104,0; 2464,0] p1=0,057 p2=0,596 p3=0,801

Примечание: данные представлены в виде медианы с указанием перцентилей – Me (Q25%-Q75%); p1 – дано по сравнению с контрольной группой; p2 – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения; p3 – дано по сравнению с группой без наступления беременности.

Таблица 140 – Характеристика внутриклеточной экспрессии провоспалительных цитокинов моноцитами периферической крови у пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после лечения с применением глюкозаминилмурамилдипептида в зависимости от последующего наступления беременности, %

Параметр	Контрольная группа (n = 26)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 22)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 16)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IL-1β+	59,16 ± 1,99	39,66 ± 1,90 p1=0,000	61,44 ± 2,52 p1=0,483 p2=0,000	45,49 ± 1,92 p1=0,000 p3=0,016	55,84 ± 1,78 p1=0,160 p2=0,000 p3=0,060



Окончание табл. 140

Параметр	Контрольная группа (n = 26)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 22)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 16)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
TNF $\alpha$ +	51,99 $\pm$ 2,12	62,21 $\pm$ 2,03 p1=0,001	66,31 $\pm$ 2,56 p1=0,000 p2=0,221	65,36 $\pm$ 2,46 p1=0,000 p3=0,331	66,25 $\pm$ 2,24 p1= 0,000 p2= 0,791 p3=0,986

Примечание: p1 – дано по сравнению с контрольной группой; p2 – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения; p3 – дано по сравнению с группой без наступления беременности.

Такая же закономерность отмечалась нами и в отношении внутриклеточной экспрессии провоспалительных цитокинов нейтрофилами (табл. 141).

Таблица 141 – Характеристика внутриклеточной экспрессии провоспалительных цитокинов нейтрофилами периферической крови у пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после лечения с применением глюкозаминилмурамилдипептида в зависимости от последующего наступления беременности, %

Параметр	Контрольная группа (n = 23)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 22)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 16)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IL-1 $\beta$ +	57,98 $\pm$ 2,58	62,05 $\pm$ 2,23 p1=0,239	66,08 $\pm$ 2,93 p1= 0,047 p2=0,282	64,85 $\pm$ 2,51 p1= 0,064 p3=0,409	66,36 $\pm$ 1,69 p1= 0,010 p2= 0,622 p3=0,936
TNF $\alpha$ +	59,58 $\pm$ 2,32	67,20 $\pm$ 2,14 p1=0,020	70,70 $\pm$ 2,17 p1=0,001 p2=0,260	72,10 $\pm$ 3,05 p1=0,003 p3=0,199	73,69 $\pm$ 2,35 p1= 0,000 p2= 0,682 p3=0,359

Примечание: p1 – дано по сравнению с контрольной группой; p2 – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения; p3 – дано по сравнению с группой без наступления беременности.

Уровень IL-1 $\beta$ + нейтрофилов до лечения в обеих подгруппах не отличался от контрольных значений ( $p = 0,239$ ,  $p = 0,064$ ) и повышался после лечения, достигая повышенных по сравнению с контрольной группой значений ( $p = 0,047$ ,  $p = 0,010$ ). Количество TNF $\alpha$ + нейтрофилов был повышен в обеих подгруппах по сравнению с контролем как до, так и после лечения ( $p < 0,05$  во всех случаях) (см. табл. 141).

Мы не выявили взаимосвязи характера мембранной экспрессии CD120a молекул с эффективностью лечения бесплодия у пациенток с эндометриозом I–II стадий с применением иммуномодулятора ГМДП (табл. 142).

Таблица 142 – Характеристика мембранной экспрессии CD120a молекул фагоцитами периферической крови у пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадии до и после лечения с применением глюкозаминилмурамилдипептида в зависимости от последующего наступления беременности, %

Параметр	Контрольная группа (n = 15)	Эндометриоз I–II стадии, беременность не наступила (n = 22)		Эндометриоз I–II стадии, беременность наступила (n = 16)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD120a+ моноциты	49,51 $\pm$ 2,89	47,90 $\pm$ 2,20 p1=0,662	52,07 $\pm$ 2,55 p1= 0,512 p2=0,226	42,48 $\pm$ 3,10 p1= 0,108 p3=0,165	48,86 $\pm$ 3,59 p1= 0,889 p2= 0,191 p3=0,474
CD120a+ нейтро- филы	41,96 $\pm$ 3,18	38,94 $\pm$ 2,64 p1=0,470	42,04 $\pm$ 2,90 p1=0,986 p2=0,436	38,14 $\pm$ 2,87 p1=0,380 p3=0,839	47,07 $\pm$ 3,38 p1= 0,282 p2= 0,056 p3=0,271

Примечание: p1 – дано по сравнению с контрольной группой; p2 – дано по сравнению с эндометриозом I–II стадии до лечения; p3 – дано по сравнению с группой без наступления беременности.

Итак, подгруппа пациенток с наступившей после лечения с применением ГМДП беременностью отличалась от женщин с неуспешным исходом лечения бесплодия изначально более низкими значениями TLR2<sup>+</sup> моноцитов, CD36<sup>+</sup> нейтрофилов и более высоким содержанием IL-1 $\beta$ <sup>+</sup> моноцитов, а также повышением после лечения уровня экспрессии мРНК NOD-2. Кроме того, для подгруппы с наступившей после лечения беременностью было характерно изначально сниженное содержание CD36<sup>+</sup> моноцитов, которое нормализовалось после лечения, а при неуспешном исходе лечения у пациенток отмечались повышенные показатели TLR2<sup>+</sup> и CD36<sup>+</sup> нейтрофилов после лечения. В обеих группах пациенток с эндометриозом вне зависимости от успеха лечения бесплодия отмечались высокий уровень экспрессии мРНК RAGE до и после лечения при повышенном сывороточном содержании RAGE после лечения. Кроме того, в обеих подгруппах после лечения происходило повышение содержания TLR2<sup>+</sup> моноцитов, нормализовалось количество CD204<sup>+</sup> моноцитов, усиливалась внутриклеточная экспрессия IL-1 $\beta$  моноцитами. Как до, так и после лечения содержание TNF $\alpha$ <sup>+</sup> моноцитов и нейтрофилов было повышено по сравнению с контрольными значениями в обеих подгруппах женщин с эндометриозом вне зависимости от успеха лечения у них бесплодия.

## **Глава 9. АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ И ЭНДОМЕТРИОЗОМ I–II СТАДИИ И ВЕДЕНИЯ ИХ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

### **9.1. Прогнозирование наступления беременности после хирургического лечения бесплодия у женщин с эндометриозом I–II стадий по иммунологическим показателям при традиционном ведении раннего послеоперационного периода**

Для определения тактики ведения пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадий у каждой женщины важно оценить возможность спонтанного наступления беременности после лечебно-диагностической лапароскопии, чтобы решить вопрос о назначении в послеоперационном периоде комплекса дополнительных лечебных мероприятий.

По нашим данным, подгруппа женщин с успешным наступлением беременности после хирургического лечения бесплодия в течение одного года наблюдения характеризовалась рядом отличий по иммунологическим показателям от пациенток с отсутствием наступления спонтанной беременности (см. главу 6). Так, наступление беременности в течение первого года после лапароскопии установлено нами у женщин, которые изначально имели более низкое содержание в крови CD20+, CD20+CD5+ лимфоцитов, CD86+ нейтрофилов и высокое – IL-1 $\beta$ + моноцитов. Кроме того, у этих женщин сывороточное содержание RAGE не отличалось от показателей контрольной группы, тогда как подгруппа с неуспешным исходом лечения бесплодия характеризовалась высокими значениями уровня RAGE в сыворотке до начала лечения. Мы провели ROC-анализ данных показателей в подгруппах с различным исходом хирургического лечения бесплодия для определения возможности их использования при прогнозировании успеха спонтанного наступления беременности после лапароскопии. Данные, характеризующие пло-

щадь под кривой, а также чувствительность и специфичность оцениваемых показателей, представлены в таблице 143 и на рисунках 13–17.

Как видно из полученных результатов, такие параметры, как CD20+ и sRAGE, обладают низкой прогностической значимостью из-за недостаточно высокого качества площади под кривой, а также из-за низкой чувствительности (56,7%) показателя CD20+ (табл. 143, рис. 13). Относительное содержание в крови CD20+CD5+ лимфоцитов, CD86+ нейтрофилов, IL-1 $\beta$ + моноцитов, по результатам проведенного ROC-анализа, обладают достаточно высокой прогностической значимостью и с высокой чувствительностью и специфичностью позволяют прогнозировать спонтанное наступление беременности у пациенток с эндометриозом I–II стадий после хирургического лечения (рис. 13–15).

Таблица 143 – Данные ROC-анализа иммунологических показателей пациенток с эндометриозом I–II стадий и различным исходом хирургического лечения бесплодия

Параметр	Прогностический критерий успеха лечения	Площадь под кривой	Чувствительность	Специфичность
CD20+ лимфоциты, %	Менее 5,8%	0,671	56,7%	74,6%
CD20+CD5+ лимфоциты, %	Менее 2,3%	0,809	85,7%	64,9%
IL-1 $\beta$ + моноциты, %	Более 50%	0,817	80,0%	82,5%
CD86+ нейтрофилы, %	Менее 31%	0,841	81,8%	87,5%
sRAGE, нг/мл	Менее 1750 нг/мл	0,697	83,3%	72,7%

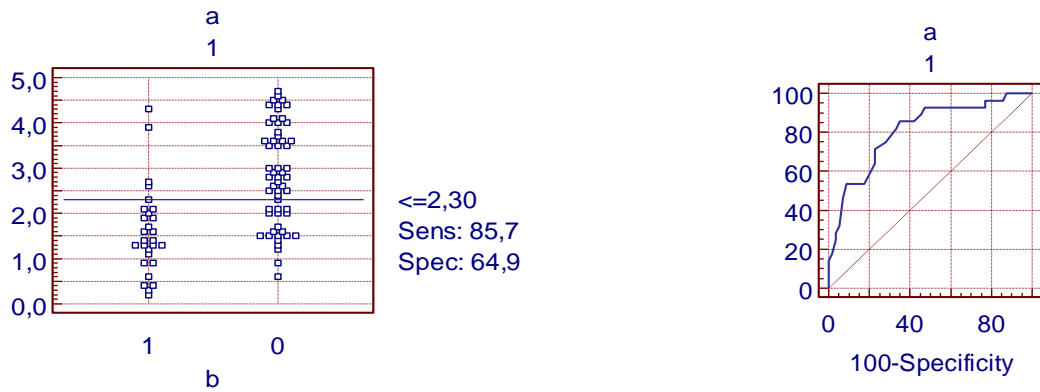


Рисунок 13 – Данные ROC-анализа содержания CD20+CD5+ лимфоцитов у пациенток с эндометриозом I–II стадий с различным исходом хирургического лечения бесплодия:

- 1 – группа с успешным исходом лечения бесплодия;
- 0 – группа с неуспешным исходом лечения бесплодия

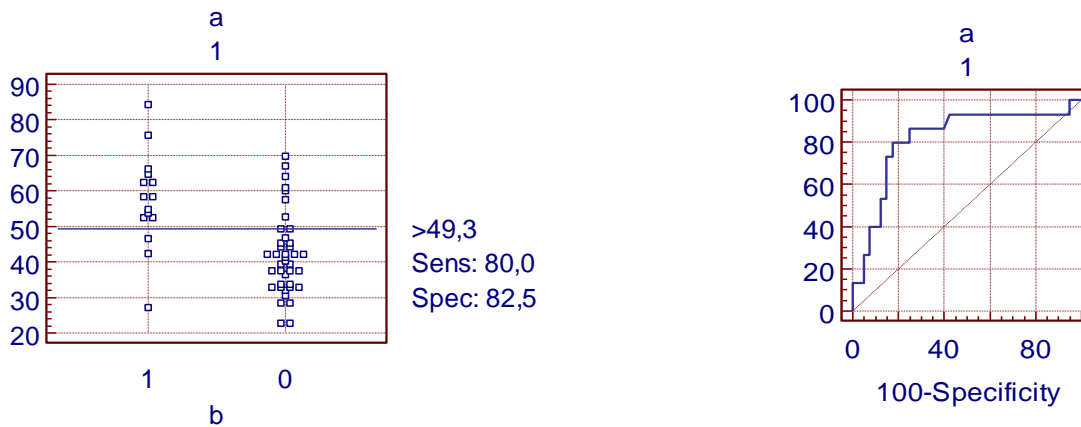


Рисунок 14 – Данные ROC-анализа содержания IL-1 $\beta$ + моноцитов у пациенток с эндометриозом I–II стадий с различным исходом хирургического лечения бесплодия:

- 1 – группа с успешным исходом лечения бесплодия;
- 0 – группа с неуспешным исходом лечения бесплодия

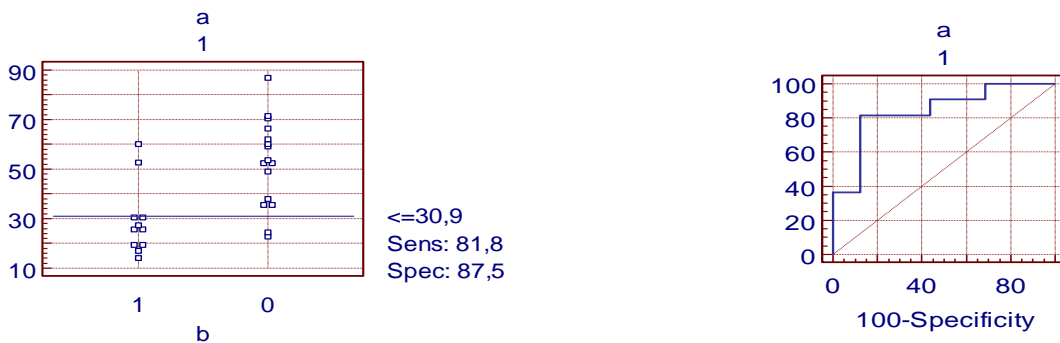


Рисунок 15 – Данные ROC-анализа содержания CD86+ нейтрофилов у пациенток с эндометриозом I–II стадий с различным исходом хирургического лечения бесплодия:

- 1 – группа с успешным исходом лечения бесплодия;
- 0 – группа с неуспешным исходом лечения бесплодия

Для проверки нашего предположения о возможности использования выбранных иммунологических показателей для прогнозирования успеха хирургического лечения бесплодия у пациенток с «малыми» формами эндометриоза, мы провели ретроспективную оценку данных иммунологического обследования 125 женщин в зависимости от спонтанного восстановления у них репродуктивной функции в течение года после лечебно-диагностической лапароскопии.

В соответствии с данными ROC-анализа, нами был выбран прогностический порог для показателя CD20+CD5+ лимфоцитов – 2,3%, для CD86+ нейтрофилов – 31% и для IL-1 $\beta$ + моноцитов – 50%.

В тех случаях, когда у пациенток до проведения лапароскопии относительное содержание CD20+CD5+ лимфоцитов было равно или менее 2,3%, CD86+ нейтрофилов – равно или менее 31% и IL-1 $\beta$ + моноцитов – равно или более 50%, мы прогнозировали успех хирургического лечения эндометриоза и спонтанное наступление беременности в течение года после лапароскопии.

Напротив, при отклонениях от прогностических значений хотя бы одного показателя, мы прогнозировали, что хирургическое лечение эндометриоза и бесплодия не будет иметь успеха.

При индивидуальном анализе данных соответствие всех трех показателей (CD20+CD5+ лимфоциты, CD86+ нейтрофилы и IL-1 $\beta$ + моноциты) выбранным пороговым значениям было отмечено у 48 из 125 обследованных, при этом беременность в течение года после лапароскопии наступила у 35 из них. Отклонение хотя бы одного из показателей от выбранных пороговых значений было выявлено у 77 из 125 женщин. Впоследствии у 64 из них беременность после хирургического лечения не наступила.

Таким образом, точность прогнозирования успеха хирургического лечения бесплодия по одновременному определению содержания CD20+CD5+ лимфоцитов, CD86+ нейтрофилов и IL-1 $\beta$ + моноцитов у пациенток с эндометриозом I–II стадий составляет 79,2%.

## **9.2. Прогнозирование успеха наступления беременности у женщин с эндометриозом I–II стадий, получавших Пентоксифиллин в раннем послеоперационном периоде, по иммунологическим показателям**

В главе 8 нами было описано влияние терапии с использованием Пентоксифиллина на динамику иммунологических показателей у пациенток с «малыми» формами эндометриоза и было показано, что Пентоксифиллин снижал уровень В-1 лимфоцитов. Этот факт представляется нам очень важным, так как женщины с высокими показателями CD20+CD5+ лимфоцитов, согласно разработанному нами прогнозу успеха хирургического лечения бесплодия у женщин с эндометриозом, имеют очень низкий шанс забеременеть в течение года после операции. Соответственно, эти женщины требуют применения дополнительной терапии в послеоперационном периоде. Мы предположили, что нормализующее действие Пентоксифиллина на содержание В1 лимфоцитов может оказать позитивное влияние и на репродуктивную функцию пациенток с эндометриозом. Для проверки этого предположения мы выделили подгруппу женщин ( $n = 22$ ) с повышенными (более 2,3%) значениями CD20+CD5+ лимфоцитов, которые получали в послеоперационном периоде Пентоксифиллин и оценили частоту наступления у них беременности. Индивидуальный анализ данных показал, что среди всех женщин с высокими значениями В-1 лимфоцитов применение Пентоксифиллина в раннем послеоперационном периоде приводило к наступлению беременности в 7 из 22 случаев, т. е. эффективность Пентоксифиллина составила 32%, что не превышает эффективность лечения бесплодия с помощью Пентоксифиллина в общей выборке пациенток с эндометриозом I–II стадий и бесплодием. Для поиска дополнительных критериев назначения Пентоксифиллина с целью повышения эффективности лечения бесплодия у пациенток с высокими показателями CD20+CD5+ лимфоцитов мы провели ROC-анализ иммунологических показателей, характеризующих активность иммунных реакций Th2 типа в зависимости от последующего наступления беременности (табл. 144).



Таблица 144 – Данные ROC-анализа иммунологических показателей пациенток с эндометриозом I–II стадий и различным исходом лечения бесплодия с применением Пентоксифиллина, имевших изначально высокие значения показателя CD20+CD5+ лимфоцитов

Параметр	Прогностический критерий успеха лечения	Площадь под кривой	Чувствительность	Специфичность
Показатели до проведения хирургического лечения				
CD20+HLA-DR+ лимфоциты	Менее или равно 2,3%	0,637	42,9%	91,7%
IL-4+ лимфоциты	Более или равно 7,1%	0,617	57,1%	85,7%
CD4+IL-4+ лимфоциты	Более или равно 2,4%	0,668	42,9%	100%
IL-6+ лимфоциты	Более или равно 8,4%	0,629	66,7%	85,7%
CD4+IL-6+ лимфоциты	Более или равно 3,5%	0,743	60,0%	85,7%
IL-5+ лимфоциты	Более или равно 8,3%	0,625	64,3%	75%
CD4+IL-5+ лимфоциты	Более 2,9%	0,714	71,4%	100%
Показатели после проведения хирургического лечения				
% изменения IL-5+ лимфоцитов до и после лечения	Снижение на 52% и более	0,733	40%	100%
Экспрессия мРНК IL-5 лимфоцитами	Менее 0,2 норм. копий пар×1000	0,880	80%	80%

Как видно из приведенных в таблице 144 данных, сочетание хорошего качества площади под кривой и высоких чувствительности и специфичности характерно для содержания CD4+IL-4+ и CD4+IL-5+ лимфоцитов, определяемого в крови пациенток до хирургического лечения. Кроме того, достаточно высокой прогностической значимостью, по нашим данным, обладает индекс, характеризующий изменение процентного содержания IL-5+ лимфоцитов до и после лечения, и показатель экспрессии мРНК IL-5 у пациенток через два месяца после лапароскопии и курса послеоперационного лечения Пентоксифиллином.

Мы оценили возможность использования данных иммунологических показателей в качестве дополнительных критериев назначения Пентоксифиллина в послеоперационном периоде у пациенток с «малыми» формами эндометриоза. Для этого мы провели ретроспективную оценку выбранных иммунологических показателей у женщин с высокими значениями В-1 лимфоцитов в зависимости от успеха наступления беременности в течение года после лечебно-диагностической лапароскопии и послеоперационного курса лечения Пентоксифиллином. Изучение взаимосвязи показателя CD4+IL-5+ лимфоцитов с эффективностью лечения бесплодия с применением Пентоксифиллина показало (рис. 16), что у 8 из 18 женщины содержание CD4+IL-5+ составило более 2,9%, и впоследствии беременность наступила у 4 из них. У 10 пациенток уровень CD4+IL-4+ был равен или менее 2,9%, и ни у одной из них беременность не наступила. Таким образом, точность прогноза эффективности лечения бесплодия у пациенток с эндометриозом I–II стадий с применением Пентоксифиллина по содержанию CD4+IL-5+ лимфоцитов более 2,9% составляет 72%.

Пороговое значение уровня CD4+IL-6+ лимфоцитов для прогноза наступления беременности, по данным ROC-анализа, составляет более 3,5% (рис. 17). Ретроспективный анализ показал, что у 12 из 22 женщин содержание CD4+IL-6+ составило более 3,5%, и впоследствии беременность наступила у 6 из них. У 10 пациенток отмечался низкий уровень CD4+IL-6+ (равный или менее 3,5%), и у 1 из них впоследствии наступила беременности. Следовательно, точность прогноза эффективности лечения бесплодия у пациенток с эндометриозом I–II стадий с применением Пентоксифиллина по содержанию CD4+IL-6+ лимфоцитов более 3,4% составляет 68%.

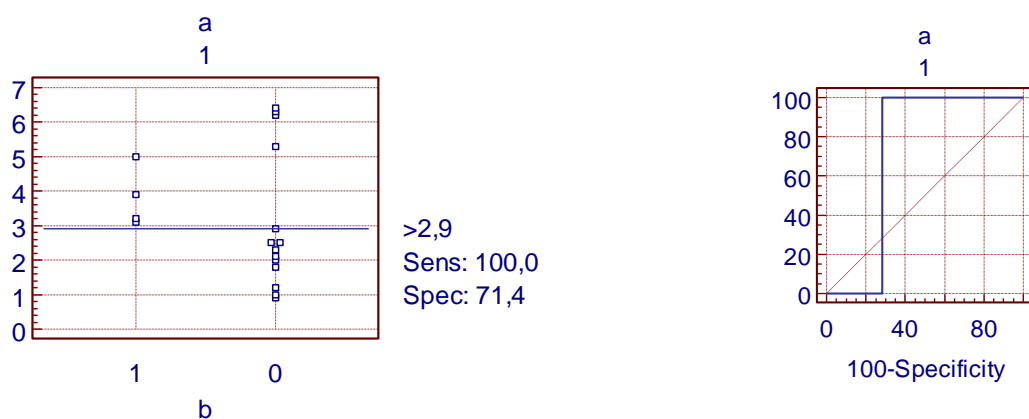


Рисунок 16 – Данные ROC-анализа относительного содержания CD4+IL-5+ лимфоцитов у пациенток с эндометриозом I–II стадий, имевших изначально высокое содержание В-1 лимфоцитов, с различным исходом лечения бесплодия с применением Пентоксифиллина:

- 1 – группа с успешным исходом лечения бесплодия;
- 0 – группа с неуспешным исходом лечения бесплодия

Мы также проанализировали возможность одновременного использования двух показателей: относительного содержания CD4+IL-5+ и CD4+IL-6+ лимфоцитов для прогнозирования эффективности успеха лечения бесплодия при эндометриозе I–II стадий с применением Пентоксифиллина. Было выявлено, что при определении двух показателей и при соответствии порогового значения хотя бы одного из них точность прогноза значительно увеличивается и составляет 91%.

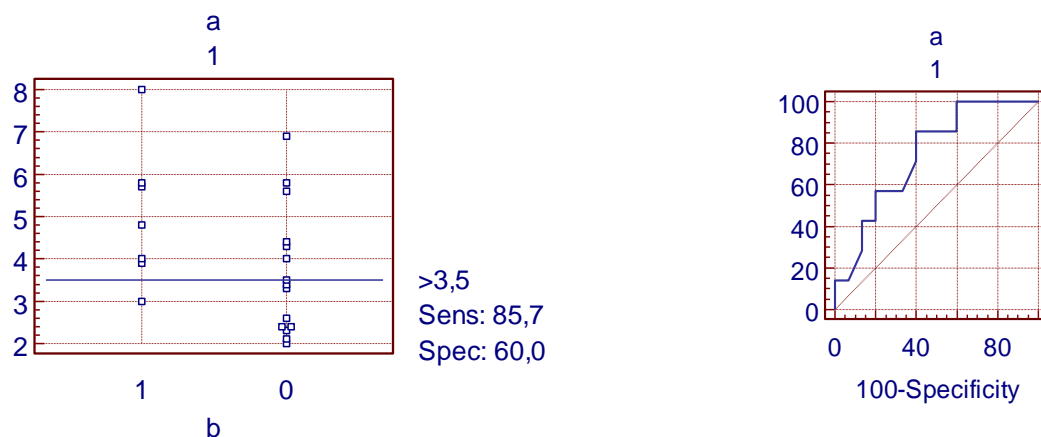


Рисунок 17 – Данные ROC-анализа относительного содержания CD4+IL-6+ лимфоцитов у пациенток с эндометриозом I–II стадий, имевших изначально высокое содержание В-1 лимфоцитов, с различным исходом лечения бесплодия с применением Пентоксифиллина:

- 1 – группа с успешным исходом лечения бесплодия;
- 0 – группа с неуспешным исходом лечения бесплодия

Дополнительно оценить возможность наступления беременности после лечения с применением Пентоксифиллина также можно, используя индекс изменения относительного содержания IL-5+ лимфоцитов до и через два месяца после лечения. Индекс рассчитывали по формуле:  $(\% \text{ IL-5+ лимфоцитов после лечения} - \% \text{ IL-5+ лимфоцитов до лечения}) / \% \text{ IL-5+ лимфоцитов до лечения} \times 100\%$ . В случаях снижения этого индекса более чем на 52%, успешное наступление беременности прогнозируется с точностью 71% (рис. 18).

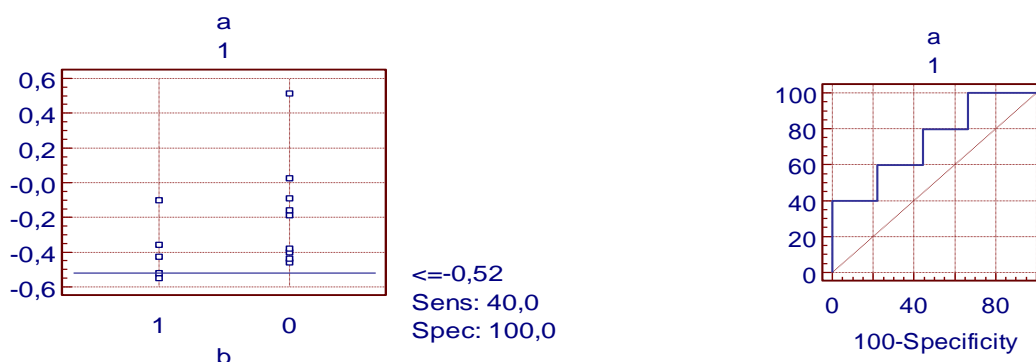


Рисунок 18 – Данные ROC-анализа относительного содержания IL-5+ лимфоцитов до и через 2 месяца после лечения бесплодия у пациенток с эндометриозом I–II стадий с различным исходом лечения бесплодия с применением Пентоксифиллина:  
 1 – группа с успешным исходом лечения бесплодия;  
 0 – группа с неуспешным исходом лечения бесплодия

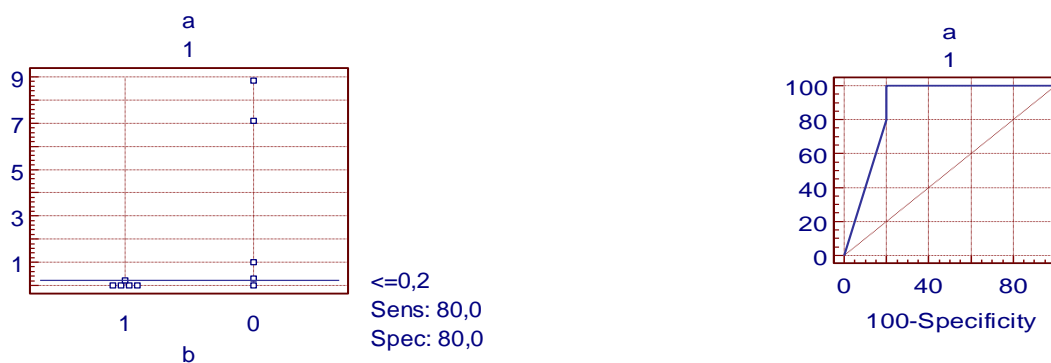


Рисунок 19 – Данные ROC-анализа показателя экспрессии мРНК IL-5 через 2 месяца после лечения бесплодия у пациенток с эндометриозом I–II стадий с различным исходом лечения бесплодия с применением Пентоксифиллина:  
 1 – группа с успешным исходом лечения бесплодия;  
 0 – группа с неуспешным исходом лечения бесплодия)

Высокой прогностической значимостью также обладает уровень экспрессии мРНК IL-5 лимфоцитами крови, который определяют через два месяца после лапароскопии и применения Пентоксифиллина в послеоперационном периоде. По данным ROC-анализа (см. рис. 19), низкие значения этого параметра (менее 0,2 нормализованных копий пар нуклеотидов×1000) у пациенток через два месяца после лечения позволяют с точностью 80% прогнозировать успех наступления беременности в течение следующих 10 месяцев.

Таким образом, для успеха лечения бесплодия с применением Пентоксифиллина у пациенток с «малыми» формами эндометриоза, имеющими высокие значения CD20+CD5+ лимфоцитов, при которых применение только хирургического лечения имеет невысокую эффективность, следует до начала лечения одновременно определять относительное содержание в крови CD4+IL-5+ и CD4+IL-6+ лимфоцитов. Чтобы дополнительно оценить его эффективность, через два месяца после лечения следует определять индекс изменения IL5+ лимфоцитов до и после лечения и оценивать уровень экспрессии периферическими лимфоцитами мРНК IL-5. Использование данного комплекса прогностических параметров в качестве критериев назначения Пентоксифиллина в послеоперационном периоде позволит добиться эффективного лечения бесплодия более чем у 90% пациенток с эндометриозом I–II стадий.

### **9.3. Прогнозирование успеха наступления беременности у женщин с эндометриозом I–II стадий, получавших глюкозаминилмурамилдипептид в раннем послеоперационном периоде, по иммунологическим показателям**

Неуспешный исход хирургического лечения бесплодия у пациенток с «малыми» формами эндометриоза, по нашим данным, отмечается не только при высоких значениях B-1 лимфоцитов, но также и при низких показателях относительного содержания IL-1β+ моноцитов и высоких – CD86+ нейтрофилов, т. е. у пациенток с выраженными нарушениями реакций врожденного иммунитета.

Поскольку проведенные нами исследования продемонстрировали положительное влияние препарата ГМДП как *in vitro*, так и *in vivo* на функциональное состояние фагоцитов крови, проявляющееся в том числе и повышением внутриклеточной экспрессии IL-1 $\beta$  моноцитами, мы предположили, что применение ГМДП в послеоперационном периоде у контингента пациенток, имеющих низкое относительное содержание IL-1 $\beta$ <sup>+</sup> моноцитов, окажет положительное влияние как на состояние фагоцитарных клеток, так и на репродуктивную функцию.

Нами были проанализированы исходы лечения бесплодия у 29 пациенток с эндометриозом I–II стадий, получавших ГМДП в послеоперационном периоде, которые изначально имели низкое относительное содержание IL-1 $\beta$ <sup>+</sup> моноцитов. Впоследствии беременность наступила у 10 из них, т. е. эффективность лечения составила 34,5%, что лишь незначительно превышает эффективность хирургического лечения бесплодия. Таким образом, возникла необходимость поиска дополнительных критериев назначения иммуномодулятора, которые бы позволили повысить эффективность иммуномодулирующей терапии бесплодия. Для достижения этой цели мы провели ROC-анализ показателей врожденного иммунитета у пациенток до и после лечения с применением ГМДП в зависимости от последующего наступления беременности (табл. 145). Нами был проанализирован ряд параметров, связанных с успехом применения иммуномодулятора в послеоперационном периоде, и отобраны показатели с высокими значениями чувствительности и специфичности, а также площади под кривой, а именно: относительное содержание TLR2<sup>+</sup> моноцитов и CD36<sup>+</sup> нейтрофилов до проведения лапароскопии, а также уровень экспрессии мРНК NOD2 моноцитами и содержание CD120a<sup>+</sup> нейтрофилов через два месяца после лечения.

Пороговое значение для прогнозирования наступления беременности по содержанию TLR2<sup>+</sup> моноцитов, определенное в результате ROC-анализа, составило 66% или менее (рис. 20). Ретроспективный анализ показал, что низкие показатели TLR2<sup>+</sup> моноцитов отмечались у 17 из 29 обследованных, беременность впоследствии наступила у 10 из них. Высокие значения TLR2<sup>+</sup> (более 66%) были выявлены у 12 из 28 женщин, и ни у одной из них беременность не наступила. Таким образом, точность прогноза наступления беременности после лечения с применением ГМДП по показателю TLR2<sup>+</sup> моноцитов составляет 76%.

Таблица 145 – Данные ROC-анализа показателей врожденного иммунитета у пациенток с эндометриозом I–II стадий и различным исходом лечения бесплодия с применением глюкозаминилмурамилдипептида, имевших изначально низкие показатели относительного содержания IL-1 $\beta$ + моноцитов

Параметр	Прогностический критерий успеха лечения	Площадь под кривой	Чувствительность	Специфичность
Показатели до проведения хирургического лечения				
TLR2+ моноциты	Менее или равно 66%	0,682	100%	63,2%
CD36+ нейтрофилы	Менее или равно 69,4%	0,733	80%	66,%
Показатели после проведения хирургического лечения				
мРНК NOD-2	Более 1,2 норм. копий пар $\times$ 1000	0,770	55,6%	93,3%
CD120a+ нейтрофилы	Более 42,6%	0,784	87,5%	81,8%

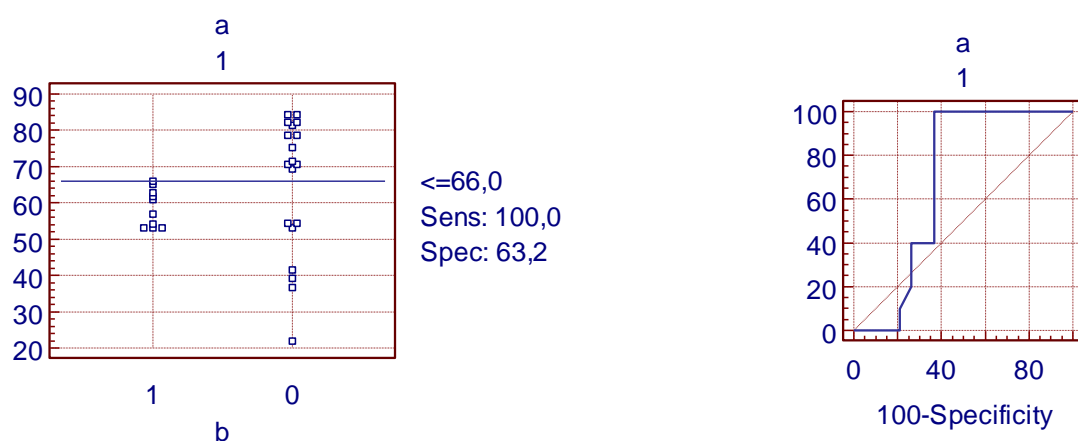


Рисунок 20 – Данные ROC-анализа относительного содержания TLR2+ моноцитов у пациенток с эндометриозом I–II стадий, имевших изначально низкие показатели уровня IL-1 $\beta$ + моноцитов, с различным исходом лечения бесплодия с применением глюкозаминилмурамилдипептида:  
1 – группа с успешным исходом лечения бесплодия;  
0 – группа с неуспешным исходом лечения бесплодия

Оценка диагностической значимости уровня CD36+ нейтрофилов показала, что его значения, равные или менее 69,4%, были выявлены нами у 7 из 14 обследованных. Беременность наступила у 4 из них. Высокое относительное содержание CD36+ нейтрофилов установлено у 7 женщин, беременность наступила было только у одной из них (рис. 21). Таким образом, точность прогноза наступления беременности по данному показателю составила 71%.

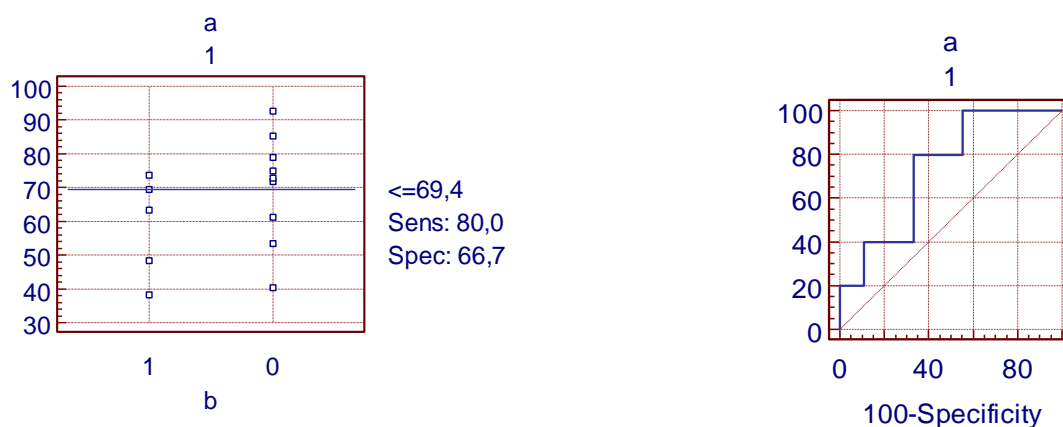


Рисунок 21 – Данные ROC-анализа относительного содержания CD36+ нейтрофилов у пациенток с эндометриозом I–II стадий, имевших изначально низкий уровень IL-1 $\beta$ + моноцитов, с различным исходом лечения бесплодия с применением глюкозаминилмурамилдипептида:

- 1 – группа с успешным исходом лечения бесплодия;
- 0 – группа с неуспешным исходом лечения бесплодия

Мы также проанализировали возможность одновременного использования двух показателей: относительно содержания TLR2+ моноцитов и CD36+ нейтрофилов для прогнозирования эффективности лечения бесплодия при эндометриозе I–II стадий с применением ГМДП. Было выявлено, что при определении двух показателей и при соответствии порогового значения хотя бы одного из них точность прогноза значительно увеличивается и составляет 86%.

Данные ROC-анализа уровня экспрессии мРНК NOD2 моноцитами женщин через два месяца после лечения представлены на рисунке 22. При индивидуальном анализе данных было установлено, что показатели экспрессии мРНК NOD2 моноцитами пациенток через два месяца после лечения с иммуномодулятором более 1,2 норм копий-пар нуклеотидов $\times$ 1000 были отмечены нами



в 6 из 24 случаев. Беременность наступила у 5 из этих пациенток. Низкие показатели экспрессии мРНК NOD2 отмечались у 18 из 24 женщин, и только у 4 из них впоследствии наступила беременность. Следовательно, точность прогноза по данному показателю составила 79%.

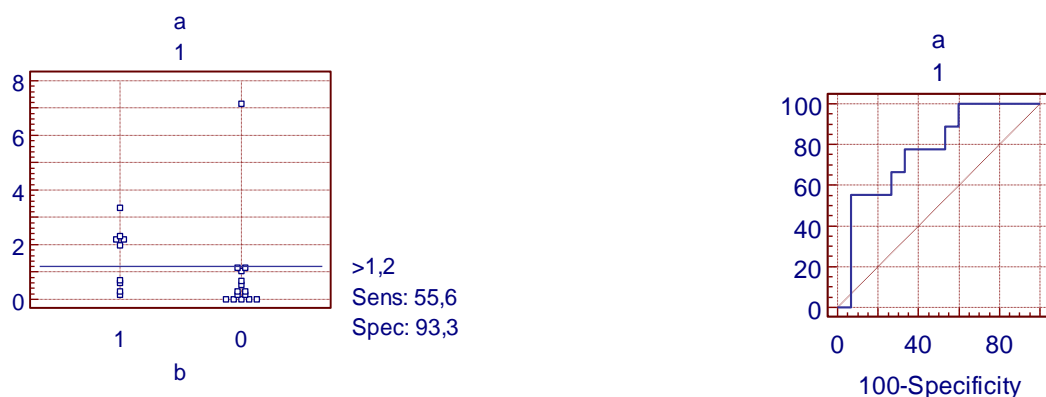


Рисунок 22 – Данные ROC-анализа показателей экспрессии мРНК NOD2 моноцитами через 2 месяца после лечения у пациенток с эндометриозом I–II стадий с различным исходом лечения бесплодия с применением глюкозаминилмурамилдипептида:

- 1 – группа с успешным исходом лечения бесплодия;
- 0 – группа с неуспешным исходом лечения бесплодия

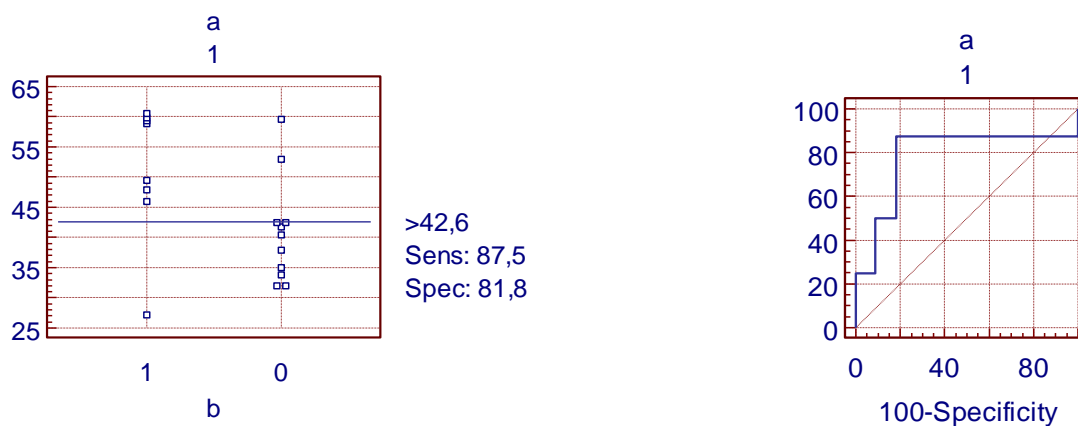


Рисунок 23 – Данные ROC-анализа показателей относительного содержания CD120a+ нейтрофилов через два месяца после лечения у пациенток с эндометриозом I–II стадий с различным исходом лечения бесплодия с применением глюкозаминилмурамилдипептида:

- 1 – группа с успешным исходом лечения бесплодия;
- 0 – группа с неуспешным исходом лечения бесплодия

Анализ точности прогноза по относительному содержанию CD120a+ нейтрофилов, определяемому через два месяца после лечения (см. рис. 23), показал, что значения этого показателя более 42,6% были выявлены у 9 из 19 пациен-

ток. Успех лечения бесплодия отмечался у 7 из них. Низкие значения CD120a+ нейтрофилов (42,6% и менее) были определены у 10 из 19 обследованных, и только у одной из них впоследствии наступила беременность. Таким образом, точность прогноза по этому показателю составила 84%.

Суммируя полученные данные, можно сделать следующее заключение: для оценки целесообразности назначения иммуномодулятора ГМДП в послеоперационном периоде у пациенток с изначально низкими значениями IL-1 $\beta$ + моноцитов до начала хирургического лечения необходимо оценить относительное содержание в крови TLR2+ моноцитов и CD36+ нейтрофилов и при их значениях, меньше или равно 66 и 69,4% соответственно, рекомендуется включить в комплекс послеоперационных мероприятий курс лечения ГМДП. Точность прогноза наступления беременности у этих пациенток составляет 86%. Для определения эффективности терапии следует провести повторное обследование женщины с определением уровня экспрессии мРНК NOD2 моноцитами и относительного содержания CD120a+ нейтрофилов. В случае выявления высоких значений этих показателей (более 1,2 норм копий-пар $\times$ 1000 и более 42,6% соответственно) прогноз успешного наступления беременности в течение первого года после лапароскопии подтверждается с точностью, превышающей 80%.

#### **9.4. Алгоритм проведения иммунологического обследования для определения тактики ведения раннего послеоперационного периода у пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадий**

Суммируя полученные данные, мы разработали следующий алгоритм обследования пациенток с бесплодием и эндометриозом I–II стадий для определения тактики ведения у них раннего послеоперационного периода.

**Первый этап** – определение шанса спонтанного наступления беременности у пациенток с эндометриозом I–II стадий после хирургического лечения бесплодия.

Для создания этого прогноза у пациенток с подозрением на эндометриоз как причину бесплодия до проведения лапароскопии в амбулаторных условиях определяют в крови относительное содержание CD20+CD5+ лимфоцитов, IL-1 $\beta$ + моноцитов и CD86+ нейтрофилов. Прогностический порог для относительного содержания CD20+CD5+ лимфоцитов составляет 2,3%, CD86+ нейтрофилов – 31% и IL-1 $\beta$ + моноцитов – 50%. В случаях, когда у пациентки уровень CD20+CD5+ лимфоцитов составляет 2,3% и менее, CD86+ нейтрофилов – 31% и менее, а IL-1 $\beta$ + моноцитов – 50% и более, прогнозируется успех хирургического лечения эндометриоза и спонтанное наступление беременности в течение года после лапароскопии. При отклонениях от нормативных значений хотя бы одного показателя хирургическое лечение эндометриоза и бесплодия не будет иметь успеха. Точность прогноза составляет 79,2%.

**Второй этап** – при неблагоприятном прогнозе исхода хирургического лечения проводится анализ выявленных иммунологических нарушений. Если у пациентки выявлено повышенное содержание CD20+CD5+ лимфоцитов, то следует оценить необходимость назначения им в послеоперационном периоде Пентоксифиллина. Для этого в периферической крови, забранной в день поступления пациентки в стационар, определяют относительное содержание IL-5+, CD4+IL-5+ и CD4+IL-6+ лимфоцитов. Если у пациентки уровень CD4+IL-5+ лимфоцитов составляет более 2,9% и/или CD4+IL-6+ лимфоцитов – более 3,5%, ей рекомендуется провести курс лечения Пентоксифиллином в послеоперационном периоде. Точность прогноза наступления беременности по этим показателям – 91%. Через два месяца после лечения этой пациентке следует пройти повторное иммунологическое обследование для оценки эффективности терапии с определением уровня экспрессии мРНК IL-5 и индекса изменения относительного содержания IL-5+ лимфоцитов. Точность прогноза эффективности примененной терапии в случаях, когда значения экспрессии мРНК IL-5 составляют менее 0,2 норм копий-пар нуклеотидов $\times$ 1000, а показатель относительного содержания IL-5+ лимфоцитов снижается более чем на 52%, – 80%.

Если у пациентки отмечается одновременное сочетание уровня CD4+IL-5+ лимфоцитов менее 2,9%, а CD4+IL-6+ лимфоцитов – менее 3,5%, шанс позитивного

влияния терапии с применением Пентоксифиллина на репродуктивную функцию женщины оценивается как низкий. В таких случаях рекомендуется рассмотреть необходимость применения ВРТ в ближайшее время после лапароскопии, не дожидаясь возможности наступления беременности в течение года после операции.

**Третий этап** – если при оценке спонтанного наступления беременности после лапароскопии у пациентки выявлены нарушения реакций врожденного звена иммунитета, а именно – относительное содержание IL-1 $\beta$ + моноцитов менее 50% и/или CD86+ нейтрофилов – более 31%, то рекомендуется оценить возможность применения иммуномодулятора ГМДП в послеоперационном периоде с целью коррекции функции фагоцитов, что может оказать позитивное влияние на состояние репродуктивной функции женщин с эндометриозом. Для этого в периферической крови, забранной в день поступления пациентки в стационар, определяют относительное содержание TLR2+ моноцитов и CD36+ нейтрофилов. Если у пациентки уровень TLR2+ моноцитов составляет 66% и менее и/или CD36+ нейтрофилов – 69,4% и менее, рекомендуется назначить в раннем послеоперационном периоде курс лечения ГМДП. Точность прогноза наступления беременности после этой терапии составляет 86%. Дополнительно рекомендуется оценить эффективность проведенной терапии и через два месяца после лечения определить экспрессию моноцитами мРНК NOD2, а также оценить относительное содержание CD120a+ нейтрофилов. Если уровень экспрессии мРНК NOD2 составляет более 1,2 норм копий-пар нуклеотидов $\times$ 1000, а содержание CD120a+ нейтрофилов – более 42,6%, то благоприятный прогноз наступления беременности подтверждается с точностью 84%.

Если у пациенток с низкими значениями IL-1 $\beta$ + моноцитов и высокими показателями CD86+ нейтрофилов дополнительное иммунологическое обследование указывает на высокое содержание TLR2+ моноцитов (более 66%) и CD36+ нейтрофилов (более 69,4%), то в этих случаях назначение иммуномодулирующей терапии в послеоперационном периоде нецелесообразно. В этих случаях рекомендуется рассмотреть вопрос об использовании ВРТ в ближайшее после лапароскопии время. Предложенный алгоритм представлен на рисунке 24.

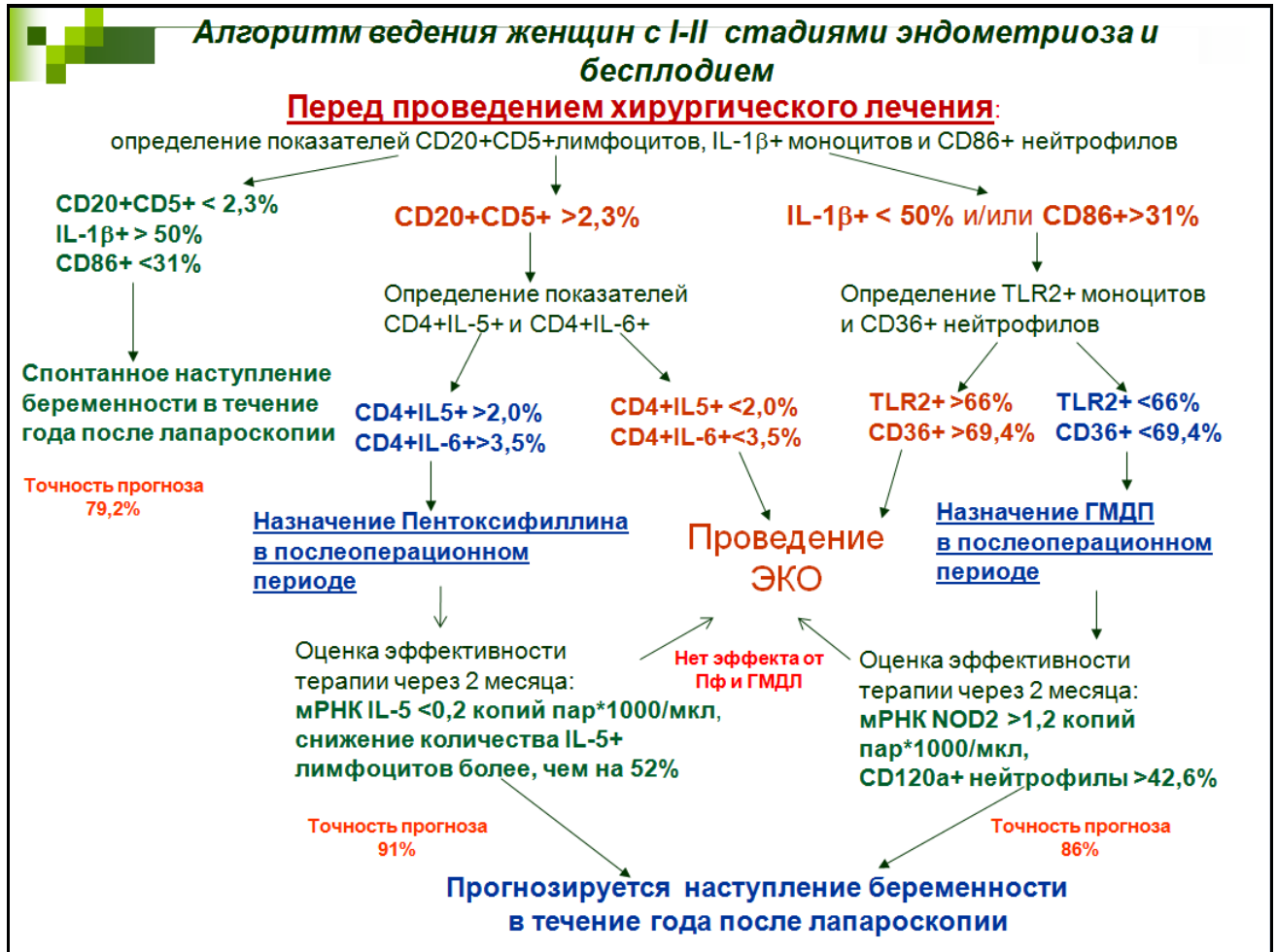


Рисунок 24 – Алгоритм обследования и определения тактики раннего послеоперационного ведения пациенток с эндометриозом I–II стадий и бесплодием

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на многолетние исследования, до сих пор остается нерешенным вопрос о механизмах развития бесплодия у пациенток с «малыми» формами эндометриоза, не сопровождающимися выраженными анатомическими изменениями органов малого таза [65, 77]. Ряд авторов отрицает взаимосвязь между эндометриозом I–II стадий и бесплодием [196], при этом большинство исследователей подтверждает наличие причинно-следственной связи между эндометриозом и бесплодием [234, 268, 324]. Показано, что кумулятивная частота наступления беременности в течение первого года ожидаемого зачатия при I–II стадиях эндометриоза невысока, колеблется в пределах 20–50% и снижается на 4% каждый последующий год [46, 49, 119]. При разработке тактики ведения пациенток с бесплодием и «малыми» формами эндометриоза по-прежнему «золотым стандартом» лечения остается лечебно-диагностическая лапароскопия, эффективность которой была подтверждена исследованиями Cochrane [310]. Однако в последние годы все большее число авторов склоняется к мысли о необходимости поиска новых медикаментозных методов лечения бесплодия при «малых» формах эндометриоза, которые позволили бы существенно повысить частоту наступления беременности у этих пациенток.

Трудности, связанные с решением этой проблемы, определяются, прежде всего, недостаточным пониманием патогенеза самого эндометриоза и связанного с ним бесплодия. В последнее время в литературе появились сообщения, что возможной причиной развития бесплодия при эндометриозе могут быть иммунные нарушения. Как известно, на сегодняшний день существует несколько патогенетических теорий эндометриоза и ассоциированного с ним бесплодия, и нарушения в иммунной системе занимают одно из ведущих мест среди всего многообразия концепций [11, 58]. В нашем исследовании мы попытались оценить роль иммунных механизмов в развитии как эндометриоза, так и связанного с ним бесплодия, уделив особое внимание роли гуморальных иммунных реакций

и врожденному иммунитету. Кроме того, мы оценили возможность применения иммуномодулирующей терапии для коррекции выявленных нарушений у пациенток с бесплодием и «малыми формами» эндометриоза в раннем послеоперационном периоде и попытались разработать критерии дифференцированного назначения иммуномодулирующих препаратов с различным действием для повышения эффективности восстановления репродуктивной функции.

На базе клинико-диагностической поликлиники, эндоскопического отделения гинекологической клиники федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации было обследовано 453 женщины: 264 женщины с I–II стадиями эндометриоза и бесплодием, 86 пациенток с III–IV стадиями эндометриоза и бесплодием и 103 здоровые фертильные женщины репродуктивного возраста с ненарушенной репродуктивной функцией, поступившие на плановую хирургическую стерилизацию по социальным показаниям согласно федеральному закону № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 года.

Средний возраст женщин основной группы составил 29 [27; 32] лет, в группе сравнения 30 [27; 32] лет, в контрольной группе – 33 [28; 36] года. Во всех исследуемых группах подавляющее большинство женщин находились в активном репродуктивном возрасте, до 35 лет (69,9; 96,2 и 93,0% соответственно), хотя в группе контроля достоверно чаще встречались женщины старшего репродуктивного возраста, от 36 до 45 лет, по сравнению с женщинами с эндометриозом. Бóльшее число женщин старшей возрастной группы в группе контроля объясняется тем, что они обратились в лечебное учреждение с целью стерилизации, реализовав свою репродуктивную функцию (двое и более детей), тогда как женщины основной группы и группы сравнения поступили в клинику по поводу бесплодия. Полученные нами данные согласуются с мнением большинства исследователей, указывающих на то, что существует прямая зависимость между нарушением фертильности от возраста при наличии эндометриоза. Это заболева-

ние женщин активного репродуктивного периода до 35 лет. В то время как у женщин старше 36 лет бесплодие при наличии эндометриоза обусловлено возрастными проблемами, качеством репродуктивного материала независимо от тяжести эндометриоза [65, 451].

В нашем исследовании женщины с эндометриозом, несмотря на старший репродуктивный возраст (старше 36 лет), соответствовали расцвету репродуктивного периода (стадия 4) согласно критериям оригинальной «Stages of Reproductive Aging Workshop» (STRAW+10) системы, разработанной для характеристики репродуктивной системы женщин без учета возраста [52].

При изучении особенностей менструальной функции у пациенток с эндометриозом вне зависимости от стадии заболевания средний возраст менархе соответствовал общепринятым в популяции нормативам и составил 13 [12; 14] лет, что не отличалось от такового у женщин контрольной группы. При этом несвоевременное начало менструаций, проявляющееся как ранним, так и поздним их становлением у пациенток с I–II и III–IV стадиями эндометриоза и бесплодием встречалось достоверно чаще по сравнению с группой контроля и составило 6,4; 7,0 против 0%. Несвоевременное становление менструаций (раннее или позднее менархе) повышало риск развития эндометриоза и бесплодия у женщин основной группы в 1,34 раза (95%; ДИ 1,17–1,53), в группе сравнения – в 1,97 раз (95%; ДИ 1,39–2,78), что согласуется с данными литературы.

Большинство авторов указывают, что раннее менархе (моложе 11 лет) в сочетании с другими факторами, такими как частота и объем менструального рефлюкса, могут влиять на риск развития эндометриоза [171, 217, 291]. Раннее менархе может являться маркером ранней сексуальной активности, часто со сменой половых партнеров, что приводит к увеличению гинекологического стажа и, как следствие, к развитию «взрослых» гинекологических заболеваний, в том числе эндометриоза, что может влиять на фертильность в дальнейшем [320].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что фактором риска развития эндометриоза и бесплодия является как раннее, так и позднее становление менархе. Пациентки обеих групп с эндометриозом сообщали о вы-



раженной первичной дисменорее и продолжающихся крайне болезненных менструациях с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов и снижением трудоспособности на всем протяжении жизни. Однако, по данным литературы, поздний возраст менархе (старше 16 лет) снижает риск развития эндометриоза [103, 174]. Таким образом, данные литературы по этому вопросу противоречивы, и в ряде исследований не была выявлена корреляция между возрастом менархе и развитием заболевания, что может быть связано с недостаточным объемом выборок [174, 207, 399].

В нашем исследовании правильный ритм менструаций имели практически все пациентки исследуемых групп, средняя продолжительность менструального цикла составляла 28 [28; 30] дней. Но у женщин с эндометриозом и бесплодием средняя продолжительность менструального кровотечения составила 5 [4; 6] дней, что было достоверно выше по сравнению с контрольной группой 5 [4; 5].

При анализе особенностей клинических проявлений эндометриоза было выявлено, что у всех пациенток с эндометриозом независимо от стадии заболевания достоверно чаще, чем в контрольной группе, имели место аномальные маточные кровотечения в виде полименореи, болезненные менструации, боли при половом контакте. При этом мы выявили взаимосвязь между стадией эндометриоза и выраженностью его симптоматики: дисменорея, диспареуния, дисхезия чаще отмечалась у женщин с III–IV стадиями эндометриоза по сравнению с таковыми у пациенток с I–II стадиями заболевания. Болевой синдром проявлялся болями в животе, надлобковой области, болью в пояснице. Пациентки сообщали, что они страдают от боли в период овуляции, циклической тазовой болью, такой как дисменорея и диспареуния, дизурия, дисхезия, а также хронической тазовой болью, определяемой как неменструальная тазовая боль, продолжительностью не менее шести месяцев. Женщины характеризовали боль как кратковременную, пульсирующую, тупую или резкую, усиливающуюся при физической активности. Боль часто менялась по характеру и с течением времени. В литературе достаточно подробно освещен вопрос о выраженности болевого синдрома при эндометриозе [91, 115, 482]. В работе K. D. Ballard et al. (2007) было показано, что

женщины с эндометриозом в 5 раз чаще страдали меноррагией и в 9 раз чаще указывали на диспареунию [101]. Л. В. Адамян (2013) отмечала, что тазовая боль поражает до 70% женщин с эндометриозом [46]. О боли в области таза сообщалось всеми пациентами с эндометриозом в исследовании R. Greene et al. [161]. M. C. Arruda et al. указывают на то, что дисменорея, диспареуния и хроническая тазовая боль тесно связаны со стадией заболевания [476], что полностью согласуется с данными нашего исследования, которые показали наличие взаимосвязи между эндометриозом и длительностью менструального цикла, аномальными маточными кровотечениями и тазовой болью [207].

Однако в ряде работ отмечено отсутствие ассоциации между интенсивностью боли и стадией эндометриоза. Более того, сообщалось о том, что женщины с «малыми» формами эндометриоза могут предъявлять жалобы на упорный болевой синдром в области малого таза, тогда как пациентки с более тяжелым эндометриозом характеризуют боль как клинически незначимую [91, 163, 264, 390].

По нашим данным, у 18,6% женщин с распространенным эндометриозом болевой синдром в любых его проявлениях отсутствовал, следовательно, в процессе формирования болевого синдрома могут участвовать психологические факторы, которые индивидуально влияют на боль у каждой конкретной пациентки с эндометриозом [91, 264, 390].

В нашей работе отмечены различия в клинических группах по характеру реализации женщинами репродуктивной функции. В среднем на каждую больную в основной группе приходилось 0 [0; 1] беременностей, в группе сравнения 0 [0; 0], в то время как в контрольной – 2 [1; 4], что достоверно чаще как по сравнению с основной группой, так и с группой сравнения. Пациентки с эндометриозом по сравнению с женщинами контрольной группы достоверно реже имели роды в анамнезе. Медицинскими абортами беременность прерывали 20,4% пациенток основной группы, 14,0% женщин группы сравнения, что реже, чем в контроле (42,7%). Это обстоятельство представляется вполне логичным, так как основным критерием отбора пациенток основной группы и группы сравнения являлось наличие бесплодия.

Хорошо известно, что бесплодие у женщин репродуктивного возраста с эндометриозом является одной из ведущих причин обращения к врачу [47]. В нашем исследовании у пациенток с I–II стадиями эндометриоза первичное и вторичное бесплодие отмечалось в 57,6 и 42,3% случаев соответственно, что свидетельствует о небольшом преобладании первичного бесплодия у женщин данной группы. При III–IV стадиях эндометриоза первичное бесплодие доминировало и имело место у 70,9% пациенток, а вторичное бесплодие выявлялось лишь у 29,1%, что статистически значимо отличало группу сравнения от основной клинической группы. Наши данные в целом согласуются с результатами других авторов, которые указывают на несколько более сильную связь с первичным по сравнению с вторичным бесплодием у женщин с эндометриозом [196].

Длительность бесплодия, преимущественно первичного, у пациенток с эндометриозом составила от 1 до 13 лет, в среднем – 3 [2; 5] года. По данным литературы, в современных условиях длительность первичного и вторичного бесплодия до установления эндоскопического диагноза составляет от 4 до 6 лет [56]. Данный факт еще раз подчеркивает необходимость более раннего направления на лапароскопическое обследование пациенток с бесплодием для выявления его причин.

Достоверных отличий в группах по числу самопроизвольных выкидышей в ранние сроки беременности, эктопических беременностей выявлено не было. Хотя в ряде работ указывается на то, что женщины с эндометриозом чаще имеют данные осложнения [55, 202].

В анамнезе женщины с эндометриозом крайне редко использовали различные методы контрацепции, что было связано с наличием бесплодия в данных группах. В ходе анализа данных между частотой встречаемости первичной и вторичной дисменореи, самопроизвольными выкидышами в ранние сроки беременности, абортами, которые часто сопровождались выскабливанием полости матки и приемом гормональных контрацептивов у женщин с эндометриозом, был выявлен некий диссонанс. Так, у пациенток с эндометриозом частота несвоевременного становления менструаций с первичной дисменореей составила

6,3%, самопроизвольных выкидышей – 14,6%, искусственных абортов – 18,9%, тогда как КОК использовали 4,9% женщин с данной патологией. Ряд авторов рассматривает прием КОК в анамнезе как профилактику эндометриоза вследствие уменьшения продолжительности и обильности менструального кровотечения, подавления овуляции и снижения болевого синдрома при менструации [48, 299, 333].

Показано, что использование КОК при тяжелой первичной дисменорее вызывает снижение порога возбудимости гладкомышечной клетки и снижает её сократительную активность, тем самым способствуя снижению внутриматочного давления, частоты и амплитуды сокращений мышцы матки, что уменьшает количество заброса менструальной крови, приводит к снижению уровня эстрогениндуцированного синтеза простагландинов и способствует уменьшению асептического воспаления в менструальной крови [19]. Те же оральные контрацептивы позволяют восстановить структуру, секреторную функцию и рецептивность эндометрия после выскабливания при прерывании беременности, т. к. любое подобное вмешательство – сильный стресс для организма женщины. Особенно это актуально для юных женщин, у которых еще не полностью стабилизировался гормональный фон, поэтому неотъемлемой частью такой поддержки являются КОК [26].

По мнению многих авторов, эндометриоз ассоциируется со многими хроническими расстройствами [193, 495]. В нашей работе у пациенток с эндометриозом в репродуктивном возрасте достоверно чаще, чем в группе контроля, встречалась нейроциркуляторная дистония. В зарубежной литературе уделяется значительное внимание психосоматическому, эмоциональному фактору у женщин с эндометриозом. На сегодняшний день нет однозначного мнения о том, является ли повышенный эмоциональный фон одной из причин развития эндометриоза или его можно рассматривать как следствие заболевания. М. L. Collins в 1979 году предположил, что хронические эмоциональные конфликты могут служить причинами развития эндометриоза [145]. В исследованиях Н. Roth (1996) показано, что эндометриоз чаще выявлялся у подростков, у которых имелись серьезные

конфликты с родителями, из проблемных семей, где девочкам уделялось недостаточно внимания, особенно отцами [406]. J. Belaisch и J. P. Allart в 2006 году выдвинули гипотезу, что возникновению эндометриоза способствуют травмирующие переживания в детстве или юности, что могло оказать неблагоприятное влияние на состояние иммунной и психоэндокринологической систем [109]. Женщины с эндометриозом чаще подвергались сексуальному насилию. Многие исследования подтверждают связь между психоэмоциональным состоянием женщины и функционированием иммунной системы [235, 304].

У женщин с разными стадиями эндометриоза в структуре соматической патологии отмечалось повышение частоты встречаемости заболеваний желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит и/или гастродуоденит, хронический холецистит, желчекаменная болезнь, язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки). Патология желудочно-кишечного тракта была выявлена у 13,2% пациенток с I–II стадиями и у 11,6% – с III–IV стадиями эндометриоза, т. е. чаще, чем у женщин контрольной группы. Большой доказательной базы по взаимосвязи заболеваний желудочно-кишечного тракта и эндометриоза нет, встречаются единичные статьи с попытками объяснить данную связь.

Доказано, что слизистая желудка и кишечника способна синтезировать биологически активные вещества и гормональные соединения, инактивировать микробные и химические токсины, принимает участие в обеспечении иммунного ответа. В этой связи хронические заболевания органов желудочно-кишечного тракта сопровождаются замедлением метаболизма, что в свою очередь провоцирует пролиферативные изменения в органах-мишенях, в том числе в яичниках. Патология гепатобилиарного тракта способствует конъюгации эстрогенов и повышению уровня свободных эстрогенов. Это приводит к возникновению печеночной гиперэстрогении, которая может способствовать развитию дисгормональной гиперплазии в органах репродуктивной системы [46]. M. T. Bailey и C. L. Сое [100] обнаружили, что состояние кишечной микрофлоры было изменено у макак с эндометриозом, демонстрируя более низкие концентрации лактобацилл, но более высокое содержание грамотрицательных бактерий. В последние годы эпидемиологические

исследования выявили связь между эндометриозом и синдромом раздражения толстой кишки [129, 290, 459]. Некоторые авторы попытались объяснить эту взаимосвязь и выдвинули гипотезу о том, что обе болезни могут иметь сходный риск и патогенные факторы, такие как висцеральная гиперчувствительность, подобные воспалительные процессы в брюшной полости и слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и активация тучных клеток [459].

В нашей работе женщины с эндометриозом, не зависимо от его стадии, характеризовались повышенной частотой встречаемости аллергических реакций. Литературные данные также указывают на повышение частоты аллергических реакций, аллергического ринита, лекарственной аллергии и астмы у пациенток с эндометриозом [125, 244].

Нами были выявлены существенные отличия пациенток с эндометриозом от женщин контрольной группы по перенесенным гинекологическим заболеваниям, в частности по хроническим воспалительным заболеваниям органов малого таза (эндометриты, сальпингиты, аднекситы) и шейки матки. Так, у пациенток с I–II стадиями эндометриоза и бесплодием воспалительные заболевания органов малого таза имели место в 39,3% случаев, что достоверно чаще, чем у здоровых женщин (15,5%). Нами было установлено, что воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе повышают риск развития «малых» форм эндометриоза в 1,33 раза (95%; ДИ 1,19–1,49). Частота выявления неинвазивных заболеваний шейки матки у женщин с III–IV стадиями эндометриоза составила 26,7%, что достоверно выше, чем в контрольной группе. Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии хронического воспалительного процесса на локальном уровне при эндометриозе.

Роль системного и локального воспаления в механизмах развития эндометриоза уже достаточно давно дискутируется в литературе. Широко распространена точка зрения, что патофизиологической основой развития эндометриоза является наличие воспаления в перитонеальной полости, благодаря которому создаются условия, благоприятные для эктопического роста эндометриальных клеток. Полагают, что высокий уровень воспалительных реакций при эндометриозе обу-

словлен активацией фагоцитов, особенно перитонеальных макрофагов [85, 277, 358, 370]. Известно, что в развитии воспалительного процесса в брюшной полости немаловажную роль играет инфекция, следовательно, достаточно высокая частота встречаемости ИППП (29,4%) в анамнезе у исследуемых женщин с эндометриозом может являться причиной развития локального воспаления и непосредственно самого эндометриоза [3].

Согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. №572н «О порядке оказания медицинской помощи женщинам с гинекологическими заболеваниями», супружеские пары с бесплодием на догоспитальном этапе проходили обследование на наличие ИППП. Оценка инфекционного статуса пациенток показала, что частота встречаемости маркеров острой и хронической вирусной и бактериальной инфекции у женщин с III–IV стадиями эндометриоза практически не отличалась от соответствующих показателей контрольной группы, тогда как у пациенток с I–II стадиями эндометриоза нами был выявлен ряд отличий. Так, в этой группе, по нашим данным, достоверно чаще, чем в контрольной, отмечалось наличие EA-IgG антител к EBV (65,0 и 22,2% соответственно). Кроме того, при I–II стадиях эндометриоза чаще, чем при III–IV стадиях, встречались IgA антитела к *Ureaplasma urealyticum* (21,5 и 0% соответственно). Таким образом, пациентки основной группы характеризовались повышенной частотой встречаемости маркеров острого вирусного и бактериального инфицирования, что может являться причиной развития локального воспаления и иметь определенное значение в патогенетических механизмах формирования эндометриоза. Роль инфекции в патогенезе развития и роста эндометриоидных гетеротопий к настоящему времени изучена недостаточно. Есть лишь отдельные работы, в которых оценивается действие внутриматочной инфекции как возможного триггерного фактора возникновения стерильного воспаления при эндометриозе [23, 151, 211, 215, 321, 328, 360]. Анализ литературных данных не позволяет сделать однозначного вывода об участии вирусных и бактериальных агентов в патогенезе эндометриоза и связанного с ним бесплодия.

По результатам нашего исследования было установлено, что оперативные вмешательства на брюшине и органах брюшной полости увеличивают риск развития эндометриоза I–II стадий в 1,35 раза (95%; ДИ 1,21–1,51), а эндометриоза III–IV стадий – в 2,06 раза (95%; ДИ 1,58–2,69). Перенесенные операции на яичниках (цистэктомия, резекция яичника) в анамнезе повышают риск развития эндометриоза III–IV стадий в 2,02 раза (95%; ДИ 1,54–2,66), частота встречаемости кист яичника в анамнезе (14,0%) достоверно отличает эту группу от контрольной и основной групп (2,0 и 2,3%, соответственно). Данные литературы о том, что женщины, которые подвергаются хирургическим вмешательствам, составляют группу риска развития эндометриоза, полностью соответствуют полученным нами результатам [65, 82].

Одной из проблем, связанных с эндометриозом, является высокая частота рецидивов заболевания [65]. По данным разных авторов, частота рецидивов эндометриоза через 1–2 года после хирургического лечения составляет 15–21%, через 5 лет – 36–47%, через 5–7 лет – 50–55% [237, 334, 379].

В нашем исследовании у 30 (11,3%) женщин с I–II стадиями и у 20 (24,4%) пациенток с III–IV стадиями в анамнезе был диагностирован эндометриоз, подтвержденный лапароскопически. Следует отметить, что у этих женщин диагноз эндометриоза впервые был установлен в возрасте моложе 35 лет. Несомненно, что пациентки с эндометриозом в анамнезе относятся к группе риска возникновения рецидива и увеличения стадии распространенности и тяжести заболевания. Дебют эндометриоза в более молодом возрасте прогностически неблагоприятен для течения заболевания и предрасполагает к повторному его появлению в различных проявлениях [434]. В нашей работе время от первой до повторной лечебно-диагностической лапароскопии по поводу эндометриоза составило в среднем 2–5 лет. Перенесенные ранее операции по удалению эндометриоидных гетеротопий повышают риск возникновения рецидива данного заболевания в более тяжелых формах у женщин с I–II стадиями эндометриоза и бесплодием в 1,44 раза (95%; ДИ 1,34–1,543), а с III–IV стадиями – в 2,56 раза (95%; ДИ 2,121–3,091). От появления первых симптомов до постановки диагноза эндометриоза в сред-



нем проходит 7–10 лет. Данный факт еще раз подтверждает мнение о том, что эндометриоз следует рассматривать как рецидивирующее заболевание и наглядно демонстрирует нецелесообразность проведения повторных операций, которые повышают риск осложнений в связи с усугублением тяжести и агрессивности процесса. Проведение повторных операций не только не способствует восстановлению естественной фертильности, но и неоправданно затягивает продолжительность лечения, снижает эффективность применения ВРТ [395, 447].

Хирургические манипуляции на шейке матки могут стать не только причиной развития эндометриоза самой шейки матки, но в связи с атрезией или стенозированием цервикального канала приводить к затруднению естественного оттока менструальной крови и способствовать формированию распространенного эндометриоза органов малого таза и брюшной полости [56]. В нашем исследовании в анамнезе у женщин с эндометриозом III–IV стадий был выявлен достаточно высокий уровень неинвазивных заболеваний шейки матки (26,7%), тогда как при «малых» формах эндометриоза этот показатель был достоверно ниже (15,1%), чем при распространенном эндометриозе, и не отличался от показателей контрольной группы.

Перед оперативным вмешательством у женщин, включенных в исследование, проводилась оценка гормонального фона. Особое внимание уделялось гормонам, которые определяют фолликулярный резерв яичников. Только у пациенток с I–II стадиями эндометриоза нами было установлено повышение среднего содержания АМГ по сравнению с показателем в контрольной группе. Статистически значимых различий в показателях ФСГ, ЛГ, эстрадиола, ингибина В у женщин трех исследуемых групп выявлено не было. В отличие от полученных нами результатов, достаточно большое количество литературных данных свидетельствует о том, что у женщин с эндометриозом и бесплодием концентрация АМГ чаще всего снижена [86, 155]. Однако в ряде исследований указывается на то, что пациентки с эндометриозом не отличаются от здоровых женщин по сывороточному содержанию АМГ [87]. При этом многие авторы сообщают, что содержание АМГ у пациенток с эндометриозом снижается с возрастом, и отличия

от показателей здоровых женщин отмечаются у них только после 36 лет [220]. Высокие значения АМГ могли выявляться нами у более молодых (до 35 лет) пациенток с эндометриозом, которые в нашем исследовании встречались чаще в основной группе и в группе сравнения, чем в контроле.

Важно отметить, что у 10,9% женщин при I–II стадиях эндометриоза выявлена гиперпролактинемия при отсутствии микро- и макропролактиномы (по данным МРТ), что достоверно чаще, чем в контрольной группе. Известно, что гиперпролактинемия может провоцировать высокий уровень эстрогенов. Связь гиперэстрогении с гиперпролактинемией находит подтверждение в экспериментальных наблюдениях, позволивших установить, что эстрогены способны усиливать секрецию пролактина, не только стимулируя пролактофоры в гипофизе, но и блокируя секрецию дофамина и его агонистов. Мы не выявили существенных изменений сывороточного содержания эстрадиола у пациенток с эндометриозом. Это совпадает с литературными данными о том, что при эндометриозе циркулирующий уровень гормонов, как правило, не отличается от нормальных значений, а изменения в продукции эстрогенов и прогестерона наблюдаются преимущественно на уровне эндометрия [439]. Таким образом, выявленная нами гиперпролактинемия может быть связана с локальными гормональными нарушениями, характерными для эндометриоза. В свою очередь возникающая на фоне эндометриоза гиперпролактинемия тормозит влияние гонадотропинов на стероидогенез в яичниках за счёт конкурентного связывания пролактина с рецепторами к ФСГ и ЛГ. При эндометриозе в этом случае в большей степени будет ослабляться продукция прогестерона, так как уровень эстрогенов остаётся достаточно высоким за счёт их продолжающегося активного образования в эндометриоидных гетеротопиях под влиянием ароматазы. Данный механизм служит очевидной предпосылкой для недостаточности лютеиновой фазы. Повышение уровня пролактина тормозит гонадотропинсекретирующую функцию гипофиза, блокируя спонтанный пик секреции ЛГ. Последствием таких изменений становится хроническая ановуляция. Избыток пролактина снижает чувствительность гипоталамуса к эстрогенам, что приводит к нарушению цирхорального ритма секреции гипота-

ламического ГнРГ, т. е. к гипоталамогипофизарной дисфункции, последствием которой может быть как хроническая ановуляция, так и недостаточность лютеиновой фазы [94, 491].

В обеих группах женщин с эндометриозом на момент обследования выявлялась железисто-кистозная гиперплазия эндометрия: в 16,3% случаев при «малых» формах эндометриоза и в 68,6% – при распространенном эндометриозе. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, согласно которым около 15% больных с эндометриозом страдают гиперплазией эндометрия [20, 142, 254].

Таким образом, анализируя полученные нами клиничко-анамнестические данные обследованных пациенток, можно сделать вывод о том, что женщины с бесплодием и эндометриозом, как правило, были молодого возраста, с отягощённым гинекологическим анамнезом (высокий уровень неинвазивных заболеваний шейки матки, воспалительных заболеваний органов малого таза, кист яичников, дебюта эндометриоза), многочисленными оперативными вмешательствами в анамнезе (операции на яичниках, шейке матки, деструкция очагов эндометриоза). На момент обследования у женщин с эндометриозом чаще выявлялась железисто-кистозная гиперплазия эндометрия. При анализе анамнестических данных по общесоматическому статусу женщины с эндометриозом характеризовались высокой частотой аллергических реакций. Клиника основного заболевания складывалась из первичного или вторичного бесплодия и различных проявлений болевого синдрома (альгодисменорея, диспареуния, дисхезия). Данные факторы в зависимости от стадии заболевания оказывали разное влияние. Для распространенных форм эндометриоза перечисленные нами показатели, которые могут играть определяющую роль как в развитии заболевания, так и связанного с ним бесплодия, более значимы, что полностью соответствует литературным данным. В связи с этим мы предположили, что иммунные нарушения связаны в большей степени с механизмами формирования эндометриоидных очагов и особенностями репродуктивной функции пациенток с «малыми» формами эндометриоза.

Гипотеза об иммунных механизмах развития эндометриоза и связанного с ним бесплодия была выдвинута еще в конце прошлого века. В работе N. Gleicher et al. (1987) впервые прозвучало предположение об аутоиммунной природе эндометриоза, основанное на установленном тогда факте выработки аутоантител у пациенток с эндометриозом [97, 292]. Дальнейшие исследования показали значительные изменения в продукции провоспалительных цитокинов и факторов роста перитонеальными макрофагами, что привлекло внимание исследователей к проблеме локальных иммунных реакций врожденного иммунитета [307]. До настоящего времени аутоиммунные нарушения и изменения функции перитонеальных макрофагов, ведущие к локальному провоспалительному цитокиновому фону, считаются наиболее значимыми иммунными механизмами, связанными с формированием и ростом очагов эндометриоза [185]. Учитывая эти данные и результаты исследований, которые проводились в нашем институте в течение последних 10 лет [11], в нашей работе мы сконцентрировали свое внимание на уточнении этих двух основных иммунных механизмов развития эндометриоза – на реакциях гуморального и врожденного иммунитета.

Изучение особенностей регуляции и активации реакций гуморального и врожденного иммунитета у пациенток с эндометриозом I–II стадий и бесплодием позволило нам выявить нарушения, связанные как с развитием эндометриоза, так и с нарушениями репродуктивной функции пациенток. Так, полученные нами данные свидетельствуют о том, что усиление синтеза и продукции лимфоцитами цитокинов IL-4 и IL-6, активирующих гуморальные иммунные реакции на системном и локальном уровне, повышение синтеза и продукции моноцитами/макрофагами специфического PRR RAGE, сопровождающееся угнетением экспрессии фагоцитами «рецепторов-мусорщиков» и адгезионных молекул, играют важную роль в механизмах формирования эндометриоидных гетеротопий. Ряд иммунных нарушений, таких как усиленная продукция лимфоцитами IL-5, повышенная экспрессия TLR2 молекул моноцитами и CD86 молекул нейтрофилами, сниженная внутриклеточная экспрессия IL-1 $\beta$  моноцитами и высокое содержание периферических V-1 лимфоцитов, по нашим данным, могут быть свя-

заны с нарушениями репродуктивной функции пациенток с «малыми» формами эндометриоза.

Оценка характера регуляции гуморальных иммунных реакций проводилась нами на основании проведения сравнительного анализа уровня экспрессии мРНК ряда цитокинов Th2-типа, а именно IL-4, IL-5 и IL-6, лимфоцитами крови и перитонеальной жидкости, определения содержания IL-4+, IL-5+ и IL-6+ клеток в общей популяции лимфоцитов и в популяции CD4+ Т-хелперов, а также концентрации IL-4, IL-6 и растворимой формы молекулы sCD30 в сыворотке крови и перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом различной степени тяжести и здоровых фертильных женщин. Нами было установлено, что у всех пациенток с эндометриозом независимо от степени его тяжести на системном уровне была повышена экспрессия лимфоцитами мРНК IL-4, усилена внутриклеточная экспрессия IL-4 и IL-6 в общей популяции лимфоцитов и в популяции Т-хелперов, а в перитонеальной жидкости увеличен уровень IL-6+ лимфоцитов. Ряд показателей коррелировал со степенью эндометриоза. Так, изменения синтеза, внутриклеточной экспрессии и сывороточного содержания IL-4 были пропорциональны степени тяжести эндометриоза и максимально проявлялись при эндометриозе III–IV стадий. Кроме того, только при распространенном эндометриозе мы отмечали повышенный синтез IL-6 периферическими лимфоцитами, увеличение сывороточной концентрации IL-4, а также повышение относительного содержания IL-4+ и CD4+IL-4+ лимфоцитов и уровня sCD30 в перитонеальной жидкости, что свидетельствует о более выраженном усилении активности реакций Th2 у пациенток с эндометриозом III–IV стадий по сравнению с лицами с «малыми» формами эндометриозом. Однако следует отметить, что отличительной характеристикой женщин с эндометриозом I–II стадий, по нашим данным, было повышение внутриклеточной продукции IL-5 в общей популяции лимфоцитов и в пуле Т-хелперов, чего не отмечалось при эндометриозе III–IV стадий.

Как известно, Th2 иммунных реакций, характеризующихся активацией В-лимфоцитов и выработкой антител, активируется целым рядом цитокинов, таких как IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 [53]. Известно, что ключевым цитокином Th2 явля-

ется IL-4 [102]. Согласно данным последних лет, IL-4 совместно с IL-13 участвует в развитии таких реакций, ассоциированных с воспалительными иммунными реакциями 2-го типа, как продукция IgE, спазм гладкой мускулатуры, привлечение клеток врожденного иммунитета к месту воспаления [102]. Кроме того, IL-4 индуцирует активацию, созревание и дифференцировку зрелых В-лимфоцитов, а также стимулирует развитие В-лимфоцитов из популяции клеток-предшественников, защищает В-лимфоциты от апоптоза [261]. Согласно принятой модели дифференцировки Т-хелперов, индукция Th2 лимфоцитов инициируется связыванием IL-4 с его рецептором на поверхности недифференцированных Th0 клеток, что приводит к фосфорилированию STAT6. В дальнейшем фосфорилированные STAT6 димеризуются и транслоцируются в ядро, индуцируя экспрессию GATA-3 – фактора, запускающего продукцию цитокинов 2-го типа и играющего основную роль в образовании Т-хелперов 2-го типа [102].

В литературе имеются неоднозначные данные об особенностях продукции IL-4 при эндометриозе. В ряде работ указывалось на усиление его продукции при данном заболевании. Так, сообщалось о повышении содержания IL-4 в сыворотке крови [418] и в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами [195]. Причем при распространенном эндометриозе было выявлено более выраженное увеличение уровня IL-4 в сыворотке [442]. Было также продемонстрировано усиление продукции IL-4 лимфоцитами, выделенными из ткани эндометриоидных очагов [307], а иммуногистохимические исследования обнаружили значительное количество IL-4-продуцирующих лимфоцитов в строме эктопического эндометрия [281]. В то же время в литературе имеются данные об отсутствии значительных изменений содержания IL-4 как в сыворотке, так и в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом [153, 388].

Полученные нами результаты в целом согласуются с мнением большинства исследователей о повышении продукции IL-4 при эндометриозе. Нами было установлено, что независимо от стадии заболевания у всех пациенток с эндометриозом была усилена экспрессия мРНК IL-4 периферическими лимфоцитами,

повышена внутриклеточная экспрессия IL-4 в общей популяции лимфоцитов и в популяции Т-хелперов крови. При этом у пациенток с эндометриозом III–IV стадий все эти изменения были более выражены, чем при «малых» формах заболевания. Кроме того, при распространенном эндометриозе нами было дополнительно выявлено повышение содержания IL-4 в сыворотке крови и увеличение количества Т-хелперов 2-го типа с фенотипом CD4+IL-4+ в перитонеальной жидкости. Как видим, наши данные свидетельствуют о выраженном усилении синтеза и продукции IL-4 как на системном, так и на локальном уровне при эндометриозе. Установленная нами корреляция этих изменений со стадией эндометриоза позволяет высказать предположение о том, что эти изменения могут быть непосредственно связаны с механизмами развития эндометриоза. Это предположение хорошо согласуется с выявленным ранее непосредственным влиянием IL-4 на рост клеток в очагах эндометриоза. Так, было показано, что IL-4 может стимулировать пролиферацию эндометриоидных клеток [281, 337], а также индуцировать продукцию ими эотаксина, оказывающего выраженное ангиогенное действие [280]. Интересные данные были получены в эксперименте с моделью эндометриоза у мышей. Использование анти-IL-4-антител у мышей с индуцированным эндометриозом привело к значительному уменьшению количества эндометриоидных очагов и их объема, а также резко снизило экспрессию в тканях эндометриоидных гетеротопий генов, вовлекающихся в клеточную адгезию, инвазию и неоваскуляризацию [468]. Таким образом, данные литературы и полученные нами результаты свидетельствуют о непосредственном вовлечении IL-4 в иммунные механизмы, способствующие развитию эндометриоза.

Выявленное нами изменение синтеза и продукции другого цитокина Th2 – IL-6 – у пациенток с эндометриозом также может быть связано с иммунными механизмами развития и роста эндометриоидных очагов. Как известно, IL-6 является провоспалительным цитокином плеiotропного действия. Со времени его открытия в 1986 механизмы действия IL-6 постоянно уточняются и дополняются. Выявлено, что IL-6 участвует в активации реакций острой фазы воспаления, в дифференцировке В-лимфоцитов [305], в модуляции апоптоза Т-лимфоцитов, в

активации Т-хелперов и поддержании баланса между регуляторными Т-клетками и Th17 [224]. Кроме того, в настоящее время IL-6 рассматривается как ключевой медиатор хронического воспаления и аутоиммунных, а также воспалительных реакций, связанных с опухолевым ростом [224]. Показана вовлеченность IL-6 в регуляцию гемопоэза и метаболизм костной ткани [247]. Достаточно давно было установлено, что IL-6 участвует в регуляции дифференцировки Th2 лимфоцитов из наивных Т-хелперов, способствуя таким образом активации В-лимфоцитов и продукции антител. При этом активирующий сигнал проводится в клетку через STAT3 сигнальный путь [255]. В настоящее время показано, что IL-6 может приводить к активации В-лимфоцитов опосредованно через усиление продукции IL-21, цитокина, который также вовлекается в дифференцировку наивных Т-клеток и активацию В-лимфоцитов [255]. Как показали работы последних лет, наряду с Th2 лимфоцитами важную роль в активации В-клеточного иммунного ответа играют так называемые фолликулярные Т-хелперы (Tfh), которые развиваются независимо от Th1 и Th2 лимфоцитов и способствуют генерации долгоживущих плазматических клеток и В-клеток памяти. Показано, что IL-6 совместно с IL-21 способствует усилению экспрессии в лимфоцитах фактора Bcl-6, который стимулирует дифференцировку Tfh [316]. Таким образом, IL-6 играет важную роль в регуляции активности В-лимфоцитов и продукции антител.

В литературе имеются многочисленные данные о характере продукции IL-6 при эндометриозе, однако полученные результаты зачастую носят противоречивый характер. Так, многие исследователи сообщают о повышении сывороточного уровня IL-6 при эндометриозе и о позитивной корреляции этого показателя со стадией эндометриоза [337, 339, 385, 401]. Однако имеются работы, в которых не подтверждается предположение о повышенном сывороточном содержании IL-6 при эндометриозе [62, 67]. Результаты исследований Cochran, посвященных изучению возможности использования сывороточного содержания IL-6 в качестве неинвазивного биомаркера эндометриоза, не выявили статистически значимой клинической эффективности определения данного показателя [113, 147]. Полученные нами результаты также не выявили статистически значимых



изменений сывороточного содержания ИЛ-6 у пациенток с эндометриозом различной степени тяжести, хотя нами была отмечена выраженная тенденция к повышению этого показателя, особенно при эндометриозе III–IV стадий. В то же время наши данные о повышении синтеза и внутриклеточной экспрессии ИЛ-6 лимфоцитами и Т-хелперами периферической крови пациенток с эндометриозом в целом согласуются с литературными данными о высокой системной продукции этого цитокина при эндометриозе. Достаточно большое количество исследований посвящено изучению содержания ИЛ-6 в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом. Так, повышение локального уровня ИЛ-6, особенно при распространенных формах эндометриоза, было отмечено многими авторами [12, 143, 339, 401, 443]. Существует гипотеза, что усиленная локальная продукция этого цитокина играет важную роль в механизмах развития и роста эндометриоидных очагов. В экспериментах *in vitro* было показано, что ИЛ-6 способен фосфорилировать STAT3 в клетках эктопического эндометрия, что сопровождается снижением экспрессии в клетках каспазы-3 и обуславливает повышенную выживаемость клеток очагов эндометриоза [255]. Кроме того, есть данные о том, что повышение уровня ИЛ-6 в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом приводит к угнетению цитолитической активности ЕК за счет снижения компонентов цитолитических гранул, таких как гранзим В и перфорин [79]. Данные о высоком содержании ИЛ-6 в ткани эктопического эндометрия по сравнению с эутопическим эндометрием пациенток с эндометриозом [206] и о способности ИЛ-6 усиливать экспрессию фактора роста гепатоцитов клетками очага эндометриоза [282] также свидетельствуют о непосредственном вовлечении этого цитокина в механизмы роста эндометриоидных гетеротопий.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что важную роль в увеличении локального уровня ИЛ-6 при эндометриозе играют лимфоциты. Нами было выявлено, что при эндометриозе независимо от стадии заболевания в перитонеальной полости резко повышается содержание лимфоцитов, способных к синтезу и продукции ИЛ-6. Эти результаты полностью согласуются с литературными данными о том, что при эндометриозе повышено содержание

Т-лимфоцитов, продуцирующих внутриклеточно ИЛ-4 и ИЛ-6 [455]. Вероятно, усиленная активация лимфоцитов, в частности Th2 пула, может приводить к повышенной продукции ИЛ-6 при эндометриозе и играть важную роль в иммунных механизмах его развития. В то же время нельзя не принимать во внимание тот факт, что ИЛ-6 вырабатывается различными типами клеток, включая фагоциты, эпителиальные, железистые клетки и др. [305], поэтому изменение продукции ИЛ-6 при эндометриозе, отмеченное ранее многими авторами, может быть связано не только с нарушенной функцией Th2 клеток.

Еще одним подтверждением нашего предположения о том, что усиление активности Th2 иммунных реакций является одним из иммунных механизмов, способствующих развитию эндометриоза, является установленное нами повышение содержания sCD30 молекул в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом, в максимальной степени выраженное при его распространенных формах. Как известно, молекула CD30 является мембранным гликопротеидом, принадлежащим к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли [134]. Изначально молекула CD30 была описана как маркер клеток ходжкинской лимфомы [184]. Впоследствии было выявлено, что растворимая форма CD30 продуцируется активированными клонами CD4<sup>+</sup> клеток, которые одновременно секретируют цитокины Th2, а также вырабатывается активированными В-лимфоцитами. Поэтому в настоящее время CD30 рассматривается как маркер Th2 типа иммунного ответа [301]. Показано, что ИЛ-4 индуцирует продукцию CD30 активированными Т-хелперами, а CD4<sup>+</sup>CD30<sup>+</sup> Т-лимфоциты продуцируют в больших количествах ИЛ4 и ИЛ-5 [134]. Уровень растворимой формы CD30 значительно повышается при ряде заболеваний, связанных с усиленной активацией Th2-зависимых иммунных реакций, в том числе при аллергических заболеваниях, таких как атопический дерматит и бронхиальная астма [96, 134], при ревматоидном артрите [139]. Следовательно, полученные нами данные о повышении концентрации sCD30 в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом полностью согласуются с приведенными выше нашими результатами об усилении синтеза и продукции цитокинов Th2, таких как ИЛ-4 и ИЛ-6 лимфоцитами крови

и перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом. Следует особо отметить, что в максимальной степени изменения в продукции IL-4, IL-6 и sCD30 мы отмечали при III–IV стадиях эндометриоза, что также косвенно свидетельствует о значимости активности Th2-зависимых иммунных реакций в патогенезе эндометриоза.

Только у пациенток с «малыми» формами мы установили достоверное усиление внутриклеточной экспрессии CD4+ лимфоцитами IL-5. Как известно, этот цитокин также играет важную роль в стимуляции Th2-зависимых реакций [75]. Первоначально IL-5 рассматривался как основной фактор созревания и дифференцировки эозинофилов. Однако последующие исследования доказали его участие в продукции и секреции IgM и IgA в слизистых оболочках различной локализации [75]. Кроме того, есть данные о том, что у пациентов с ревматоидным артритом IL-5 индуцировал активность B1 клеток, продуцирующих ревматоидный фактор [444]. Таким образом, отмеченное нами усиление активности IL-5 только у пациенток с «малыми» формами эндометриоза может оказывать влияние на развитие у них бесплодия за счет индукции процессов антителогенеза и выработки аутоантител B1 клетками.

Однако, несмотря на усиление цитокиновой регуляции Th2 иммунных реакций, мы не выявили значительных изменений общего содержания В-лимфоцитов, а также содержания активированных HLA-DR-позитивных В-лимфоцитов как на системном, так и на локальном уровне у пациенток с эндометриозом по сравнению с показателями здоровых фертильных женщин. Только в периферической крови пациенток с «малыми» формами эндометриоза уровень CD20+ В-лимфоцитов превышал таковой у пациенток с эндометриозом III–IV стадий. Однако вне зависимости от стадии заболевания у пациенток с эндометриозом в периферической крови и перитонеальной жидкости нами было выявлено повышенное содержание В-1 лимфоцитов с фенотипом CD20+CD5+ и  $\gamma\delta$  Т-клеток. При этом уровень периферических  $\gamma\delta$  Т-клеток при распространенном эндометриозе превышал аналогичный показатель в группе пациенток с «малыми» формами эндометриоза.

Как известно,  $\gamma\delta$  Т-клетки представляют собой минорную популяцию Т-лимфоцитов, которые экспрессируют  $\gamma$  и  $\delta$  цепи Т-клеточного рецептора и часто рассматриваются как связующее звено между адаптивным и врожденным иммунитетом [504].  $\gamma\delta$  Т-клетки представлены в крови, кишечнике, коже, селезенке, лимфатических узлах и составляют около 10% всех Т-лимфоцитов [463]. В отличие от большинства Т-лимфоцитов, которые несут на своей мембране Т-клеточный рецептор  $\alpha\beta$  типа,  $\gamma\delta$  Т-клетки способны распознавать антиген без его предварительного процессинга и презентации, а также независимо от молекул главного комплекса гистосовместимости [504]. И если  $\alpha\beta$  Т-клетки распознают преимущественно пептидные фрагменты чужеродного происхождения, то  $\gamma\delta$  Т-лимфоциты распознают непептидные молекулы, включая фосфоантигены, а также неклассические МНС I класса молекулы, в том числе стрессовые молекулы, такие как МІСА и МІСВ [365].  $\gamma\delta$  Т-лимфоциты выполняют разнообразные функции в организме. Так, они могут секретировать разнообразные цито- и хемокины, что позволяет им участвовать в регуляции иммунного ответа. Показано, что  $\gamma\delta$  Т-клетки могут обладать свойствами Th1-, Th2-, Th17- и Treg лимфоцитов и вырабатывать соответствующие цитокины [463]. Кроме того,  $\gamma\delta$  Т-клетки вырабатывают ряд специфических цитокинов, таких как факторы роста кератиноцитов и соединительной ткани, что определяет участие этого пула лимфоцитов в контроле эпителиальной интегративности, в фибриногенезе и заживлении ран.  $\gamma\delta$  Т-клетки могут сами выступать в качестве антиген-презентирующих клеток. Важной функцией этого пула Т-лимфоцитов является участие в регуляции функции В-лимфоцитов [463]. Установлено, что V $\gamma$ 9 $\delta$ 2 Т-клетки способны индуцировать продукцию IgG, IgA и IgM антител в отсутствие антигена, что свидетельствует о важной роли этих клеток в регуляции гуморального иммунного ответа. Есть данные о том, что  $\gamma\delta$  Т-клетки участвуют в развитии ряда аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит и др. [365]. Так как активированные  $\gamma\delta$  Т-клетки вырабатывают цитокины Th1 и Th2 типа, то они способны непосредственно активировать В-лимфоциты и выработку ими антител, в том числе естественных антител и аутоантител, участвуя, таким

образом, в патогенезе аутоиммунных нарушений [69, 365]. Учитывая эти данные, можно предположить, что выявленное нами повышение уровня  $\gamma\delta$  Т-клеток на системном и локальном уровнях, прямо пропорциональное степени распространенности заболевания, играет важную роль в активации реакций гуморального звена иммунитета и может вести к усилению выработки аутоантител.

Другим потенциальным источником аутоантител при эндометриозе могут быть В-1 лимфоциты, содержание которых, по нашим данным, повышено как в крови, так и в перитонеальной жидкости всех пациенток с эндометриозом. Известно, что В-лимфоциты принято подразделять на В-1 и В-2 популяции. В-2 клетки (CD5-негативные) участвуют в развитии тимусзависимого иммунного ответа, нуждаются в костимуляторном сигнале со стороны Т-хелперов и продуцируют высокоафинные антитела определенной специфичности. В отличие от них В-1 лимфоциты, которые имеют фенотип CD20+CD5+, способны к быстрому ответу на тимуснезависимые антигены и вырабатывают низкоафинные антитела широкой специфичности. В связи с этим В-1 лимфоциты наряду с  $\gamma\delta$  Т-клетками часто относят к эффекторным клеткам врожденного иммунитета [502]. Поскольку антитела, вырабатываемые В-1 лимфоцитами, часто способны к перекрестному реагированию с аутоантигенами, принято считать, что В-1 клетки участвуют в развитии аутоиммунных заболеваний [257]. Повышение уровня этих клеток при системной красной волчанке [500] у пациентов с антифосфолипидным синдромом [323], с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой [403] подтверждают это предположение. Итак, выявленное нами высокое содержание В1-лимфоцитов при эндометриозе свидетельствует в пользу гипотезы об аутоиммунной природе этого заболевания. По-видимому, именно этот пул клеток может отвечать за отмеченную многими авторами усиленную выработку аутоантител при эндометриозе.

Вопрос о взаимосвязи продукции аутоантител с механизмами развития эндометриоза и связанного с ним бесплодия дискутируется в литературе достаточно давно. Впервые предположение о том, что эндометриоз можно расценивать как аутоиммунное заболевание, было выдвинуто N. Gleicher et al. в 1987 г. [292],

когда было обнаружено повышение частоты встречаемости в сыворотке крови пациенток с эндометриозом антиядерных антител (28,8%) и волчаночного антикоагулянта (45,5%). В 64,5% случаев выявлялись IgG антитела, а в 45,2% – IgM антитела. Авторы сделали вывод об усиленной поликлональной активации В-лимфоцитов при эндометриозе, являющейся классической характеристикой аутоиммунных заболеваний [292]. Проведение дальнейших исследований в этом направлении выявило повышение содержания в сыворотке пациенток с эндометриозом уровня анти-эндометриальных антител [330, 417], антифосфолипидных антител, анти-zona pellucida антител [191], антиламинин-1 антител [78] и некоторых других аутоантител. Все эти данные полностью согласуются с полученными нами результатами о повышении системного и локального уровня клеток, способных индуцировать и непосредственно продуцировать аутоантитела, а именно –  $\gamma\delta$  Т-клеток и В-1 лимфоцитов при эндометриозе. Усиление продукции цитокинов, регулирующих активность гуморальных иммунных реакций, также укладывается в рамки гипотезы об аутоиммунной природе эндометриоза.

Однако существует другой взгляд на проблему выработки аутоантител при эндометриозе. Ряд авторов считает, что эндометриоз не относится к истинно аутоиммунным заболеваниям, а скорее характеризуется усиленной аутореактивностью, которая играет важную роль в развитии воспалительных реакций и является следствием хронической тканевой деструкции [105]. Присутствие в сыворотке пациенток с эндометриозом аутоантител может быть лишь следствием воспалительного процесса, которому отводят ведущую роль в патофизиологии эндометриоза. Как известно, основной функцией иммунной системы является распознавание «своего» и «чужого» с развитием состояния толерантности, т. е. «неотвечаемости» на антигены собственного организма. Выработка аутоантител является следствием нарушения этой толерантности. Поэтому аутоантитела являются важным и определяющим серологическим маркером аутоиммунных заболеваний, в основе которых лежит реакция на антигены собственного организма. В то же время присутствие аутоантител зафиксировано при опухолевом процессе, при массивном повреждении тканей и даже у полностью здоровых людей

[158]. Срыв толерантности и образование аутоантител также часто наблюдается при воспалительном процессе, сопровождающемся некрозом клеток собственного организма и накоплением во внеклеточном пространстве их фрагментов и отдельных молекул, способных индуцировать выработку антител. Можно предположить, что при эндометриозе у пациенток на локальном уровне увеличивается количество аутоантигенов за счет массивного поступления в перитонеальную полость в результате менструального рефлюкса фрагментов эндометрия и клеточного дэбриса, что приводит к активации клеток как гуморального, так и врожденного звеньев иммунитета. Известно, что антитела могут играть важную роль в активации фагоцитарных реакций, участвуя в опсонизации антигенов [105]. Вероятно, отмечаемые многочисленными авторами нарушения активности фагоцитов, в частности перитонеальных макрофагов, при эндометриозе отчасти может быть связано и с усиленной выработкой аутоантител.

Для уточнения роли клеток врожденного иммунитета в патогенезе эндометриоза мы провели сравнительную оценку синтеза, экспрессии и продукции ряда цитокинов, PRR и адгезионных молекул моноцитами и нейтрофилами крови и перитонеальными макрофагами женщин с эндометриозом различной степени тяжести. Полученные нами результаты свидетельствуют о выраженном дисбалансе функционального состояния фагоцитов крови и перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом. Так, с одной стороны, ряд выявленных изменений свидетельствует об усилении активации фагоцитарных клеток. Вне зависимости от степени тяжести эндометриоза мы выявили усиленную экспрессию моноцитами мРНК RAGE, повышенное содержание CD86+ нейтрофилов и высокий уровень внутриклеточной экспрессии провоспалительных цитокинов TNF $\alpha$  и IL-6 в пуле моноцитов и IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  в пуле перитонеальных макрофагов по сравнению с показателями здоровых женщин. В ряде случаев выраженность воспалительных изменений в большей степени проявлялась при распространенном эндометриозе. Экспрессия мРНК RAGE макрофагами, а также содержание растворимой формы RAGE в сыворотке крови и в перитонеальной жидкости в максимальной степени проявлялась при III–IV стадиях эндометриоза. Только при распространенном эн-

дометриозе в пуле перитонеальных макрофагов было существенно повышен уровень TLR2<sup>+</sup> и IL-6<sup>+</sup> клеток, а в самой перитонеальной жидкости повышено содержание растворимой формы рецептора TNF $\alpha$  – sTNFR2. В то же время только для пациенток с «малыми» формами эндометриоза было характерно высокое содержание TLR2<sup>+</sup> моноцитов и IL-1 $\beta$ <sup>+</sup> и TNF $\alpha$ <sup>+</sup> нейтрофилов.

Однако ряд полученных нами данных свидетельствует не об активации, а об угнетении некоторых функций фагоцитов при эндометриозе. Так, мы выявили нарушение функции фагоцитов как «клеток-мусорщиков». Вне зависимости от степени тяжести заболевания у пациенток с эндометриозом был снижен уровень CD36<sup>+</sup> и CD204<sup>+</sup> моноцитов и *перитонеальных* макрофагов и CD204<sup>+</sup> нейтрофилов по сравнению с показателями здоровых женщин. Кроме того, при эндометриозе отмечалось угнетение адгезионной активности клеток врожденного иммунитета, так как, по нашим данным, экспрессия CD11b молекул моноцитами снижена у всех пациенток с эндометриозом, а при распространенном эндометриозе дополнительно снижается уровень CD11b<sup>+</sup> нейтрофилов и перитонеальных макрофагов. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что клетки врожденного иммунитета при эндометриозе, несмотря на усиленную экспрессию ими PRR молекул и провоспалительных цитокинов, не способны к полноценному взаимодействию с другими клетками и фрагментами клеточного дебриса, что может приводить к неполноценному фагоцитозу.

Особенности функционирования клеток врожденного иммунитета, в частности перитонеальных макрофагов, при эндометриозе уже давно являются предметом пристального изучения. Принято считать, что в основе патофизиологических механизмов эндометриоза лежит хроническое локальное воспаление, непосредственно связанное и с болевым синдромом, и с развитием бесплодия [414]. Поскольку клеточным субстратом развития любого воспалительного процесса являются фагоцитарные клетки, то предположение о непосредственном вовлечении фагоцитов, а именно перитонеальных макрофагов, в патогенез эндометриоза было выдвинуто еще в конце 80-х гг. прошлого века. В ранних работах было продемонстрировано, что при эндометриозе в перитонеальной полости резко по-



вышается количество макрофагов [240]. Дальнейшие исследования показали, что перитонеальные макрофаги при эндометриозе характеризуются усиленной активацией и секретируют в больших количествах разнообразные биологически активные вещества [306, 370].

Как известно, макрофаги являются интегральным компонентом системы мононуклеарных фагоцитов. Эта клеточная популяция происходит из костномозговых клеток-предшественников, которые циркулируют сначала в крови как моноциты, а потом мигрируют в периферические ткани, становясь резидентными макрофагами [337]. Система мононуклеарных фагоцитов играет основную роль в элиминации патогенов и измененных клеток собственного организма, способствуя поддержанию гомеостаза [337]. В перитонеальной полости макрофаги являются доминирующей лейкоцитарной популяцией [138]. В ряде работ было продемонстрировано непосредственное вовлечение перитонеальных макрофагов в механизмы развития эндометриоидных гетеротопий. Так, на модели эндометриоза у мышей было установлено, что в отсутствие перитонеальных макрофагов эндометриальная ткань хотя и сохраняла способность к адгезии на брюшину, но ее ангиогенные свойства существенно ингибировались, что в конечном итоге вело к ингибированию роста очагов эндометриоза [325]. У женщин с эндометриозом была выявлена усиленная инфильтрация макрофагами эндометриоидных гетеротопий. При этом было показано, что эндометриальные макрофаги гиперактивированы [337] и имеют фенотип M1 макрофагов, продуцирующих в больших количествах провоспалительные цитокины [429].

Отличительной чертой перитонеальных макрофагов при эндометриозе также является усиленная выработка большого количества цитокинов и факторов роста, таких как IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$ , TGF $\beta$ 1, VEGF, RANTES, а также активных форм кислорода и метаболитов арахидоновой кислоты [12, 110, 149, 130, 355]. При этом до сих пор остается не установленной причина активации перитонеальных макрофагов: с одной стороны, локальное воспаление может являться следствием функционирования очагов эндометриоза в перитонеальной полости, с другой – развитие локальной воспалительной реакции может

являться непосредственной причиной заболевания, способствуя развитию и росту эктопического эндометрия [286].

Менее изучена роль других популяций фагоцитарных клеток – моноцитов и нейтрофилов, циркулирующих на системном уровне, в развитии эндометриоза и связанного с ним бесплодия. Существуют лишь единичные работы, посвященные этому вопросу. Показано, что на системном уровне при эндометриозе отмечаются признаки субклинического воспаления, о чем свидетельствует повышенное содержание CD14<sup>+</sup> моноцитов и сывороточного уровня ряда цитокинов, вырабатываемых моноцитами, таких как MCP-1, IL-6, IL-8 [293]. Кроме того, есть данные о том, что моноциты периферической крови пациенток с эндометриозом при совместном культивировании с клетками аутологичного эндометрия усиливают их пролиферацию, тогда как моноциты здоровых фертильных женщин подобного действия не оказывают [337]. Эти данные позволяют предположить, что фагоциты крови также могут участвовать в развитии эндометриоза. Но молекулярные механизмы, определяющие их вовлеченность в патологический процесс при данном заболевании, практически не изучены.

По нашим данным, отличительной характеристикой пациенток с эндометриозом являлась высокая продукция провоспалительного цитокина TNF $\alpha$  фагоцитами крови и перитонеальной жидкости. Независимо от стадии заболевания мы отмечали повышенную экспрессию этого цитокина в популяциях моноцитов и макрофагов. При «малых» формах эндометриоза уровень TNF $\alpha$ <sup>+</sup> клеток повышался также в пуле нейтрофилов. У женщин с распространенным эндометриозом в перитонеальной жидкости дополнительно увеличивалось содержание растворимой формы рецептора TNF $\alpha$  – sTNFR2. Наши результаты полностью согласуются с имеющимися литературными данными. Ранее было показано, что уровень этого провоспалительного цитокина повышается как в перитонеальной жидкости, так и в сыворотке крови пациенток с эндометриозом [108, 313]. Впоследствии была установлена усиленная продукция TNF $\alpha$  перитонеальными макрофагами, которая коррелировала со стадией заболевания [483]. В экспериментах *in vitro* было показано, что этот цитокин стимулирует многие клеточные события,

способствующие развитию и прогрессированию эндометриоза, такие как адгезия, индукция протеазной активности, стимуляция выработки провоспалительных медиаторов [484]. Кроме того, TNF $\alpha$  может участвовать в регуляции ангиогенеза в очагах эндометриоза за счет индукции секреции важнейшего ангиогенного фактора VEGF [239].

По-видимому, биологический эффект TNF $\alpha$  в отношении эндометриоидных очагов реализуется через усиление локальной экспрессии специфических рецепторов этого цитокина, о чем свидетельствует выявленное нами повышение содержания растворимой формы TNFR2 в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом, которое в максимальной степени проявлялось при эндометриозе III–IV стадий. Как известно, экспрессия рецептора TNF $\alpha$  2 типа отмечается преимущественно в популяциях иммунокомпетентных клеток, при этом TNFR2 эффективно активируется мембранной, а не растворимой формой TNF $\alpha$  [159]. Поэтому отмечаемое нами одновременное усиление внутриклеточной экспрессии TNF $\alpha$  в различных популяциях фагоцитов крови и перитонеальной жидкости и повышение концентрации его специфического рецептора на локальном уровне может свидетельствовать об усилении биологической активности данного цитокина при эндометриозе. По-видимому, особую роль эти изменения играют на локальном уровне, где идет формирование и рост эндометриоидных очагов. Таким образом, как данные литературы, так и наши собственные результаты свидетельствуют о непосредственном участии TNF $\alpha$  в процессах формирования и роста эндометриоидных очагов.

Нами также отмечалось значительное усиление внутриклеточной экспрессии моноцитами и макрофагами пациенток с эндометриозом еще одного провоспалительного цитокина – IL-6. Выше нами была описана важная роль данного цитокина в регуляции активности Th2 и Th17 клеток при эндометриозе. Однако IL-6 обладает плеiotропным действием и является одним из важнейших регуляторов активности реакций врожденного иммунитета. Так, IL-6 участвует в развитии воспалительных реакций, индуцируя продукцию белков острой фазы воспаления, таких как СРБ, сывороточный амилоид А, гаптоглобин,  $\alpha$ 1-антитрипсин, компонен-

тов комплемента и др. [252]. Продукция IL-6 повышается как при септических, так и при асептических воспалительных реакциях. Кроме того, IL-6 является ключевым регулятором перехода острого воспаления в хроническую стадию [252]. Исследования последних лет показали также важную роль IL-6 в регуляции роста опухолей. Так, было установлено, что IL-6 способствует выживанию и росту опухолевых клеток за счет модулирования функции дендритных клеток и макрофагов [263]. Таким образом, усиление продукции IL-6 фагоцитами как на системном, так и на локальном уровне, по-видимому, не только играет важную роль в развитии воспаления при эндометриозе, но и обеспечивает условия, благоприятные для формирования и роста эндометриоидных гетеротопий.

Усиленная выработка TNF $\alpha$  и IL-6 может быть связана с изменением активности ряда PRR рецепторов, таких как RAGE и TLR2, выявленным нами как на системном, так и на локальном уровне у пациенток с эндометриозом. Как известно, PRR являются эволюционно консервативными рецепторными структурами фагоцитов, которые при их взаимодействии со специфическими лигандами, относящимся либо к классу PAMP либо DAMP, проводят в фагоциты активирующий сигнал, запускающий каскад провоспалительных цитокинов, в том числе TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6 [420]. Именно PRR играют основную роль в регуляции ответа фагоцитов на PAMP или DAMP, обеспечивая эффективный иммунный надзор и своевременную элиминацию чужеродных антигенов из организма [315].

К числу наиболее полно охарактеризованных PRRs относятся TLRs или Toll-подобные рецепторы. Это семейство трансмембранных гликопротеинов I типа, включающее внеклеточный, трансмембранный и внутриклеточный сигнальный домены. TLRs экспрессируются либо на плазматической мембране фагоцитов, либо во внутриклеточном эндолизосомальном компартменте [404]. При активации TLR специфическими лигандами происходит инициация сигнального каскада с вовлечением в этот процесс TIR домена путем активации ряда цитоплазматических адаптерных молекул, таких как MyD88, TIRAP и TRAM [437]. К настоящему времени у человека идентифицировано 13 членов семейства TLRs. Наиболее полно охарактеризован TLR2 рецептор. Установлено, что TLR2 экс-

прессуруется практически всеми антиген-презентирующими клетками, включая макрофаги, моноциты, дендритные клетки, а также нейтрофилами и активированными В-лимфоцитами [479]. Лигандами TLR2 молекул являются липопротеины и пептидогликаны бактериальной клеточной стенки, липотейхоевая кислота, ди- и триглицериды, липополисахариды некоторых бактерий (например, *Porphyromonas gingivalis*), зимозан,  $\beta$ -глюкан некоторых грибов, клеточные стенки дрожжей. Кроме того, TLR2 реагируют с широким спектром эндогенных DAMP, включая HMGB1 (high mobility group box protein 1),  $\beta$ -дефензин-3, гиалуронан и насыщенные жирные кислоты, HSP70 и др. [297, 479]. Данные свойства TLR2 рецепторов определяют способность фагоцитов быстро реагировать на различные изменения гомеостаза, в том числе на эндогенные субстанции, высвобождаемые из поврежденных тканей, и на экзогенные токсины [297]. Выявленное нами увеличение экспрессии TLR2 молекул перитонеальными макрофагами пациенток с эндометриозом, которое коррелировало со стадией заболевания и в максимальной степени проявлялось при распространенных формах эндометриоза, по-видимому, может быть вызвано активацией макрофагов фрагментами эндометриального дебриса и непосредственно очагами эндометриоза. TLR2-зависимый путь активации макрофагов может быть одним из механизмов, вызывающих усиление продукции провоспалительных цитокинов при эндометриозе, таких как IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , с формированием локального воспаления. Имеющиеся в литературе данные подтверждают это предположение. В перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом было выявлено повышение уровня мРНК TLR2 и TLR9 [279], а в эндометриальной ткани пациенток с эндометриозом отмечалась повышенная экспрессия TLR3 и TLR4 молекул [480].

На системном уровне мы отмечали увеличение экспрессии TLR2 молекул только моноцитами пациенток с малыми формами эндометриоза. При эндометриозе III–IV стадий экспрессия TLR2 молекул фагоцитами крови не менялась. По-видимому, для механизмов развития эндометриоза большую значимость имеют локальные воспалительные реакции, обусловленные активированными TLR-2-позитивными перитонеальными макрофагами. Активация фагоцитов кро-

ви может быть связана с состоянием репродуктивной функции пациенток, а не с наличием эндометриоидных очагов в перитонеальной полости.

По нашим данным, при эндометриозе изменяется синтез и продукция фагоцитами еще одного рецептора, относящегося к классу PRR – RAGE. RAGE является мультилигандным рецептором суперсемейства иммуноглобулинов, вовлекающимся в развитие различных патологических состояний, таких как воспаление, диабет, атеросклероз, нефропатия, нейродегенеративные нарушения и канцерогенез [393]. Среди лигандов RAGE первыми были идентифицированы AGE – конечные продукты гликозилирования, которые формируются в результате неспецифических реакций протеинов, пептидов или липидов с сахарами и накапливаются у пожилых индивидуумов или больных диабетом. К лигандам RAGE относится также семейство S100/кальгранулин и HMGB1 (амфотерин), относящееся к классу DAMP, которые образуются в результате повреждения тканей и секретируются во внеклеточное пространство [303].

Ингейджмент RAGE в результате взаимодействия с различными DAMP активирует многочисленные внутриклеточные сигнальные пути, транскрипционные факторы, такие как NF-κB, AP-1, CREB, STAT3, что приводит к регуляции транскрипции генов цитокинов, провоспалительных энзимов, хемокинов, адгезионных молекул, MMP и в конечном итоге влияет на клеточную пролиферацию, выживание, дифференцировку, миграцию и фагоцитоз [393]. Показана важная роль RAGE в регуляции активности реакций врожденного иммунитета. RAGE функционально близок к TLRs, однако, в отличие от TLRs, он индуцирует развитие воспалительных реакций под действием эндогенных лигандов, высвобождающихся во внеклеточное пространство при апоптозе и некрозе клеток, а также при стрессе [497]. Принято считать, что сигналинг, обусловленный RAGE, не является причиной развития воспаления. Экспрессия RAGE моноцитами/макрофагами способствует поддержанию уже развившегося воспаления и приводит к его хронизации, усиливая макрофагальную инфильтрацию и продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов [303]. В то же время в определенных условиях RAGE может способствовать ослаблению или даже прекраще-

нию воспаления [393]. Известно две изоформы RAGE – мембранная и растворимая (sRAGE) [106]. sRAGE представляет собой только экстрацеллюлярный домен молекулы RAGE, он может конкурировать с мембранным RAGE, связываясь с его лигандами, действуя, таким образом, как рецептор-ловушка и оказывая цитопротективный противовоспалительный эффект [106].

По нашим данным, при эндометриозе происходит значительное повышение содержания RAGE в сыворотке и в перитонеальной жидкости, которое прямо коррелирует со степенью распространенности заболевания и с нарушением репродуктивной функции пациенток с эндометриозом. Учитывая свойства RAGE и его растворимой формы, эти изменения можно трактовать двояко. С одной стороны, в сыворотке крови мы регистрируем циркулирующую форму RAGE, которая, по данным литературы, обладает противовоспалительным действием [106], поэтому можно предположить, что повышение сывороточного уровня RAGE при эндометриозе снижает активность воспалительных реакций. Однако наши данные о характере синтеза RAGE моноцитами крови и перитонеальными макрофагами при эндометриозе не подтверждают это предположение. Уровень экспрессии мРНК RAGE моноцитами при эндометриозе был значительно повышен. Мы не выявили прямой взаимосвязи между экспрессией мРНК RAGE и стадией эндометриоза, но полученные результаты позволяют говорить о стабильно высоком уровне синтеза RAGE моноцитами как при «малых», так и при распространенных формах эндометриоза. Синтез RAGE макрофагами, напротив, был прямо пропорционален стадии заболевания и в максимальной степени усиливался при эндометриозе III–IV стадий. Складывается впечатление, что выявленное нами высокое сывороточное содержание RAGE при эндометриозе обусловлено усилением shedding aRAGE с клеточной мембраны моноцитов/макрофагов, интенсивно синтезирующих эту молекулу. Данные изменения отражают, скорее, высокий уровень напряженности системных воспалительных реакций, регулируемых фагоцитами, при эндометриозе, а не усиление противовоспалительных реакций за счет действия sRAGE. Это предположение подтверждается имеющимися литературными данными об усилении продукции RAGE при

эндометриозе. Так, было показано, что в ткани эндометриоидных очагов значительно усилена экспрессия мРНК и протеина RAGE [266]. Кроме того, было установлено, что содержание одного из лигандов RAGE – кальпротектина – значительно повышено в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом, и это повышение в максимальной степени проявлялось у женщин с распространенными формами эндометриоза [34]. Принимая во внимание эти литературные данные и наши результаты, можно сделать вывод о том, что высокий уровень синтеза и экспрессии RAGE при эндометриозе ведет к развитию системной воспалительной реакции, что создает условия, благоприятные для клеточного роста и пролиферации.

В то же время наряду с признаками выраженной активации фагоцитов крови и перитонеальной жидкости, мы выявили ряд нарушений, свидетельствующих об угнетении функции «клеток-мусорщиков» и адгезионных свойств фагоцитов при эндометриозе. Об этом свидетельствуют выявленное нами снижение экспрессии CD36, CD204 и CD11b молекул моноцитами крови и перитонеальными макрофагами. До настоящего времени функция «клеток-мусорщиков» у фагоцитов пациенток с эндометриозом была практически не изучена. В литературе имеются лишь единичные работы, посвященные этому вопросу [172].

Класс «рецепторов-мусорщиков» был первоначально идентифицирован на основании способности этих рецепторов связывать модифицированные липопротеины низкой плотности, что позволило сделать заключение об участии этих молекул в развитии атеросклероза [410]. Дальнейшие исследования показали, что «рецепторы-мусорщики» вовлекаются также в развитие воспалительных реакций, в регуляцию иммунного ответа при различных хронических заболеваниях, сахарном диабете и канцерогенезе [410]. По данным литературы, лигандами CD36 молекул, относящихся к классу В «рецепторов-мусорщиков», являются тромбоспондин-1, жирные кислоты, модифицированные липидные частицы, апоптотические клетки, бактериальные и грибковые патогены [405]. Молекулы CD204, относящиеся к А классу «рецепторов-мусорщиков», участвуют в распознавании фагоцитами липопротеинов низкой плотности, апоптотических клеток,



$\beta$ -амилоидного пептида, фосфолипидов [410]. Эти рецепторы вовлекаются также в развитие как адаптивного, так и врожденного иммунного ответа вследствие распознавания различных грамотрицательных и грамположительных патогенов [410]. Считается, что основной функцией «рецепторов-мусорщиков» является удаление клеточного дебриса и апоптирующих клеток. Данные литературы о том, что нейтрализация CD36 молекул специфическими антителами приводит к значительному угнетению фагоцитарной активности нормальных макрофагов, позволяют предположить важную роль «рецепторов-мусорщиков» в обеспечении эффективного фагоцитоза [172]. В пользу этого предположения свидетельствуют экспериментальные данные о том, что низкая экспрессия «рецепторов-мусорщиков» приводит к нарушению ответа перитонеальных макрофагов пациенток с эндометриозом на стимуляцию клетками эутопического эндометрия [45]. Вероятно, низкий уровень экспрессии «рецепторов-мусорщиков» может приводить к угнетению своевременного клиренса макрофагами эндометриальных клеток из перитонеальной полости, способствуя таким образом формированию и росту очагов эндометриоза [45].

По нашим данным, для моноцитов всех пациенток с эндометриозом вне зависимости от степени его тяжести, а также для перитонеальных макрофагов пациенток с распространенным эндометриозом была характерна сниженная мембранная экспрессия CD11b молекул. Как известно, CD11b молекулы относятся к классу  $\beta$ 2-интегринов, которые являются гетеродимерными трансмембранными адгезионными рецепторами, экспрессируются практически всеми типами клеток и оказывают широкое биологическое действие, регулируя процессы свертывания крови, клеточную адгезию и миграцию [411]. В настоящее время молекулы этого класса рассматривают как сигнальные протеины, которые участвуют во взаимодействии клеток с компонентами внеклеточного матрикса и другими типами клеток через мембранные лиганды [411]. CD11b молекулы специфически связывают iC3b и C4b компоненты комплемента, что определяет их участие в фагоцитозе опсонизированных объектов. Кроме того, CD11b молекулы реагируют с ICAM-1, фибриногеном и многими другими лигандами [314]. Интегриновые молекулы

способны участвовать в развитии как про-, так и противовоспалительных реакций. Так, есть данные о том, что активация CD11b молекул на поверхности моноцитов индуцирует секрецию хемокинов IL-8, MIP1 $\alpha$  и MIP1 $\beta$  [411]. В то же время показано, что сигналинг, активируемый CD11b молекулами, может приводить к деградации ключевых компонентов TLR-зависимого пути, таких как MyD88 и TRIF, способствуя подавлению TLR-специфического ответа макрофагов [277]. В настоящее время увеличивается число работ, в которых показана роль  $\beta$ 2-интегринов в развитии и прогрессии воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Причем эти рецепторы участвуют как в стимуляции, так и в угнетении провоспалительных процессов [411]. Выявлено, что полиморфизм гена *ITGAM*, кодирующего CD11b субъединицу, усиливает риск развития таких аутоиммунных заболеваний, как системная красная волчанка [470], ревматоидный артрит [425]. На мышинной модели артрита было показано, что блокирование активности CD11b непосредственно перед началом заболевания значительно снизило выраженность симптоматики [481]. Таким образом, CD11b молекулы как члены семейства  $\beta$ 2-интегринов играют важную роль в обеспечении межклеточного взаимодействия по типу клетка – клетка и клетка – внеклеточный матрикс, регулируя миграцию, адгезию и внутриклеточный сигналинг, который обеспечивает кооперацию между различными типами клеток иммунной системы в процессе развития воспалительной реакции. Угнетение экспрессии CD11b молекул на поверхности фагоцитов крови и перитонеальной жидкости при эндометриозе, по-видимому, ведет к нарушению реагирования фагоцитов на различные сигналы, поступающие из внеклеточного окружения, что может определять отсутствие адекватного ответа моноцитов/макрофагов на эндометриальный дебрис и обеспечивать условия, способствующие сохранению жизнеспособности эндометриальных клеток в перитонеальной полости. Кроме того, низкий уровень экспрессии CD11b молекул моноцитами и макрофагами может быть связан с активацией системных и локальных воспалительных реакций за счет усиления TLR-сигналинга и продукции провоспалительных цитокинов. Описанное нами ранее

повышение экспрессии TLR2 молекул и увеличение продукции IL-6 и TNF $\alpha$  моноцитами и перитонеальными макрофагами подтверждает это предположение.

В нашем исследовании мы попытались выявить взаимосвязь между нарушением реакций врожденного иммунитета у пациенток с эндометриозом I–II стадии и бесплодием и особенностями их инфицирования. Хорошо известно, что именно инфекционному фактору отводится одна из ведущих ролей в стимуляции клеток врожденного иммунитета, а по данным клинической характеристики, у всех обследованных нами пациенток с эндометриозом были диагностированы ИППП в анамнезе. Кроме того, у женщин основной группы на момент обследования достоверно чаще выявлялись маркеры острого бактериально-вирусного инфицирования. Нами был проведен дифференцированный анализ иммунологических показателей у женщин в зависимости от наличия или отсутствия у них маркеров острого вирусного, бактериального и хронического бактериального инфицирования. Мы не выявили значительных различий в экспрессии «рецепторов-мусорщиков» и CD11b молекул у пациенток основной группы в зависимости от наличия или отсутствия маркеров инфицирования. Единственным исключением являлась более высокая экспрессия CD204 молекул перитонеальными макрофагами у пациенток с эндометриозом, имеющих маркеры острой вирусной и бактериальной, а также хронической бактериальной инфекции по сравнению с содержанием CD204<sup>+</sup> макрофагов у женщин без признаков инфицирования. Поскольку CD204 молекулы вовлекаются в распознавание грамотрицательных и грамположительных патогенов [410], то выявленное нами повышение экспрессии CD204 в ответ на бактериально-вирусную стимуляцию представляется вполне логичным. Однако следует отметить, что при сравнении показателей экспрессии CD204 молекул с данными контрольной группы было установлено, что у пациенток основной группы как при наличии маркеров инфицирования, так и при их отсутствии уровень CD204<sup>+</sup> макрофагов был всегда ниже показателей контроля. Таким образом, выявленная нами сниженная экспрессия «рецепторов-мусорщиков» фагоцитами крови и перитонеальной жидкости при эндометриозе различной степени тяжести и бесплодии, по-видимому, не связана с инфекцион-

ным фактором, а определяется другими причинами, например особенностями полиморфизма генов этих рецепторов. Мы считаем, что нарушение функции «клеток-мусорщиков» и адгезионных свойств периферических и перитонеальных фагоцитов играет важную роль в механизмах развития эндометриоза, поскольку приводит к дефекту ответа на стимуляцию аутологичным эндометрием.

Однако ряд показателей врожденного иммунитета различался в подгруппах с инфекцией и без нее. Так, содержание TLR2+ нейтрофилов у пациенток с эндометриозом I–II стадий, имеющих маркеры острой вирусной инфекции, было достоверно выше аналогичного показателя в подгруппе без маркеров вирусного инфицирования. По нашим данным, только у пациенток этой группы достоверно более часто выявлялись IgG антитела к раннему антигену вируса Эпштейна – Барр (EA-IgG). Как известно, присутствие этих антител свидетельствует об активной фазе ВЭБ-инфекции, так как EA-IgG обнаруживаются в крови в сроки от нескольких недель до года после инфицирования, кроме того концентрация этих антител быстро нарастает при реактивации инфекции [295]. Негативная роль вирусов герпетической группы, в которую входит вирус Эпштейна – Барр, в нарушении различных этапов репродуктивных процессов в настоящее время считается полностью доказанной [76]. Поэтому инфицирование вирусом Эпштейна – Барр может быть одной из причин, которые, с одной стороны, активируют фагоциты крови, а с другой – ведут к нарушению фертильности у пациенток с эндометриозом I–II стадий.

Нами также была выявлена зависимость между экспрессией CD86 молекул моноцитами и наличием маркеров вирусного и бактериального инфицирования. Так, содержание CD86+ моноцитов у пациенток с эндометриозом I–II стадий, имеющих в крови маркеры острого вирусного инфицирования и хронической бактериальной инфекции, было достоверно повышено по сравнению с женщинами без этих маркеров. Как известно, костимуляторные молекулы CD86 взаимодействуют со своим лигандом CD28 на поверхности лимфоцитов, активируя таким образом реакции адаптивного иммунитета и индуцируя развитие преимущественно Th2 типа иммунного ответа [271]. Следовательно, вирусное и бактери-

альное инфицирование, по-видимому, не только вызывает усиленную активацию моноцитов у пациенток с эндометриозом I–II стадий, но и активирует гуморальный иммунный ответ и усиленную выработку антител. Несбалансированная активация гуморальных реакций в свою очередь может быть причиной выработки аутоантител, которые являются важной причиной развития бесплодия и выявляются у пациенток с эндометриозом I–II стадий [271].

Мы также выявили взаимосвязь между внутриклеточной экспрессией провоспалительных цитокинов фагоцитами крови и перитонеальной жидкости и инфекционным статусом пациенток основной клинической группы. Так, при острой вирусной и хронической бактериальной инфекции мы выявили более низкое содержание TNF $\alpha$  моноцитов, у пациенток с маркерами острой бактериальной инфекции было снижено содержание IL-1 $\beta$  нейтрофилов, а при хронической бактериальной инфекции повышено содержание IL-1 $\beta$  моноцитов. То есть острая стадия инфекционного процесса ассоциировалась с более низкой продукцией таких провоспалительных цитокинов, как TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , моноцитами и нейтрофилами, а хроническая бактериальная инфекция сопровождалась повышенной продукцией IL-1 $\beta$  моноцитами. По-видимому, при остром бактериально-вирусном инфицировании ответ фагоцитов на инфекционный агент еще не сформировался в полном объеме, и продукция провоспалительных цитокинов, являющаяся конечным этапом активации фагоцитов, не вышла на высокий уровень. А при хроническом бактериальном инфицировании мы, наоборот, наблюдали усиление выработки провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  моноцитами, что может определяться длительностью инфекционной нагрузки. Таким образом, инфекционный компонент может влиять на уровень активации фагоцитов крови и перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом. Однако следует отметить, что все вышеперечисленные изменения происходили в пределах значений, характерных для основной клинической группы. Складывается впечатление, что те нарушения функции фагоцитов, которые были отмечены нами у пациенток с «малыми» формами эндометриоза и бесплодием по сравнению с контрольной группой, не связаны с инфекционной стимуляцией, а вызваны другими причинами. К этим

факторам может относиться изначальная функциональная неполноценность фагоцитов, обусловленная, например, аллельным полиморфизмом генов, связанных с иммунным ответом. Наличие в перитонеальной полости очагов эндометриоза и фрагментов эндометриального дебриса, которые по своей природе могут рассматриваться как DAMP, также может иметь стимулирующее влияние на клетки иммунной системы, в том числе и на фагоциты. Кроме того, выявленные нарушения как гуморального, так и врожденного иммунитета могут быть связаны с нарушением репродуктивной функции пациенток с эндометриозом.

Для уточнения механизмов развития бесплодия у лиц основной группы мы провели ретроспективный анализ данных клинической характеристики и иммунологических показателей у женщин с «малыми» формами эндометриоза в зависимости от последующего наступления у них беременности после проведения лапароскопии. Эти женщины не получали дополнительного лечения в течение послеоперационного периода. Анализ данных клинической характеристики показал, что спонтанное наступление беременности после лапароскопии отмечалось преимущественно у более молодых пациенток с эндометриозом I–II стадий с меньшей длительностью периода бесплодия (1–3 года), которые характеризовались достаточно высокими показателями овариального резерва (ингибина В). Эффективность хирургического лечения бесплодия у пациенток с «малыми» формами эндометриоза в нашем исследовании составила 28,7%.

При оценке влияния хирургического лечения эндометриоза на состояние иммунной системы женщин основной клинической группы было установлено, что после лечения у них снижался уровень IL-4<sup>+</sup> лимфоцитов и повышалось содержание HLA-DR<sup>+</sup> лимфоцитов, IL-1 $\beta$ <sup>+</sup> моноцитов и CD86<sup>+</sup> нейтрофилов. Кроме того, нами была отмечена нормализация экспрессии мРНК IL-4 и IL-6 лимфоцитами и RAGE – моноцитами, содержания IL-5<sup>+</sup> лимфоцитов, HLA-DR<sup>+</sup> В-лимфоцитов,  $\gamma\delta$  Т-лимфоцитов, а также CD204<sup>+</sup>, IL-1 $\beta$ <sup>+</sup> и TNF $\alpha$ <sup>+</sup> нейтрофилов. Полученные данные свидетельствуют о позитивных изменениях иммунологических показателей после удаления очагов эндометриоза. Однако ряд показателей после хирургического лечения эндометриоза остался измененным по срав-

нению с контролем. К этим показателям относятся: содержание CD4+IL-4+, IL-6+, CD4+IL-6+ лимфоцитов, В-1 лимфоцитов, сывороточный уровень цитокинов Th2 типа IL-4 и IL-6, мембранная экспрессия функциональных молекул моноцитами и сывороточный уровень RAGE. Количество IL-1 $\beta$ + моноцитов после лечения оставалось ниже контрольных значений. Таким образом, мы можем говорить о связи показателей, характеризующих как активность гуморальных иммунных реакций, так и состояние врожденного иммунитета не только с наличием эндометриoidных очагов в перитонеальной полости, но и с нарушениями репродуктивной функции у пациенток с эндометриозом, поскольку эти изменения сохранялись и после удаления очагов эндометриоза.

Дифференцированный анализ данных иммунологического обследования в зависимости от последующего наступления беременности у пациенток после проведения лапароскопии выявил показатели, указывающие на успешный исход лечения бесплодия у женщин основной клинической группы, что позволило нам отнести эти показатели к иммунным факторам, определяющим состояние репродуктивной функции при эндометриозе. При анализе особенностей системного гуморального иммунного ответа было установлено, что спонтанное наступление беременности в течение первого года после оперативного лечения отмечалось у женщин с изначально нормальными значениями уровня экспрессии периферическими лимфоцитами мРНК IL-4, IL-5, а также содержания IL-5+ и CD4+IL-6+ лимфоцитов. Пациентки с наступившей беременностью отличались от женщин с неуспешным исходом лечения бесплодия изначально более низкими значениями экспрессии лимфоцитами мРНК IL-5, относительного содержания CD20+ В-лимфоцитов и CD20+CD5+ В-1 лимфоцитов. Итак, более высокий уровень активации гуморального иммунного ответа ассоциирован с отсутствием наступления беременности после стандартного хирургического лечения пациенток с «малыми» формами эндометриоза и, напротив, минимальные нарушения активности Th2-зависимых реакций характерны для женщин, у которых достаточно быстро после операции наступила беременность.

Особого внимания заслуживает выявленная нами взаимосвязь между восстановлением репродуктивной функции и содержанием в крови женщин CD20+CD5+ В-1 лимфоцитов. При проведении ROC-анализа этого показателя у 85 женщин с бесплодием при «малых» формах эндометриоза было установлено, что в тех случаях, когда относительное содержание CD20+CD5+ лимфоцитов у пациенток до проведения лапароскопии было равно или менее 2,3%, прогнозировалось спонтанное наступление беременности после лечения с точностью 77,8%, чувствительностью 85,7%, специфичностью 64,9%. Как мы указывали выше, В-1 лимфоциты способны к быстрому ответу на тимуснезависимые антигены с выработкой низкоаффинных антител, способных к реагированию с антигенами собственного организма [257]. Эти свойства определяют особую роль В-1 клеток в продукции аутоантител и развитии аутоиммунных реакций. Поэтому высокое их содержание у пациенток с эндометриозом может быть связано с активной выработкой аутоантител, которые оказывают негативное влияние на различные стадии репродуктивных процессов [133].

Вопрос о роли аутоантител и аутоиммунных реакций в развитии эндометриоза и связанного с ним бесплодия дискутируется в литературе достаточно давно и остается до сих пор до конца не решенным. Этой проблеме было посвящено большое популяционное исследование, проведенное в 2002 г. в США и охватившее 3680 женщин репродуктивного возраста с эндометриозом. По данным этого исследования, у пациенток с эндометриозом отмечалась более высокая, чем у здоровых женщин, частота встречаемости заболеваний аутоиммунной природы, таких как гипотиреоз (9,6 и 1,5%), ревматоидный артрит (1,8 и 1,2%), системная красная волчанка (0,8 и 0,04%), синдром Сьегрена (0,6 и 0,03%) и множественный склероз (0,5 и 0,07%) [245]. Эти исследователи также сообщали о том, что аллергические заболевания и астма были более характерны для пациенток с эндометриозом (61 и 12% соответственно), чем для женщин контрольной группы (18 и 5% соответственно) [245]. Впоследствии данные о связи между эндометриозом и системной красной волчанкой были подтверждены другой группой исследователей [242]. Однако не все проведенные исследования подтвер-



ждают связь между эндометриозом и аутоиммунными заболеваниями. Так, R. Matorras et al. (2007) при изучении достаточно малой выборки испанских женщин не выявили ассоциации между системной красной волчанкой, синдромом Сьегрена и эндометриозом [382]. Как видим, до сих пор нет единого мнения о связи аутоиммунных нарушений и эндометриоза.

По нашим данным, обе группы пациенток с эндометриозом не отличались от лиц контрольной группы по частоте встречаемости заболеваний щитовидной железы, тогда как аллергические реакции достоверно чаще диагностировались у всех пациенток с эндометриозом, чем у женщин контрольной группы. Высокая частота аллергических реакций у пациенток с эндометриозом ранее была отмечена и другими исследователями [125, 192]. Итак, выявленная нами усиленная активация гуморального звена иммунитета при эндометриозе согласуется с данными клинической характеристики и может быть причиной не только развития аллергических реакций, но и усиленной выработки аутоантител. Литературные данные о присутствии в сыворотке крови и перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом аутоантител различной специфичности появились еще в начале 1990 гг. прошлого века [105]. Хотя полученные результаты не позволяли говорить о генерализованном усилении аутореактивности при эндометриозе, было показано, что среди пациенток с эндометриозом 58% женщин характеризовались наличием хотя бы одного аутоантитела [98]. Среди этих аутоантител были обнаружены антитела против антигенов эндометрия, трансферрина, ламинина и др. [105]. Особый интерес представляет выработка антиламининовых антител при эндометриозе, так как ламинин выявляется в эмбриональных тканях, и антитела против него могут быть причиной невынашивания беременности у пациенток с эндометриозом [381]. Таким образом, выработка аутоантител может оказать негативное влияние на состояние репродуктивной функции пациенток с эндометриозом, хотя до сих пор это предположение остается все еще в статусе гипотезы. Для решения вопроса о взаимосвязи аутоиммунных нарушений с механизмами развития эндометриоза и связанного с ним бесплодия необходимо уточнить, о каком феномене идет речь – об аутоиммунных нарушениях или об ауто-

реактивности. Выше мы привели мнение, высказанное рядом авторов о том, что присутствие аутоантител в сыворотке крови у пациенток с эндометриозом может свидетельствовать как о патологическом иммунном ответе, определяющем развитие генерализованных аутоиммунных нарушений, так и о аутореактивном состоянии в ответ на хроническую локальную тканевую деструкцию очагов эндометриоза [105]. Однако в любом случае активация Th2-зависимых реакций, ведущая к развитию либо аутоиммунитета, либо аутореактивности, по-видимому, играет важную роль в формировании воспалительной реакции как на системном, так и на локальном уровне, что негативно влияет на состояние репродуктивной функции женщин с эндометриозом.

В пользу этого предположения о важной роли воспалительных нарушений в развитии бесплодия при «малых» формах эндометриоза свидетельствуют полученные нами данные о взаимосвязи показателей функционального состояния фагоцитов с успехом восстановления репродуктивной функции у пациенток основной группы. Так, успех хирургического лечения бесплодия отмечался у пациенток с более низким уровнем TLR2+ моноцитов, CD86+ нейтрофилов со значениями сывороточного содержания RAGE, соответствующими нормативным. Эти данные свидетельствуют о том, что отсутствие выраженной активации клеток врожденного иммунитета ассоциировано со спонтанным наступлением беременности после проведения лапароскопии. Данное предположение хорошо согласуется с нашими данными о высоком содержании CD86+ нейтрофилов в крови тех пациенток, у которых беременность не наступила. Как известно, нейтрофилы, не являясь антигенпрезентирующими клетками, могут в определенных условиях экспрессировать на своей мембране молекулы, участвующие в презентации антигена, в том числе и CD86 молекулы. Причем при развитии воспалительного процесса экспрессия этих молекул нейтрофилами резко повышается [436]. Как видим, высокий уровень CD86+ нейтрофилов, характерный для пациенток с неуспешным восстановлением репродуктивной функции, свидетельствует об усилении системных воспалительных реакций у женщин с бесплодием, не поддающимся лечению только с использованием хирургического метода. Проведенный

анализ данных показал, что при относительном содержании CD86+ нейтрофилов 31% и менее можно прогнозировать успех хирургического лечения бесплодия у женщин с эндометриозом I–II стадий. Точность прогноза составляет 87,5%, чувствительность – 81,8%, специфичность – 87,5%. На основании этих данных нами был разработан «Способ прогнозирования наступления беременности у женщин с эндометриозом I–II стадии после хирургического лечения» (патент № 2613313 от 15.03.2017).

Единственным исключением из общей направленности изменений показателей врожденного иммунитета, связанных с репродуктивной функцией пациенток, явился показатель внутриклеточной экспрессии провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  фагоцитами крови. По нашим данным, у пациенток с неуспешным исходом хирургического лечения бесплодия отмечались низкие показатели IL-1 $\beta$ + моноцитов и нейтрофилов, тогда как наступление беременности отмечалось, напротив, при высоких значениях уровня IL-1 $\beta$ + моноцитов и нейтрофилов. Как было отмечено выше, низкие значения внутриклеточной экспрессии IL-1 $\beta$  моноцитами были характерны в целом для всех пациенток с эндометриозом и бесплодием. Хорошо известно, что IL-1 $\beta$  участвует в развитии воспаления и вырабатывается в ответ на стимуляцию фагоцитов через PRR структуры [420]. В то же время в литературе имеются данные о том, что IL-1 $\beta$  играет важную роль в обеспечении эффективности различных этапов репродуктивного процесса. Так, IL-1 $\beta$  участвует в процессе овуляции, регулирует созревание ооцитов и стероидогенез [456]. IL-1 $\beta$  обеспечивает рецептивность эндометрия, что имеет большое значение на ранних этапах имплантации [278]. Было показано, что наличие в сыворотке пациенток IL-1 $\beta$  позитивно влияло на частоту имплантации при проведении ЭКО и значительно увеличивало шанс наступления беременности [152]. Таким образом, недостаточная продукция IL-1 $\beta$  на системном уровне может оказать негативное влияние на состояние репродуктивной функции женщин с эндометриозом. Мы проанализировали наши результаты и выявили, что низкие значения этого показателя (менее 50%) могут служить прогностическим критерием отсутствия успеха хирургического лечения бесплодия у пациенток с «малыми»

формами эндометриоза (точность прогноза – 82,8%, чувствительность – 80,0%, специфичность – 82,5%). На основании этих данных нами был разработан патент «Способ прогнозирования эффективности хирургического лечения бесплодия у женщин с I–II стадией наружного генитального эндометриоза» (патент № 2557923 от 30.06.2015).

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что иммунные нарушения играют важную роль в развитии как эндометриоза, так и связанного с ним бесплодия. Поэтому можно предположить, что направленная иммунная коррекция окажет благоприятное влияние на состояние репродуктивной функции пациенток и позволит повысить эффективность лечения бесплодия у женщин с «малыми» формами эндометриоза, так как именно этот контингент нуждается в особом подходе к ведению послеоперационного периода, поскольку применение гормональной терапии этим женщинам не показано. Опираясь на полученные нами данные, мы выбрали два препарата для иммунной коррекции: Пентоксифиллин и ГМДП (глюкозаминилмурамилдипептид). Основываясь на имеющихся данных, мы предположили, что Пентоксифиллин может оказать положительное влияние на состояние гуморального звена иммунитета, а ГМДП скорректирует функцию фагоцитов.

Как известно, Пентоксифиллин, ингибитор фосфодиэстеразы, является средством для улучшения реологических свойств крови с выраженным противовоспалительным действием. Пентоксифиллин (трентал) включен в стандарт оказания высокотехнологичной медицинской помощи женщинам с распространенным эндометриозом как препарат, улучшающий микроциркуляцию и реологические свойства крови в раннем послеоперационном периоде после проведения органосохраняющих операций (утвержден приказом МЗ и СР РФ № 257 от 07.04.2006).

Полученные к настоящему времени экспериментальные данные свидетельствуют о непосредственном влиянии Пентоксифиллина на рост очагов эндометриоза. Так, исследованиями, проведенными в 1994 г., было показано, что Пентоксифиллин значительно уменьшал размер эндометриоидных имплантов у крыс с экспериментальным эндометриозом и снижал выработку ENDO-2, специфического

протеина, вырабатываемого клетками очага эндометриоза [349]. В работе других авторов было показано, что редукция очагов эндометриоза у крыс под действием Пентоксифиллина сопровождалась угнетением ангиогенеза за счет уменьшения выработки фактора роста VEGF-C и снижения экспрессии его рецептора flk [176]. По данным M. Perello et al. (2017), применение Пентоксифиллина *per os* у мышей с индуцированным эндометриозом приводило к уменьшению количества имплантированных очагов эндометриоза, снижению их объема, а также к значительному угнетению процессов васкуляризации эндометриоидной ткани и уменьшению уровня цитокинов в перитонеальной полости [353]. Таким образом, на экспериментальных моделях были получены обнадеживающие результаты, которые позволяли предположить, что при воздействии *in vivo* Пентоксифиллин будет эффективен при лечении эндометриоза. Однако проведенные впоследствии клинические испытания показали не столь однозначное воздействие Пентоксифиллина при лечении эндометриоза и связанного с ним бесплодия.

Первые данные о возможности применения Пентоксифиллина для восстановления репродуктивной функции у женщин с эндометриозом появились в 1997 г. В исследование J. Balasch et al. Были включены 60 женщин, которым была проведена лечебно-диагностическая лапароскопия. После нее 30 пациенток получали терапию Пентоксифиллином в дозе 800 мг/сут в течение 12 месяцев, а другие 30 принимали плацебо. В первой группе беременность наступила у 31% женщин, а в группе плацебо – у 18,5%. Хотя достоверных различий в группах получено не было, авторы высказали мнение о том, что необходимо продолжить исследования в этом направлении с включением большего количества пациенток [369]. Другая группа исследователей также не выявила положительного эффекта терапии Пентоксифиллином на репродуктивную функцию женщин с бесплодием при эндометриозе [367]. Было проведено сравнение частоты наступления беременности после лапароскопии у 43 женщин, получавших Пентоксифиллин, и у 45 пациенток, получавших плацебо. Наступление беременности произошло в 39,5 и 35,6% случаев соответственно. Частота рецидивов в двух группах составила 14,0 и 15,6% соответственно [367]. Авторы сделали заключение о том, что имму-

номодуляция Пентоксифиллином не оказывает влияния ни на фертильность пациенток с эндометриозом, ни на выраженность симптомов при любых стадиях эндометриоза. Позже, в исследовании M. Creus et al. (2008) было показано положительное действие Пентоксифиллина при лечении бесплодия у женщин с эндометриозом. В исследование вошли 98 пациенток с эндометриозом I–II стадий. Основная группа (51 пациентка) получала терапию препаратом Пентоксифиллин 400 мг 2 раза в сутки, 53 женщины составили группу плацебо. Частота наступления беременности в течение 6 месяцев после начала терапии Пентоксифиллином в этом исследовании составила 28%, а в группе плацебо – 14%. Полученные различия были статистически значимыми. Основываясь на полученных результатах, авторы сделали вывод о положительном влиянии терапии Пентоксифиллином на восстановление репродуктивной функции женщин [148]. В другом исследовании оценивалось влияние Пентоксифиллина на выраженность болевого синдрома у пациенток с эндометриозом и было показано, что применение Пентоксифиллина после лапароскопии приводило к существенному снижению болевого синдрома через 2 и 3 месяца после начала лечения, чего не наблюдалось у пациенток, получивших только оперативное лечение [300]. Изучению действия Пентоксифиллина при эндометриозе были посвящены два исследования Cochran (2009 и 2012), в ходе которых не было выявлено статистически достоверного положительного влияния Пентоксифиллина как на частоту наступления беременности, так и на выраженность болевого синдрома у пациенток с эндометриозом [366, 368]. Хотя в исследовании Cochran 2013 г., посвященном изучению влияния антиоксидантов на эффективность лечения бесплодия, сообщалось о том, что результаты трех клинических испытаний свидетельствуют об увеличении частоты наступления беременности после применения Пентоксифиллина у инфертильных пациенток [88]. Однако в работах последних лет Пентоксифиллин упоминается среди медикаментозных препаратов с низкой эффективностью в отношении лечения эндометриоза [236]. Следует отметить, что ранее не изучалось влияние Пентоксифиллина отдельно при «малых» формах эндометриоза, а оценка эффективности лечения во всех случаях проводилась у пациенток с эндометриозом раз-

личной степени тяжести. Следовательно, до сих пор остается неясным вопрос о целесообразности применения Пентоксифиллина при лечении пациенток с эндометриозом I–II стадий и бесплодием. Отсутствуют критерии его назначения, которые позволили бы повысить эффективность лечения.

В нашем исследовании мы провели изучение иммуномодулирующего влияния Пентоксифиллина как *in vitro*, так и *in vivo*. Для уточнения механизмов влияния Пентоксифиллина на синтез и продукцию цитокинов, регулирующих активность иммунных реакций Th2 типа, мы инкубировали периферические и перитонеальные лимфоциты здоровых фертильных женщин или женщин основной группы с Пентоксифиллином в течение 24 часов. После инкубации определяли уровень экспрессии мРНК и внутриклеточной продукции лимфоцитами IL-4, IL-5 и IL-6. Нами было установлено, что *in vitro* Пентоксифилин снижает активность лимфоцитов Th2 типа как у здоровых женщин, так и у женщин с эндометриозом. Причем в группе здоровых женщин действие Пентоксифиллина было более выражено и проявлялось угнетением под его влиянием как синтеза, так и экспрессии периферическими лимфоцитами IL-4, а также снижением внутриклеточной продукции IL-6. У пациенток с эндометриозом мы не выявили влияния Пентоксифиллина на экспрессию мРНК цитокинов Th2- типа лимфоцитами. Но при этом Пентоксифиллин снижал внутриклеточную экспрессию всех изученных цитокинов – IL-4, IL-5 и IL-6. Воздействие Пентоксифиллина на лимфоциты перитонеальной жидкости было менее выраженным и затрагивало только IL-6+ лимфоциты и CD4+IL-4+ Т-хелперы. Как видим, полученные результаты позволяют говорить об иммуномодулирующем действии Пентоксифиллина, которое может нормализовать измененный цитокиновый профиль периферических лимфоцитов пациенток с эндометриозом и снизить активность гуморальных иммунных реакций.

Для оценки действия Пентоксифиллина *in vivo* мы включили его в курс послеоперационной терапии пациенток с бесплодием и «малыми» формами эндометриоза. Анализ результатов иммунологического обследования женщин после терапии Пентоксифиллином показал, что через один месяц после лечения у па-

циенток отмечалось достоверное снижение уровня экспрессии мРНК IL-4, IL-6 и угнетение внутриклеточной экспрессии IL-4, IL-5 и IL-6 лимфоцитами при уменьшении количества CD4+IL-6+ Т-хелперов и  $\gamma\delta$ T-лимфоцитов. Применение в послеоперационном периоде Пентоксифиллина не повлияло на уровень CD4+IL-4+, CD4+IL-5+, CD20+CD5+ лимфоцитов, который остался повышенным, и на содержание HLA-DR+ лимфоцитов, которое осталось сниженным через один месяц после лечения. Таким образом, терапия препаратом Пентоксифиллин приводила к нормализации выработки цитокинов Th2-типа, активирующих гуморальные иммунные реакции, что, по-видимому, должно существенно снизить выраженность аутоиммунных нарушений и привести к уменьшению активности системных воспалительных реакций. При оценке клинической эффективности препарата нами было установлено, что частота наступления беременности у пациенток, принимавших Пентоксифиллин, была невысокой и составила лишь 33,3%. Причем наступление беременности чаще отмечали у пациенток моложе 30 лет. Полученные нами данные в целом соответствуют результатам, полученным ранее другими авторами, и не позволяют говорить о выраженном позитивном влиянии Пентоксифиллина на репродуктивную функцию пациенток с «малыми» формами эндометриоза.

Для выявления иммунных механизмов, определяющих влияние Пентоксифиллина на репродуктивную функцию женщин с «малыми» формами эндометриоза, мы провели дифференцированный анализ данных иммунологического обследования в зависимости от успеха лечения бесплодия. Нами было установлено, что у тех пациенток, у которых впоследствии наступила беременность, отмечалось снижение экспрессии мРНК IL-5, уровня IL-5+, CD4+IL-5+ лимфоцитов и повышение количества HLA-DR+ лимфоцитов после лечения. Кроме того, эти женщины характеризовались изначально низким содержанием активированных CD20+HLA-DR+ В-лимфоцитов. У пациенток с неуспешным исходом лечения бесплодия были выявлены высокие значения количества CD4+IL-4+ лимфоцитов и повышенное сывороточное содержание IL-6 как до, так и после лечения с применением Пентоксифиллина при низком уровне HLA-DR+ лимфоцитов после ле-



чения. Вне зависимости от исхода лечения бесплодия применение Пентоксифиллина в послеоперационном периоде приводило к нормализации показателей IL-4+, IL-6+, CD4+IL-6+ лимфоцитов и снижению количества В-1 и  $\gamma\delta$ T-лимфоцитов.

Таким образом, полученные нами данные позволяют говорить о том, что у всех пациенток с «малыми» формами эндометриоза и бесплодием Пентоксифиллин снижает активность цитокинов, регулирующих Th2-зависимые иммунные реакции, что свидетельствует о его положительном влиянии на гуморальный иммунный ответ. Однако выраженность действия Пентоксифиллина неодинакова, с чем, по-видимому, и связаны различия в его влиянии на состояние репродуктивной функции пациенток с эндометриозом. Так, в тех случаях, когда Пентоксифиллин оказывает максимальный нормализующий эффект в отношении В-зависимых иммунных реакций, что проявляется в угнетении синтеза и продукции IL-5 и в уменьшении активации периферических В-лимфоцитов, отмечается восстановление репродуктивной функции у пациенток с эндометриозом. Если же этих изменений после лечения не происходит, а, напротив, отмечается высокий уровень продукции IL-4 и IL-6 после лечения, то, вероятно, у пациенток при этом сохраняется напряженность гуморальных иммунных реакций, которая может проявляться в том числе и продукцией аутоантител, что препятствует восстановлению у них фертильности и наступлению беременности после лечения. Для достижения высокой эффективности лечения бесплодия и применения Пентоксифиллина необходим индивидуальный подход к назначению этого препарата с учетом начального уровня активированных В-лимфоцитов и с определением степени выраженности ответа пациентки на терапию препаратом. Только в случаях достижения максимального иммуномодулирующего влияния Пентоксифиллина, проявляющегося снижением синтеза и продукции IL-5 лимфоцитами и Т-хелперами, можно ожидать наступления беременности после лечения.

Для коррекции выявленных нами нарушений активности врожденного звена иммунитета мы выбрали препарат с доказанным активирующим воздействием на фагоциты, а именно ГМДП. Известно, что ГМДП относится к классу мурамилдипептидов и является минимальным распознаваемым структурным компо-

нентом пептидогликана бактериальной стенки [340]. Показано, что ГМДП стимулирует фагоциты через NOD2 рецепторы [435]. Кроме того, в опытах с использованием экспериментальной модели на мышах было показано, что ГМДП усиливает синтез про-IL-1 $\beta$  у мышей, дефицитных по IL-1 $\beta$ / $\alpha$  и TNF $\alpha$ , повышает у них ЛПС-индуцированную продукцию TNF $\alpha$  [340]. До настоящего времени для лечения бесплодия у женщин с эндометриозом этот препарат не использовался.

В нашем исследовании мы оценили влияние *in vitro* ГМДП в концентрациях 1, 5 и 10 мкг/мл на функцию клеток фагоцитарного ряда у пациенток с эндометриозом. Нами было выявлено дозозависимое действие ГМДП в отношении моноцитов/макрофагов. Установлено, что в концентрации 1 мкг/мл ГМДП максимально стимулировал мембранную экспрессию CD11b и CD120a молекул моноцитами и CD11b – макрофагами. Концентрация ГМДП 5 мкг/мл, по нашим данным, обладала максимально выраженным стимулирующим эффектом в отношении внутриклеточной экспрессии IL-1 $\beta$  моноцитами и мембранной экспрессии TLR2, CD36, CD204 и CD11b молекул перитонеальными макрофагами. ГМДП в концентрации 10 мкг/мл оказывал максимальное действие в отношении TNF $\alpha$ + моноцитов и макрофагов и IL-1 $\beta$ + макрофагов, увеличивая их количество. Таким образом, полученные нами данные *in vitro* свидетельствуют о стимулирующем влиянии препарата ГМДП на сниженные при эндометриозе показатели, такие как мембранная экспрессия CD36, CD204, CD11b молекул и внутриклеточная экспрессия цитокина IL-1 $\beta$ .

Для оценки *in vivo* влияния препарата ГМДП на состояние репродуктивной функции и клеток врожденного иммунитета мы пролечили 39 пациенток с «малыми» формами генитального эндометриоза препаратом ГМДП, который назначался в раннем послеоперационном периоде вместе с курсом обезболивающей и антибактериальной терапии. Пациентки получали иммуномодулятор *per os* по 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней. Обследование женщин через один месяц после лечения показало, что ГМДП повышал экспрессию «рецепторов-мусорщиков» CD36 и CD204 моноцитами, приводя к ее нормализации, усиливал экспрессию TLR2 молекул моноцитами и нейтрофилами и CD204 и CD120a мо-

лекул – нейтрофилами. Следует особо отметить существенное повышение внутриклеточной экспрессии изначально сниженной внутриклеточной экспрессии IL-1 $\beta$  моноцитами после лечения с использованием ГМДП до уровня контрольных значений. Таким образом, ГМДП как при воздействии *in vitro*, так и при применении *in vivo* стимулировал нарушенную у фагоцитов женщин с эндометриозом функцию «клеток-мусорщиков», а также нормализовал продукцию IL-1 $\beta$  моноцитами. Полученные нами данные позволяют говорить о позитивном влиянии ГМДП на состояние реакций врожденного иммунитета, связанных как с механизмами развития эндометриоза, так и с нарушениями репродуктивной функции пациенток с эндометриозом.

Мы оценили эффективность применения ГМДП для лечения бесплодия у женщин с эндометриозом. По нашим данным, после терапии с использованием ГМДП в течение года после лечения беременность наступила у 16 из 39 женщин, т. е. эффективность лечения бесплодия составила 41%. Для уточнения причин положительного влияния терапии с применением препарата ГМДП на состояние репродуктивной функции женщин с «малыми» формами наружного генитального эндометриоза мы провели дифференцированный анализ клинических и иммунологических показателей в зависимости от последующего наступления беременности. Было установлено, что беременность чаще наступала у женщин с вторичным бесплодием, которые имели более высокий показатель среднего количества своевременных родов в анамнезе. Это отличало данную подгруппу пациенток от женщин, у которых беременность наступила после проведения традиционного лечения или после применения Пентоксифиллина. Вероятно, полученные данные обусловлены тем, что действие иммуномодулятора ГМДП направлено на коррекцию функции клеток врожденного иммунитета, которая была нарушена, скорее всего, в результате длительной антигенной нагрузки либо PAMP-, либо DAMP-сигналами.

В результате анализа иммунологических показателей было установлено, что у женщин с наступившей после лечения с применением ГМДП беременностью изначально отмечались более низкие значения TLR2+ моноцитов, CD36+

нейтрофилов и более высокое содержание  $\text{IL-1}\beta^+$  моноцитов, чем у пациенток с отсутствием беременности. Для подгруппы женщин с наступившей после лечения беременностью было также характерно повышение после лечения уровня экспрессии мРНК NOD-2, нормализация изначально сниженного содержания  $\text{CD36}^+$  моноцитов и повышение количества  $\text{CD120a}^+$  нейтрофилов. При неуспешном исходе лечения бесплодия у пациенток отмечалось повышение показателей  $\text{TLR2}^+$  и  $\text{CD36}^+$  нейтрофилов. Некоторые изученные нами параметры врожденного иммунитета не были связаны с эффективностью применения ГМДП. Так, синтез RAGE моноцитами был стабильно высоким во всех случаях, а уровень  $\text{TLR2}^+$  и  $\text{IL-1}\beta^+$  моноцитов повышался после лечения вне зависимости от его успеха.

В эксперименте *in vitro* нами было установлено, что ГМДП стимулирует экспрессию TLR2 молекул на поверхности моноцитов. По-видимому, лечение бесплодия у пациенток с эндометриозом с применением ГМДП имеет успех только в тех случаях, когда изначально экспрессия TLR2 молекул невысока и стимуляция препаратом приводит к усилению экспрессии TLR2, что индуцирует одновременно и запуск внутриклеточной продукции  $\text{IL-1}\beta$ . Вероятно, в этих случаях нормализация продукции  $\text{IL-1}\beta$  происходит в результате проведения индуцирующего сигнала через активированные мембранные PRR.

Нами также было установлено повышение экспрессии моноцитами мРНК NOD2 через 1 месяц после приема ГМДП у женщин с успешным восстановлением репродуктивной функции. Известно, что молекулы NOD2 (домен олигомеризации нуклеотидов 2) входят в семейство NLRs (NOD-подобных рецепторов), которые, так же как и TLR, относятся к PRR молекулам [420]. В отличие от TLR2, NLRs локализованы в цитоплазме и распознают PAMP во внутриклеточных компартментах фагоцитов, опосредуя активацию ядерного фактора NF- $\kappa$ B и выработку провоспалительных цитокинов. Активация NOD происходит под действием бактериальных компонентов, в частности мурамил-дипептидов, представляющих собой маркер пептидогликана грампозитивных и грамотрицательных бактерий, в число которых входит и ГМДП [348]. Имеются данные о том, что NOD2

кооперируется с TLRs при индукции продукции провоспалительных цитокинов [420]. Поэтому выявленное нами одновременное повышение экспрессии TLR2 молекул и усиление экспрессии мРНК NOD2 моноцитами, сопровождающееся повышением внутриклеточной продукции IL-1 $\beta$ , у пациенток через один месяц после приема ГМДП, по-видимому, является физиологичным ответом на стимуляцию данным иммуномодулирующим препаратом и отражает нормализацию ранее нарушенного ответа моноцитов.

В тех случаях, когда изначальный уровень экспрессии TLR2 рецепторов высок, отмечаемое нами усиление выработки IL-1 $\beta$ , вероятно, не обуславливается дополнительной стимуляцией PRR молекул, а определяется другими механизмами, например, непосредственной активацией фактора NF- $\kappa$ B. Однако восстановления проведения сигнала через PRR рецепторы при этом не происходит. Напротив, дополнительная стимуляция может привести к нежелательному усилению активности воспалительных реакций. Поэтому использование препарата ГМДП у пациенток с высокими значениями TLR2+ моноцитов, по нашим данным, нецелесообразно.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о необходимости индивидуального подхода к назначению иммуномодулирующей терапии женщинам с бесплодием при «малых» формах наружного генитального эндометриоза. При разработке тактики ведения пациенток необходимо учитывать шанс спонтанного наступления беременности после хирургического лечения, а также оценивать направленность иммунных нарушений в каждом индивидуальном случае. Необходимо проведение иммунологического обследования до операции с целью выбора традиционной тактики ведения послеоперационного периода либо решения вопроса о применении иммуномодулирующей терапии. Дополнительное обследование через один месяц позволит оценить эффективность проведенной терапии и при необходимости скорректировать лечение. Алгоритм действий врача в таком случае приведен нами в главе 9 на рисунке 25.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя полученные нами данные, можно сделать заключение о том, что большинство показателей клинической характеристики изменялось однонаправленно как при «малых», так и при распространенных формах эндометриоза, что позволило отнести их к общим факторам риска развития заболевания. Так, эндометриозом чаще страдают женщины раннего репродуктивного возраста, имеющие нарушения в становлении менструальной функции и характеризующиеся низкой частотой беременностей в анамнезе, преобладанием первичного бесплодия над вторичным, высокой частотой аллергических реакций, оперативных вмешательств на брюшине, органах брюшной полости и яичниках, ИППП в анамнезе, гиперпластических процессов эндометрия и хронического эндометрита. Отличительными клиническими признаками женщин с эндометриозом I–II стадий были: более высокая распространенность вторичного бесплодия, ранее перенесенных хронических воспалительных процессов органов малого таза, фоновых заболеваний шейки матки, гиперпролактинемии, наличие маркеров острого вирусного и бактериального инфицирования на момент обследования. У женщин с III–IV стадиями эндометриоза и бесплодием чаще встречалось первичное бесплодие, болевой синдром в виде альгодисменореи и диспареунии, аномальные маточные кровотечения, оперированные кисты яичников в анамнезе.

К факторам риска, которые могут способствовать развитию эндометриоза как I–II, так и III–IV стадий можно отнести: несвоевременное становление менструаций, аллергические реакции, оперативные вмешательства, воспалительные заболевания органов малого таза, перенесенные ранее операции по удалению эндометриоидных гетеротопий. Дополнительным фактором риска развития эндометриоза I–II стадий и бесплодия является высокая инфицированность бактериально-вирусной инфекцией, а формированию эндометриоза III–IV стадий и бесплодия также способствуют перенесенные ранее операции по удалению эндометриоидных кист и высокая инфицированность вирусной инфекцией в анамнезе.

Изучение иммунных механизмов развития эндометриоза и связанного с ним бесплодия позволило выявить три типа изменений показателей гуморального и врожденного иммунитета: 1-й тип – изменения, не зависящие от степени тяжести эндометриоза, 2-й тип – изменения, пропорциональные степени тяжести заболевания, и 3-й тип – изменения, отмечаемые лишь у пациенток с «малыми» формами эндометриоза и бесплодием.

У всех пациенток с эндометриозом вне зависимости от степени тяжести заболевания отмечалось повышение содержания периферических и перитонеальных В-1 лимфоцитов и  $\gamma\delta$  Т-лимфоцитов, усиление внутриклеточной экспрессии IL-4 и IL-6 периферическими лимфоцитами и Т-хелперами, усиление экспрессии мРНК RAGE моноцитами, снижение количества CD36+, CD204+, CD11b+ и IL-1 $\beta$ + моноцитов, CD36+ и CD204+ макрофагов, CD204+ нейтрофилов при увеличении относительного содержания IL-6+ и TNF $\alpha$ + моноцитов, CD86+ нейтрофилов и IL-1 $\beta$ +, IL-6+ и TNF $\alpha$ + перитонеальных макрофагов. К изменениям, выраженность которых была пропорциональна распространенности эндометриоза и в максимальной степени проявлялась у пациенток с III–IV стадиями эндометриоза, относились: повышение экспрессии мРНК IL-4 и IL-6 периферическими лимфоцитами, увеличение количества CD4+IL-4+, IL-6+ и CD4+IL-6+ перитонеальных лимфоцитов, повышение концентрации IL-4 и sRAGE в сыворотке крови и уровня SCD30, sTNFR2 и sRAGE в перитонеальной жидкости, усиление экспрессии мРНК RAGE перитонеальными макрофагами, повышение количества TLR2+ и снижение – CD11b+ макрофагов в перитонеальной жидкости. Только у пациенток с эндометриозом I–II стадий отмечалось повышение количества IL-5+ и CD4+IL-5+ периферических лимфоцитов и TLR2+ моноцитов.

Эффективность хирургического лечения бесплодия у пациенток с «малыми» формами эндометриоза составляла в нашем исследовании 28,7%. Спонтанное наступление беременности после лапароскопии отмечалось у более молодых пациенток с меньшей длительностью периода бесплодия (1–3 года) и при минимальных изменениях показателей врожденного и гуморального иммунного ответа. Прогнозировать успех хирургического лечения бесплодия можно по иммуно-

логическим показателям. Низкий уровень периферических CD20+CD5+ лимфоцитов (2,3% и менее), CD86+ нейтрофилов (31% и менее) и высокое относительное содержание IL-1 $\beta$ + моноцитов (50% и более), по нашим данным, являются эффективными прогностическими критериями наступления беременности после проведения лапароскопии у пациенток с «малыми» формами эндометриоза.

У пациенток с эндометриозом I–II стадий, принимавших Пентоксифиллин в послеоперационном периоде, беременность в течение первого года после лечения наступила в 33,3% случаев. Успешное восстановление репродуктивной функции в этой группе чаще отмечалось у женщин моложе 30 лет. Терапия Пентоксифиллином в целом приводила к снижению высокой активности Th2-зависимых иммунных реакций, нормализуя синтез и внутриклеточную экспрессию IL-4, IL-5 и IL-6. Иммунологическими маркерами, ассоциированными с эффективностью иммуномодулирующей терапии и наступлением беременности после лечения, являются изначально низкий уровень активированных CD20+HLA-DR+ В-лимфоцитов, нулевые значения IL-6 в сыворотке крови, снижение синтеза и внутриклеточной экспрессии лимфоцитами IL-5 и количества IL-6+ и CD4+IL-6+ лимфоцитов через два месяца после лечения.

Применение иммуномодулятора ГМДП в послеоперационном периоде приводило к наступлению беременности у 41% обследованных. Лечение бесплодия в этой группе чаще имело успех у пациенток с вторичным бесплодием с большим количеством своевременных родов в анамнезе. Терапия ГМДП в целом приводила к усилению экспрессии «рецепторов-мусорщиков» моноцитами и нейтрофилами и повышению содержания IL-1 $\beta$ + моноцитов. К иммунологическим показателям, ассоциированным с наступлением беременности после лечения ГМДП, относятся изначально низкие значения CD36+ нейтрофилов и TLR2+ моноцитов, а также повышение экспрессии мРНК NOD2 и уровня CD120a+ нейтрофилов через два месяца после лечения.

На основании полученных результатов нами был разработан алгоритм обследования и определения тактики послеоперационного ведения пациенток с эндометриозом I–II стадий и бесплодием. Этот алгоритм включает в себя описание



необходимого объема иммунологического обследования пациенток до и через два месяца после лечения с расшифровкой определяемых иммунологических показателей. Следование данному алгоритму позволяет определить шанс спонтанного наступления беременности после лечения, оценить необходимость назначения специфической иммуномодулирующей терапии либо сориентировать пациентку на проведение ЭКО в тех случаях, когда использование иммуномодуляторов не будет иметь эффекта. Применение данного алгоритма позволит повысить эффективность лечения бесплодия у пациенток с «малыми» формами эндометриоза до 80–85%.

## ВЫВОДЫ

1. Для всех пациенток с эндометриозом вне зависимости от степени его тяжести характерна повышенная по сравнению с фертильными здоровыми женщинами частота несвоевременного становления менструаций (раннее и позднее менархе), нарушений менструальной функции в виде аномальных маточных кровотечений (полименореи), альгодисменореи и диспареунии, аллергических реакций и ранее перенесенных оперативных вмешательств на органах брюшной полости (грыжесечение и аппендэктомия), рецидива эндометриоза, железисто-кистозной гиперплазии эндометрия и хронического эндометрита по результатам морфологического исследования. Отличительными клиническими признаками женщин с эндометриозом I–II стадий от группы контроля являются: более высокая частота ранее перенесенных хронических воспалительных процессов органов малого таза, заболеваний желудочно-кишечного тракта, гиперпролактинемии, встречаемости маркеров острого вирусного инфицирования на момент обследования. У пациенток с эндометриозом I–II стадий в отличие от женщин с III–IV стадиями эндометриоза реже встречается первичное бесплодие, полименорея, выраженный болевой синдром в виде альгодисменореи, диспареунии и дисхезии, оперативные вмешательства по поводу кист яичников, эндометриоза и неинвазивных заболеваний шейки матки в анамнезе, гиперплазии эндометрия.
2. К факторам риска, способствующим развитию эндометриоза и бесплодия, вне зависимости от степени его тяжести, относятся: несвоевременное становление менструаций (OR 1,34 при эндометриозе I–II стадий, OR 1,97 при эндометриозе III–IV стадий), аллергические реакции (OR 1,34 при эндометриозе I–II стадий, OR 1,74 при эндометриозе III–IV стадий), эндометриоз в анамнезе, подтвержденный лапароскопически (OR 1,44 при эндометриозе I–II стадий, OR 2,56 при эндометриозе III–IV стадий), наличие инфекций, передающихся половым путем (OR 1,31 при эндометриозе I–II стадий,

OR 1,91 при эндометриозе III–IV стадий). Наличие воспалительных заболеваний органов малого таза повышает риск развития эндометриоза I–II стадий (OR 1,33), а оперативные вмешательства на яичниках – эндометриоза III–IV стадий (OR 2,03)

3. У всех пациенток с эндометриозом вне зависимости от степени тяжести заболевания отмечается повышение по сравнению с контрольной группой экспрессии мРНК IL-4 периферическими лимфоцитами, усиление внутриклеточной экспрессии IL-4 и IL-6 периферическими лимфоцитами и Т-хелперами, повышение уровня IL-6+ перитонеальных лимфоцитов, содержания периферических и перитонеальных В-1 лимфоцитов и  $\gamma\delta$  Т-лимфоцитов. Для пациенток с эндометриозом III–IV стадий характерно увеличение сывороточного содержания IL-4 и концентрации в перитонеальной жидкости sCD30 по сравнению с контрольной группой, а также усиление экспрессии мРНК IL-4 и IL-6 периферическими лимфоцитами, повышение количества IL-4+ и CD4+IL-4+ лимфоцитов в крови и перитонеальной жидкости и сывороточного уровня IL-4 по сравнению с показателями пациенток с «малыми» формами эндометриоза. Только у пациенток с эндометриозом I–II стадий количество IL-5+ и CD4+IL-5+ периферических лимфоцитов выше, а содержание HLA-DR+ лимфоцитов в крови и в перитонеальной жидкости – ниже показателей здоровых женщин. Уровень периферических CD20+ В-лимфоцитов в основной группе был выше, чем в группе сравнения.
4. При эндометриозе вне зависимости от степени его тяжести усилена экспрессия мРНК рецептора конечных продуктов гликозилирования моноцитами, повышен сывороточный уровень рецептора конечных продуктов гликозилирования, снижено количество CD36+, CD204+, CD11b+ и IL-1 $\beta$ + моноцитов, CD36+ и CD204+ макрофагов, CD204+ нейтрофилов и увеличено относительное содержание IL-6+ и TNF $\alpha$ + моноцитов, CD86+ нейтрофилов, IL-1 $\beta$ + и TNF $\alpha$ + перитонеальных макрофагов по сравнению с показателями здоровых женщин. Только при распространенном эндометриозе увеличивается количество TLR2+, CD11b+ и IL-6+ макрофагов по сравнению с показате-

лями здоровых женщин, усиливается экспрессия мРНК рецептора конечных продуктов гликозилирования перитонеальными макрофагами и концентрация рецептора конечных продуктов гликозилирования в перитонеальной жидкости по сравнению как с контрольной группой, так и с группой пациенток с «малыми» формами эндометриоза и повышается уровень sTNFR2 в сыворотке крови по сравнению с таковым в группе с «малыми» формами эндометриоза. Отличительной характеристикой пациенток с «малыми» формами эндометриоза и бесплодием является повышенный по сравнению с контролем уровень TLR2+ моноцитов и увеличенное по сравнению с показателями пациенток с распространенным эндометриозом относительное содержание CD86+ нейтрофилов.

5. После проведения лечебно-диагностической лапароскопии и традиционной послеоперационной терапии у пациенток основной группы через два месяца отмечается нормализация показателей синтеза и внутриклеточной продукции ряда цитокинов Th2 лимфоцитами крови, экспрессии мРНК рецептора конечных продуктов гликозилирования моноцитами и CD86 молекул нейтрофилами. В то же время традиционное лечение не оказывает влияния на уровень В-1 лимфоцитов, экспрессию TLR2, CD36, CD204, CD11b, IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  моноцитами, а также сывороточную концентрацию рецептора конечных продуктов гликозилирования. Спонтанное наступление беременности у пациенток основной группы с традиционным ведением раннего послеоперационного периода отмечено в 28,7% случаев, преимущественно у пациенток с меньшей длительностью периода бесплодия (1–3 года) и при минимальных изменениях показателей врожденного и гуморального иммунного ответа. С наступлением беременности после проведения лапароскопии у пациенток с «малыми» формами эндометриоза ассоциируются низкие значения уровня периферических CD20+CD5+ лимфоцитов (2,3% и менее), CD86+ нейтрофилов (31% и менее) и высокие показатели относительного содержания IL-1 $\beta$ + моноцитов (50% и более).

6. Пентоксифиллин при воздействии *in vitro* на лимфоциты здоровых женщин снижает экспрессию мРНК IL-4 и угнетает внутриклеточную экспрессию IL-4 и IL-6 в популяции лимфоцитов и IL-4 – в популяции Т-хелперов крови. У пациенток с эндометриозом Пентоксифиллин не влияет на экспрессию мРНК цитокинов Th2-типа, но вызывает снижение внутриклеточной экспрессии IL-4 в популяции Т-хелперов и IL-6 – в общей популяции лимфоцитов крови и перитонеальной жидкости, а также угнетает внутриклеточную экспрессию IL-4 и IL-5 в общей популяции лимфоцитов и IL-6 – в популяции Т-хелперов периферической крови.
7. Использование Пентоксифиллина в комплексном лечении раннего послеоперационного периода приводит к нормализации синтеза IL-4, внутриклеточной экспрессии IL-4 и IL-5 в общей популяции лимфоцитов и IL-6 – в популяции лимфоцитов и Т-хелперов, а также содержания  $\gamma\delta$  Т-лимфоцитов и к наступлению беременности у 33,3% женщин основной группы, преимущественно с низким уровнем активированных CD20+HLA-DR+ В-лимфоцитов до лечения, и при снижении у пациенток синтеза и внутриклеточной экспрессии IL-5 периферическими лимфоцитами и Т-хелперами через два месяца после лечения.
8. Глюкозаминилмурамилдипептид при воздействии *in vitro* оказывает стимулирующее дозозависимое действие на мембранную экспрессию функциональных молекул и внутриклеточную продукцию провоспалительных цитокинов моноцитами и перитонеальными макрофагами у пациенток с эндометриозом. При воздействии глюкозаминилмурамилдипептида в концентрации 1 мкг/мл в максимальной степени увеличивается содержание CD11b+ и CD120a+ моноцитов, CD36+ и CD11b+ макрофагов; в концентрации 5 мкг/мл – IL-1 $\beta$ + моноцитов, TLR2+, CD204+ и CD120a+ макрофагов; в концентрации 10 мкг/мл – TLR2+, CD36, CD204+, TNF $\alpha$ + моноцитов и TNF $\alpha$ + и IL-1 $\beta$ + макрофагов.
9. Терапия глюкозаминилмурамилдипептидом в комплексном лечении раннего послеоперационного периода приводит к усилению экспрессии «рецепто-

ров-мусорщиков» CD36 и CD204 моноцитами, повышению содержания IL-1 $\beta$ + моноцитов у пациенток с «малыми» формами эндометриоза и бесплодием. Применение глюкозаминилмурамилдипептида приводит к наступлению беременности у 41% женщин основной группы, у которых чаще отмечалось вторичное бесплодие и большее количество своевременных родов в анамнезе, что сочеталось с изначально низкими значениями TLR2+ моноцитов, CD36+ и CD204+ нейтрофилов, а также повышением экспрессии мРНК NOD2 через два месяца после лечения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам с подозрением на эндометриоз I–II стадии как причину бесплодия до проведения лапароскопии в амбулаторных условиях рекомендуется определять в крови относительное содержание CD20+CD5+ лимфоцитов, IL-1 $\beta$ + моноцитов и CD86+ нейтрофилов. В случаях, когда у пациентки уровень CD20+CD5+ лимфоцитов составляет 2,3% и менее, CD86+ нейтрофилов – 31% и менее, а IL-1 $\beta$ + моноцитов – 50% и более, прогнозируется спонтанное наступление беременности в течение года после лапароскопии. При неблагоприятном прогнозе исхода хирургического лечения рекомендуется проведение дополнительного иммунологического обследования.
2. Если у пациентки выявлено повышенное содержание CD20+CD5+ лимфоцитов, в периферической крови, забранной в день поступления в стационар, необходимо определить относительное содержание IL-5+, CD4+IL-5+ и CD4+IL-6+ лимфоцитов, и при уровне CD4+IL-5+ лимфоцитов 2,9% и более, а CD4+IL-6+ лимфоцитов – 3,5% и более пациентке рекомендуется назначить в первые пять дней после лапароскопии препарат Пентоксифиллин внутривенно капельно по 100 мг в сутки. Через два месяца после лечения пациентке рекомендуется повторное иммунологическое обследование с определением уровня экспрессии мРНК IL-5 и индекса изменения относительного содержания IL-5+ лимфоцитов и при значениях показателя экспрессии мРНК IL-5 0,2 норм копий-пар нуклеотидов $\times$ 1000 и менее и при снижении относительного содержания IL-5+ лимфоцитов более чем на 52% прогнозируется успешное наступление беременности в течение года.
3. Если у пациентки изначально относительное содержание IL-1 $\beta$ + моноцитов составляет менее 50% и/или CD86+ нейтрофилов – более 31%, в периферической крови, забранной в день поступления пациентки в стационар, рекомендуется определить относительное содержание TLR2+ моноцитов и CD36+ нейтрофилов. Если у пациентки содержание TLR2+ моноцитов со-

составляет 66% и менее и/или CD36+ нейтрофилов – 69,4% и менее, рекомендуется назначить в раннем послеоперационном периоде курс лечения глюкозаминилмурамилдипептидом per os по 10 мг в сутки в течение первых десяти дней послеоперационного периода. Рекомендуется провести дополнительную оценку эффективности проведенной терапии через два месяца после лечения с определением экспрессии моноцитами мРНК NOD2 и относительного содержания CD120a+ нейтрофилов. Если уровень экспрессии мРНК NOD2 составляет более 1,2 норм копий-пар нуклеотидов×1000, а содержание CD120a+ нейтрофилов – более 42,6%, то благоприятный прогноз наступления беременности после применения глюкозаминилмурамилдипептида подтверждается.

4. В тех случаях, когда дополнительное иммунологическое обследование при поступлении в стационар выявляет либо сочетание уровня CD4+IL-5+ лимфоцитов менее 2,9%, а CD4+IL-6+ лимфоцитов – менее 3,5%, либо высокое содержание TLR2+ моноцитов (более 66%) и CD36+ нейтрофилов (более 69,4%), назначение иммуномодулирующей терапии в послеоперационном периоде нецелесообразно. В этих случаях рекомендуется рассмотреть вопрос об использовании вспомогательных репродуктивных технологий в ближайшие после лапароскопии месяцы.



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

а-ГнРГ	агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона
АМГ	антимюллеров гормон
ВРТ	вспомогательные репродуктивные технологии
ГМДП	глюкозаминилмурамилдипептид
ДИ	доверительный интервал
ЕК	естественные киллеры
ИППП	инфекции, передающиеся половым путём
КОК	комбинированные оральные контрацептивы
ЛГ	лютеинизирующий гормон
ЛНГ-ВМС	левоноргестрел-выпускающая внутриматочная спираль
МДП	мурамилдипептид
мРНК	матричная рибонуклеиновая кислота
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОР	относительный риск
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ЭКО	экстракорпоральное оплодотворение
17 $\beta$ -HSD	17 $\beta$ -гидроксистероид дегидрогеназа
BDNF	нейротрофический фактор мозгового происхождения
CD	кластер дифференцировки
COX-2	циклооксигеназа
DAMP	молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением
EGCG	эпигаллокатехин-3-галлат
HLA-DR	антигены главного комплекса гистосовместимости
IFN- $\alpha$	интерферон- $\alpha$
Ig	иммуноглобулин

IL	интерлейкин
LX	липоксины
MMP	матричная металлопротеиназа
NOD	домен олигомеризации нуклеотидов
PAMP	патогенассоциированные молекулярные паттерны
PGE2	простагландин
PRR	паттернраспознающие рецепторы
RAGE	рецептор конечных продуктов гликозилирования
ROS	реактивные формы кислорода
STAT6	транскрипционный фактор 6
TGF $\beta$	трансформирующий ростовой фактор $\beta$
Th2	T-хелперы 2-го типа
TLR2	Toll-подобные рецепторы
TNF	фактор некроза опухоли $\alpha$
VEGF	васкулярно-эндотелиальный фактор роста

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агаркова, Т. А. Полиморфизм гена TGFB при эндометриозассоциированном бесплодии / Т. А. Агаркова // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 3. – С. 241–244.
2. Адамян, Л. В. Эндоскопия в гинекологии / Л. В. Адамян, В. И. Кулаков. – М. : Медицина, 2000. – 383 с.
3. Адамян, Л. В. Генитальный эндометриоз. Современный взгляд на проблему / Л. В. Адамян, С. А. Гаспарян. – Ставрополь : СГМА, 2004. – 228 с.
4. Адамян, Л. В. Эндометриозы: руководство для врачей / Л. В. Адамян, В. И. Кулаков, Е. Н. Андреева. – 2-е изд. – М. : Медицина, 2006. – 411 с.
5. Айламазян, Э. К. Российская гинекологическая школа в разработке проблемы эндометриоза / Э. К. Айламазян, Ю. В. Цвелев, В. Ф. Беженарь // *Журн. акушерства и женских болезней*. – 2002. – Т. II, вып. 3. – С. 10–14.
6. Айламазян, Э. К. Современные патогенетические подходы к терапии наружного генитального эндометриоза / Э. К. Айламазян, С. А. Сельков, М. И. Ярмолинская // *Новости фармакотерапии*. – 1997. – № 3. – С. 93–97.
7. Алексинская, Е. С. Функциональное состояние клеток с цитотоксической активностью у женщин с наружным генитальным эндометриозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Алексинская Евгения Сергеевна. – Иваново, 2013. – 24 с.
8. Баскаков, В. П. Состояние репродуктивной функции при эндометриозе / В. П. Баскаков // *Пробл. репродукции*. – 1999. – № 2. – С. 56–58.
9. Волков, Н. И. Сравнительная характеристика различных методов лечения бесплодия у пациентов с наружным генитальным эндометриозом / Н. И. Волков, Ж. Б. Беспалова, П. А. Базанов // *Журн. акушерства и женских болезней*. – 2001. – Вып. 3. – С. 25–27.

10. Гормональная и иммуноориентированная терапия генитального эндометриоза : пособие для врачей / В. С. Корсак [и др.]. – СПб. : Изд-во Н-Л., 2002. – 21 с.
11. Иммунные механизмы развития генитального эндометриоза / Ю. С. Анциферова, Н. Ю. Сотникова, Л. В. Посисеева, С. Б. Назаров. – Иваново : Изд-во «Иваново», 2007. – 314 с.
12. Исследование роли окислительного стресса и уровня IL-6 в перитонеальной жидкости в развитии эндометриоза / Н. Е. Волгина [и др.] // Иммунология. – 2016. – Т. 37, № 3. – С. 181–184.
13. Ищенко, А. И. Эндометриоз – современные аспекты патогенеза (клиническая лекция) / А. И. Ищенко, Е. А. Кудрина, И. В. Гадаева // Российский медицинский форум. – 2008. – № 1. – С. 60–64.
14. Кира, Е. Ф. Эндометриозидная болезнь. Современные принципы лечения / Е. Ф. Кира, И. И. Ермолинский, А. И. Мелько // Гинекология. – 2004. – № 5. – С. 231–237.
15. Коган, Е. А. Бесплодие при эндометриозе: краткий очерк современных представлений / Е. А. Коган, Е. О. Аكوпова, А. Л. Унанян // Пространство и время. – 2017. – № 1(27). – С. 251–259.
16. Крутова, В. А. Комплексное лечение женщин, страдающих бесплодием, ассоциированным с генитальным эндометриозом // В. А. Крутова, С. А. Галустьян, Н. В. Белкина // Российский вестн. акушера-гинеколога. – 2008. – № 2. – С. 59–63.
17. Куценко, И. И. Особенности формирования компонентов хронической тазовой боли при перитонеальном эндометриозе / Е. И. Кравцова, Р. А. Мусольянц, Е. И. Назаренко // Медицинский вестн. Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 3. – С. 434–437.
18. Куценко, И. И. Ультразвуковая диагностика аденомиоза I степени распространения / И. И. Куценко, Е. И. Кравцова, А. Н. Симовоник, О. А. Рудеева // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6. – С. 138.

19. Лебедев, В. А. Современные подходы к лечению первичной дисменореи / В. А. Лебедев, П. В. Буданов, В. М. Пашков // Трудный пациент. – 2008. – Т. 6, № 1. – С. 30–36.
20. Логинова, О. Н. Клинические особенности наружного генитального эндометриоза / О. Н. Логинова, М. М. Сонова // Акушерство. Гинекология. Репродукция. – 2011. – № 6. – С. 28–29.
21. Локальная продукция цитокинов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом / С. А. Сельков, Н. Л. Крамарева, О. В. Павлов, М. И. Ярмолинская // Журн. акушерства и женских болезней. – 2002. – Т. 51, вып. 3. – С. 57–62.
22. Манухин, И. Б. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей / И. Б. Манухин, Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян. – 3-е изд., перераб. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с. (Серия «Библиотека врача-специалиста»).
23. Марченко, Л. А. Патология шейки матки и генитальные инфекции / Л. А. Марченко, И. П. Лушкова ; под ред. В. Н. Прилепской. – М. : МЕД пресс-информ, 2008. – 172 с.
24. Мусольянц, Р. А. Клиническая эффективность различной медикаментозной терапии рецидивов синдрома хронической тазовой боли при перитонеальном эндометриозе / Р. А. Мусольянц, И. И. Куценко, Е. И. Кравцова, Н. Р. Данилова // Кубанский научный медицинский вестн.. – 2015. – № 6. – С. 89–93.
25. Наружный генитальный эндометриоз : пособие для врачей / М. И. Ярмолинская [и др.]. – СПб., 2010. – 83 с.
26. Неразвивающаяся беременность : метод. рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины) / авт.-сост. В. Е. Радзинский [и др.]. – М. : Редакция журнала «StatusPraesens!», 2015. – 48 с.
27. Овсянникова, Т. В. Диагностика и лечение бесплодия, обусловленного генитальным эндометриозом / Т. В. Овсянникова, Ф. А. Ардус // Российский вестн. акушера-гинеколога. – 2008. – № 4. – С. 98–100.

28. Окислительный стресс и генитальный эндометриоз (обзор литературы) / Л. В. Адамян [и др.] // Пробл. репродукции. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 6–9.
29. Патогенетическое обоснование применения иммуномодулятора «Галавит» в терапии наружного генитального эндометриоза / М. И. Ярмолинская [и др.] // Журн. Российского общества акушеров-гинекологов. – 2008. – № 4. – С. 29–30.
30. Полумисков, Д. М. Роль факторов врожденного иммунитета, генов фолатного обмена и системы детоксикации в развитии наружного генитального эндометриоза и бесплодия при нем : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Полумисков Дмитрий Михайлович. – Иваново, 2007. – 22 с.
31. Репродуктивные технологии сегодня и завтра : сб. тез. XXVII ежегодной международной конференции РАРЧ/IFFS. – СПб., 2017. – 337 с.
32. Роль ароматазы в развитии генитального эндометриоза / Л. В. Адамян, М. М. Сонова, О. Н. Логинова, К. Н. Арсланян // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 39–48.
33. Роль витаминов, минералов и антиоксидантов в патогенезе, комплексной терапии и профилактике эндометриоза / А. Л. Унанян [и др.] // Гинекология. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 32–35.
34. Роль цитокинов перитонеальной жидкости в регуляции инвазивных свойств эндометриальных клеток при эндометриозе / Н. Ю. Сотникова, Ю. С. Анциферова, Е. С. Филиппова, А. К. Красильникова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2001. – № 1. – С. 304–309.
35. Самойлова, Т. Е. Антигестаген в комплексном лечении наружного генитального эндометриоза / Т. Е. Самойлова, М. А. Шорохова, В. А. Бурлеев // Российский вестн. акушера-гинеколога. – 2008. – № 4. – С. 89–93.
36. Сельков, С. А. Использование ронколейкина в комплексной терапии генитального эндометриоза: пособие для врачей / С. А. Сельков, Р. В. Павлов, В. А. Аксененко. – СПб., 2008. – 84 с.

37. Сидорова, И. С. Особенности клиники и послеоперационной терапии больных с эндометриодными кистами яичников / И. С. Сидорова, С. А. Леваков, А. Л. Унанян // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 5-6. – С. 282–284.
38. Старцева, Н. В. Клинико-иммунологические аспекты генитального эндометриоза / Н. В. Старцева // Акушерство и гинекология. – 1980. – № 3. – С. 23–26.
39. Тихомиров, А. Л. Клинико-морфологическая тенденция лечения миомы матки улипристала ацетатом / А. Л. Тихомиров, О. В. Зайратьянц // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2015. – Т. 2, № 4. – С. 52–54.
40. Унанян, А. Л. Наружный эндометриоз: вопросы послеоперационной терапии / А. Л. Унанян, И. С. Сидорова, Е. А. Коган // Российский вестн. акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 56–59.
41. Уссия, А. Глубокий эндометриоз: риск и преимущества хирургического лечения женщин с бесплодием: материалы IX Международного конгресса по репродуктивной медицине. [Электронный ресурс] / А. Уссия. – М., 2015. – Режим доступа: <https://medprosvita.com.ua/ehndometrioz-besplodie/>.
42. Флорова, М. С. Перспективы использования метформина в терапии эндометриоза / М. С. Флорова, М. И. Ярмолинская, В. В. Потин // Журн. акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. XVI, Вып. 2. – С. 67–76.
43. Чернуха, Г. Е. Современные прогестагены в лечении эндометриоза (обзор международных исследований) / Г. Е. Чернуха // Пробл. репродукции. – 2012. – Т. 18, № 4. – С. 68–71.
44. Шестакова, И. Г. Заблудившийся эндометрий. Подготовка к беременности пациенток с эндометриозом. – М. : Изд-во журнала «StatusPraesens», 2014. – № 1[18]. – С. 65–72.
45. Экспрессия сквенджер рецепторов перитонеальными макрофагами при наружном генитальном эндометриозе / Ю. С. Анциферова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 2. – С. 46–49.
46. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных / Л. В. Адамян [и др.]. – М., 2013. – 86 с.

47. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации (протокол лечения) / Л. В. Адамян [и др.] // Пробл. репродукции. – 2017. – № 6. – Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология (Спецвыпуск). – С. 553–605.
48. Эндометриоз и комбинированная гормональная контрацепция: преимущества и риски / А. Л. Унанян [и др.] // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2015. – № 1–2(19). – С. 10–15.
49. Эндометриоз и фертильность. Ключевые моменты лечения / С. А. Гаспарян [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – № 4. – С. 66–72.
50. Эффективность ингибиторов ароматазы в комбинированном лечении наружного генитального эндометриоза / М. И. Ярмолинская, А. С. Молотков, В. Ф. Беженарь, И. М. Кветной // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2014. – Т. 1, № 1. – С. 36–40.
51. Эффективность применения протеолитического препарата «Лонгидаза» в комбинированном лечении спаечного процесса у больных наружным генитальным эндометриозом / М. И. Ярмолинская [и др.] // Иммунология. – 2015. – Т. 36, № 2. – С.116–121.
52. Юренева, С. В. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике / С. В. Юренева, Л. М. Ильина, В. П. Сметник // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 3. – С. 21–27.
53. Ярилин, А. А. Иммунология / А. А. Ярилин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 747 с.
54. Ярмолинская, М. И. Роль антипролиферативных компонентов иммунной системы в патогенезе и терапии наружного генитального эндометриоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01, 14.00.36 / Ярмолинская Мария Игоревна. – СПб., 1997. – 24 с.
55. Ярмолинская, М. И. Иммунокорригирующая терапия наружного генитального эндометриоза : метод. пособие для врачей / М. И. Ярмолинская, С. А. Сельков. – СПб., 2007. – 36 с.



56. Ярмолинская, М. И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01, 14.00.36 / Ярмолинская Мария Игоревна. – СПб., 2009. – 408 с.
57. Ярмолинская, М. И. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе генитального эндометриоза (обзор литературы) / М. И. Ярмолинская, А. С. Молотков, В. М. Денисова // Журн. акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LXI, вып. 2. – С. 92–100.
58. Ярмолинская, М. И. Значение генитального эндометриоза в патогенезе бесплодия / М. И. Ярмолинская, В. М. Денисова // Журн. акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. LXII, вып. 6. – С. 67–78.
59. Ярмолинская, М. И. Иммуномодулирующая терапия генитального эндометриоза: реалии и перспективы применения / М. И. Ярмолинская, В. М. Денисова // Фарматека. – 2015. – № 12(305). – С. 6–12.
60. Ярмолинская, М. И. Мелатонин и генитальный эндометриоз - новые возможности терапии / М. И. Ярмолинская, Д. В. Зайцев, С. Ш. Тхазаплижева // Журн. акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. LXIV, вып. 1. – С. 67–75.
61. A combination of interleukin-6 and its soluble receptor impairs sperm motility: implications in infertility associated with endometriosis / S. Yoshida [et al.] // Hum. Reprod. – 2004. – Vol. 19. – P. 1821–1825.
62. A comparison between serum levels of interleukin-6 and CA125 in patients with endometriosis and normal women / M. Kashanian [et al.] // Med. J. Islam. Repub. Iran. – 2015. – Vol. 29. – P. 280.
63. A higher prevalence of endometriosis among Asian women does not contribute to poorer IVF outcomes / A. Yamamoto [et al.] // J. Assist. Reprod. Genet. – 2017. – Vol. 34, № 6. – P. 765–774.
64. A possible mechanism of autoimmune-mediated infertility in women with endometriosis / J. Inagaki [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2011. – Vol. 66. – P. 90–99.

65. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility / J. Prescott [et al.] // *Human Reproduction*. – 2016. – Vol. 31, № 7. – P. 1475–1482.
66. A prospective phase II study of 2-methoxyestradiol administered in combination with bevacizumab in patients with metastatic carcinoid tumors / M. H. Kulke [et al.] // *Cancer Chemother Pharmacol*. – 2011. – Vol. 68. – P. 293–300.
67. A Prospective Study of Inflammatory Markers and Risk of Endometriosis / F. Mu [et al.] // *Am. J. Epidemiol*. – 2017. – Vol. 13. doi: 10.1093/aje/kwx272.
68. A rare case of pancreatic endometriosis in a postmenopausal woman and review of the literature / V. Plodeck [et al.] // *Acta Radiol Open*. – 2016. – Vol. 5, № 9. – P. 2058460116669385. DOI: 10.1177/2058460116669385.
69. A Special Connection between  $\gamma\delta$  T Cells and Natural Antibodies? / W. K. Born [et al.] // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. – 2016. – Vol. 6, № 6. – P. 455–462.
70. A thrombospondin-mimetic peptide, ABT-898, suppresses angiogenesis and promotes follicular atresia in pre- and early-antral follicles *in vivo* / S. A. Garside [et al.] // *Endocrinology*. – 2010. – Vol. 151. – P. 5905–5915.
71. Aboubakr Elnashar Emerging treatment of endometriosis / Aboubakr Elnashar // *Middle East Fertility Society J*. – 2015. – Vol. 20, Issue 2. – P. 61–69.
72. Abou-Setta, A. M. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery / A. M. Abou-Setta, H. G. Al-Inany, C. Farquhar // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2006. – Issue 4. – CD005072.
73. Adenomyosis and MRI: What you need to know and be aware of // L. I. R. Agostinho [et al.] // *PT ECR*. – 2016. DOI: 10.1594/ecr2016/C-1192.
74. Aghajanova, L. Uterine receptivity to human embryonic implantation: histology, biomarkers, and transcriptomics / L. Aghajanova, A. E. Hamilton, L. C. Giudice // *Semin Cell Dev Biol*. – 2008. – Vol. 19. – P. 204–211.
75. Allergic diseases: From bench to clinic – Contribution of the discovery of interleukin-5 / T. Yanagibashi [et al.] // *Cytokine*. – 2017. – Vol. 98. – P. 59–70. doi: 10.1016 / j.cyto.2016.11.011.

76. Altered immunophenotypic parameters in infertile women. Possible role of herpes viremia / D. Thomas [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2005. – Vol. 54. – P. 101-111.
77. American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: A committee opinion / Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // *Fertil Steril.* – 2012. – Vol. 98. – P. 591–598. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.031
78. An association of IgG anti-laminin-1 autoantibodies with endometriosis in infertile patients / J. Inagaki [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2003. – Vol. 18, № 3. – P. 544–549.
79. An increased level of IL-6 suppresses NK cell activity in peritoneal fluid of patients with endometriosis via regulation of SHP-2 expression / Y. J. Kang [et al.] // *Hum Reprod.* – 2014. – Vol. 29, № 10. – P. 2176–2189.
80. An unusual cause of inguinal hernia in a male patient: Endometriosis / G. Simsek [et al.] // *Gut Liver.* – 2012. – № 6. – P. 284–285.
81. Analysis of psychopathological comorbidity behind the common symptoms and signs of endometriosis / A. S. Laganà [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2015. – Vol. 194. – P. 30–33.
82. Analysis of relevant factors for recurrence of ovarian endometriosis after conservative laparoscopic surgery / H. Guo, A. Shen, S. Xu, J. Yang // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2016. – Vol. 41, № 4. – P. 405–410.
83. Anastrozole and celecoxib for endometriosis treatment, good to keep them apart? / C. N. Olivares [et al.] // *Reproduction.* – 2013. – Vol. 145, № 2. – P. 119–126.
84. Angiostatic agents prevent the development of endometriosis-like lesions in the chicken chorioallantoic membrane / A. W. Nap [et al.] // *Fertil Steril.* – 2005. – Vol. 83. – P. 793–795.
85. Anomalies in the inflammatory response in endometriosis and possible consequences: areview / K. Khoufache [et al.] // *Minerva Endocrinol.* – 2012. – Vol. 37, № 1. – P. 75–92.

86. Anti muellerian hormone serum levels in women with endometriosis: a case-control study / O. Shebl [et al.] // *Gynecol Endocrinol.* – 2009. – Vol. 25, № 11. – P. 713–716.
87. Anti-Müllerian Hormone in Peritoneal Fluid and Plasma From Women With and Without Endometriosis / H. Hipp [et al.] // *Reprod Sci.* – 2015. – Vol. 22, № 9. – P. 1129–1133.
88. Antioxidants for female subfertility / M. G. Showell, J. Brown, J. Clarke, R. J. Hart // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – № 8. – CD007807.
89. Antiproliferative effects of anastrozole, methotrexate, and 5-fluorouracil on endometriosis *in vitro* and *in vivo* / C. Ngô [et al.] // *Fertil Steril.* – 2010. – № 94. – P. 1632–1638.
90. Anti-TNF-alpha treatment for deep endometriosis-associated pain: a randomized placebo-controlled trial / P. R Koninckx [et al.] // *Hum Reprod.* – 2008. – Vol. 23, № 9. – P. 2017–2023.
91. Are mood and anxiety disorders and alexithymia associated with endometriosis? A preliminary study / G. Cavaggioni [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/786830>.
92. Aromatase inhibitors in stimulated IVF cycles / E.G. Papanikolaou [et al.] // *Reprod Biol. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 21, № 9. – P. 85.
93. Artificial insemination by husband in unexplained infertility compared with infertility associated with peritoneal endometriosis / A. K. Omland, T. Tanbo, P. O. Dale, T. Abyholm // *Hum Reprod.* – 1998. – Vol. 13. – P. 2602–2605.
94. Association between endometriosis and hyperprolactinemia in infertile women / S. Esmailzadeh [et al.] // *Iran J. Reprod. Med.* – 2015. – Vol. 13, № 3. – P. 155–160.
95. Association of neutrophil extracellular traps with endometriosis-related chronic inflammation / E. Berkes [et al.] // *Eur. J. Obstet Gynecol. Reprod. Biol.* – 2014. – Vol. 183. – P. 193–200.

96. Association of serum-soluble CD26 and CD30 levels with asthma, lung function and bronchial hyper-responsiveness at school age / S. T. Remes [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2011. – Vol. 100, № 9. – P. 106–111.
97. Autoimmunity to endometrium and ovary in endometriosis / S. Mathur Mansour [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1982. – Vol. 50. – P. 259–266.
98. Autoreactivity in women with endometriosis / P. V. Taylor [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1991. – Vol. 98. – P. 680–684.
99. Azizad-Pinto, P. Thoracic Endometriosis Syndrome: Case Report and Review of the Literature / P. Azizad-Pinto, D. W. Clarke // *Permanente J.* – 2014. – Vol. 18, № 3. – P. 61–65.
100. Bailey, M. T. Endometriosis is associated with an altered profile of intestinal microflora in female rhesus monkeys / M. T. Bailey, C. L. Coe // *Hum Reprod.* – 2002. – Vol. 17. – P. 1704–1708.
101. Ballard, K. D. Can symptomatology provide clues to the diagnosis of endometriosis?: a national case-control study of 5,544 women with endometriosis / K. D. Ballard, M. C. Mangubat // *J. Minim Invasive Gynecol.* – 2007. – № 14. – P. 10–154.
102. Bao, K. The differential expression of IL-4 and IL-13 and its impact on type-2 Immunity / K. Bao, R. L. Reinhardt // *Cytokine.* – 2015. – Vol. 75, № 1. – P. 25–37.
103. Barclay, L. Late Age of Menarche Linked to Lower Risk for Endometriosis [Electronic resource] / L. Barclay // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/714499>.
104. Barnhart, K. Coufifaris: Effect of endometriosis on *in vitro* fertilization / K. Barnhart, R. Dunsmoor-Su // *Fertil. Steril.* – 2002. – Vol. 77. – P. 1148–1155.
105. Barrier, B. F. Immunology of endometriosis / B. F. Barrier // *Clin Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 53, № 2. – P. 397–402.
106. Basta, G. Receptor for advanced glycation end products and atherosclerosis: from basic mechanisms to clinical implications / G. Basta // *Atherosclerosis.* – 2008. – Vol. 196. – P. 9–21.

107. BDNF Val66Met polymorphism is associated with stage III–IV endometriosis and poor *in vitro* fertilization outcome / Q. Y. Zhang [et al.] // Hum. Reprod. – 2012. – Vol. 27. – P. 1668–1675.
108. Behaviour of cytokine levels in serum and peritoneal fluid of women with endometriosis / A. Pizzo [et al.] // Gynecologic and Obstetric Investigation. – 2002. – Vol. 54, № 2. – P. 82–87.
109. Belaisch, J. Endometriosis and surviving adolescence / J. Belaisch, J. P. Allart // Gynecol Obstet Fertil. – 2006. – Vol. 34. – P. 242–247.
110. Berkkanoglu, M. Immunology and endometriosis / M. Berkkanoglu, A. Arici // Am J Reprod Immunol. – 2003. – Vol. 50. – P. 48–59.
111.  $\beta$ -Caryophyllene causes regression of endometrial implants in a rat model of endometriosis without affecting fertility / M. A. Abbas [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2013. – Vol. 702. – P. 12–19.
112. Bisphenol A and the female reproductive tract: an overview of recent laboratory evidence and epidemiological studies / D. Caserta [et al.] // Reprod Biol. Endocrinol. – 2014. – Vol. 12. – P. 37.
113. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis / V. Nisenblat [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2016. – Vol. 1, № 5. – CD012179.
114. Blood leukocyte subsets are modulated in patients with endometriosis / D. Gagné [et al.] // Fertil. Steril. – 2003. – Vol. 80. – P. 43–53.
115. Bloski, T. Endometriosis and Chronic Pelvic Pain: Unraveling the Mystery Behind this Complex Condition / T. Bloski, R. Pierson // Nurs Womens Health. – 2008. – Vol. 12, № 5. – P. 382–395.
116. Bouchard, P. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety / P. Bouchard, N. Chabbert-Buffet, B. C. Fauser // Fertil Steril. – 2011. – Vol. 96. – P. 1175–1189.
117. Bowel endometriosis / N. Galazis, D. Arul, J. Wilson, N. Pisal // BMJ Case Rep. – 2014. – Jan 10; 2014. pii: bcr2013202140. doi:10.1136/bcr-2013-202140.

118. Boyum, A. Isolation of mononuclear cell and granulocytes from human blood and bone marrow / A. Boyum // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1968. – Vol. 21, № 97. – P. 77.
119. Brichant, G. Minimal and mild endometriosis: which impact on fertility? / G. Brichant, A. Audebert, M. Nisolle // *Rev Med Liege.* – 2016. – Vol. 71, № 5. – P. 236–241.
120. Brosens, I. Endometriosis and the outcome of *in vitro* fertilization / I. Brosens // *Fertil Steril.* – 2004. – Vol. 81, № 5. – P. 1198–2000.
121. Brosens, I. Endometriosis in adolescents is a hidden, progressive and severe disease that deserves attention, not just compassion / I. Brosens, S. Gordts, G. Benagiano // *Human Reproduction.* – 2013. – Vol. 28. – P. 2026–2031.
122. Brown, J. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews / J. Brown, C. Farquhar // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – Vol. 10, № 3. – CD009590.
123. Bruner-Tran, K. L. Simvastatin protects against the development of endometriosis in a nude mouse model / K. L. Bruner-Tran, K. G. Osteen, A. J. Duleba // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94. – P. 2489–2494.
124. Bulun, S. E. Endometriosis / S. E. Bulun // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360, № 3. – P. 268–279.
125. Bungum, H. F. Endometriosis and type 1 allergies/immediate type hypersensitivity: a systematic review / H. F. Bungum, C. Vestergaard, U. B. Knudsen // *Eur. J. Obstet Gynecol. Reprod. Biol.* – 2014. – Vol. 179. – P. 209–215.
126. Burney, R. O. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis / R. O. Burney, L. Giudice // *Fertility and Sterility.* – 2012. – Vol. 98, № 3. – P. 511–519.
127. Burnier, M. The safety of rofecoxib / M. Burnier // *Expert Opin Drug Saf.* – 2005. – Vol. 4, № 3. – P. 491–499.
128. Cahill, D. J. Pituitary ovarian dysfunction and endometriosis / D. J. Cahill, M. G. Hull // *Hum. Reprod. Update.* – 2000. – № 6. – P. 56–66.
129. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study-Part 1 / K. D. Ballard, H. E. Seaman, C. S. de Vries, J. T. Wright // *BJOG.* – 2008. – Vol. 115, № 11. – P. 1382–1391.

130. Capobianco, A. Endometriosis, a disease of the macrophage / A. Capobianco, P. Rovere-Querini // *Front Immunol.* – 2013. – Vol. 28. – P. 4–9. doi: 10.3389/fimmu.2013.00009.
131. Capobianco, A. Endometriosis, a disease of the macrophage / A. Capobianco, P. Rovere-Querini // *Frontiers in Immunology.* – 2013. – Vol. 4. – P. 9.
132. Carmona, F. Environmental influences on the development of endometriosis / F. Carmona, A. Martínez-Zamora, B. Bassols // *J. of Endometriosis.* – 2013. – Vol. 5, № 2. – P. 49–61.
133. Carp, H. J. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss / H. J. Carp, C. Selmi, Y. Shoenfeld // *J. Autoimmun.* – 2012. – Vol. 38, № 2–3. – P. J266–274.
134. CD30 serum levels and response to hymenoptera venom immunotherapy / F. G. Foschi [et al.] // *J. Investig Allergol Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 18, № 4. – P. 279–283.
135. Cerebella endometriosis / D. Sarma [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2004. – Vol. 182, № 6. – P. 1543–1546.
136. Chabbert-Buffet, N. The imminent dawn of SPRMs in obstetrics and gynecology / N. Chabbert-Buffet, A. Pintiaux, P. Bouchard // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 358. – P. 232–243.
137. Changes in the T-helper cytokine profile and in lymphocyte activation at the systemic and local levels in women with endometriosis / Y. S. Antsiferova, N. Y. Sotnikova, L. V. Posiseeva, A. L. Shor // *Fertil Steril.* – 2005. – Vol. 84, № 6. – P. 1705–1711.
138. Characteristics of patients with endometriosis in the United States and the United Kingdom / W. Kuohung [et al.] // *Fertil Steril.* – 2002. – Vol. 78. – P. 767–772.
139. Characterization of CD30/CD30L(+) Cells in Peripheral Blood and Synovial Fluid of Patients with Rheumatoid Arthritis / A. Barbieri [et al.] // *J. Immunol. Res.* – 2015. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/729654>.



140. Characterization of leukocyte subpopulations in the peritoneal fluid of women with endometriosis / J. A. Hill, H. M. Faris, I. Schiff, D. J. Anderson // *Fertil Steril.* – 1988. – Vol. 50. – P. 216–222.
141. Characterization of uterine NK cells in women with infertility or recurrent pregnancy loss and associated endometriosis / E. Giuliani [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2014. – Vol. 72, № 3. – P. 262–269.
142. Check, J. H. The association of minimal and mild endometriosis without adhesions and infertility with therapeutic strategies / J. H. Check // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 30, № 1. – P. 35–39.
143. Circulating and peritoneal fluid interleukin-6 levels and gene expression in pelvic endometriosis / V. T. De Andrade [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2017. – Vol. 14, № 3. – P. 2317–2322.
144. Clinical outcome after radical excision of moderate-severe endometriosis with or without bowel resection and reanastomosis: a prospective Cohort study / C. Meuleman [et al.] // *Ann Surg.* – 2014. – Vol. 259. – P. 522–531.
145. Collins, M. L. Personality Correlates of Endometriosis; doctoral thesis / M. L. Collins. – Michigan : Western Michigan University, 1979. – 93 p.
146. Colognato, H. Form and function: the laminin family of heterotrimers / H. Colognato, P. D. Yurchenco // *Dev Dyn.* – 2000. – Vol. 218. – P. 213–234.
147. Combination of the non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis / V. Nisenblat [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Vol. 13, № 7. – CD012281.
148. Combined laparoscopic surgery and pentoxifylline therapy for treatment of endometriosis-associated infertility: a preliminary trial / M. Creus [et al.] // *Hum Reprod.* – 2008. – Vol. 23, № 8. – P. 1910–1916.
149. Concentrations of interleukin (IL)-1 $\alpha$ , IL-1 soluble receptor type II (IL-1 sRII) and IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) in the peritoneal fluid and serum of infertile women with endometriosis / Z. Kondera-Anasz, J. Sikora, A. Mielczarek-Palacz, M. Jońca // *Eur. J. of Obstetrics & Gynecology & Reproductive Biology.* – 2005. – Vol. 123, № 2. – P. 198–203.

150. Confino, E. Peritoneal fluid and serum autoantibody levels in patients with endometriosis / E. Confino, L. Harlow, N. Gleicher // *Fertil Steril.* – 1990. – Vol. 53. – P. 242–245.
151. Correlation of high-risk human papillomaviruses but not of herpes viruses or *Chlamydia trachomatis* with endometriosis lesions / P. Oppelt [et al.] // *Fertility and Sterility.* – 2010. – Vol. 93, № 6. – P. 1778–1786.
152. Cytokine and hormonal profile in serum samples of patients undergoing controlled ovarian stimulation: interleukin-1beta predicts ongoing pregnancy / T. C. Bonetti [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 25, № 8. – P. 2101–2106.
153. Cytokine and immune cell levels in peritoneal fluid and peripheral blood of women with early- and late-staged endometriosis / H. Hassa [et al.] // *Arch Gynecol. Obstet.* – 2009. – Vol. 279, № 6. – P. 891–895.
154. Cytokine profiles in serum and peritoneal fluid from infertile women with and without endometriosis / E. Kalu [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2007. – Vol. 33, № 4. – P. 490–495.
155. Decreased AMH and altered ovarian follicular cohort in infertile patients with mild/minimal endometriosis / N. Lemos [et al.] // *Fertility and Sterility.* – 2008. – Vol. 89. – P. 1064–1068.
156. Deep endometriosis with pericolic lymph node involvement: A case report and literature review / A. C. Insilla [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 21. – P. 6675–6679.
157. Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol / K. Zeitoun [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P. 4474–4480.
158. Definition of human autoimmunity-autoantibodies versus autoimmune disease / A. Lleo [et al.] // *Autoimmun Rev.* – 2010. – Vol. 9, № 5. – P. A259–266.
159. Dendritic cell maturation and survival are differentially regulated by TNFR1 and TNFR2 / N. J. Maney, G. Reynolds, A. Krippner-Heidenreich, C. M. U. Hilkens // *J. Immunol.* – 2014. – Vol. 193. – P. 4914–4923.

160. Detection of minimal residual disease in hematologic malignancies by real-time quantitative PCR: principles, approaches, and laboratory aspects / V. H. van der Velden [et al.] // *Leukemia*. – 2003. – Vol. 17. – P. 1013–1034.
161. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis / R. Greene [et al.] // *Fertil Steril*. – 2009. – Vol. 91. – P. 32–39.
162. Dias, J. A. Antinuclear antibodies and endometriosis / J. A. Dias, R. M. de Oliveira, M. S. Abrao // *Int J Gynecol Obstet*. – 2006. – Vol. 93. – P. 262–263.
163. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease / N. Sinaii [et al.] // *Fertil. Steril*. – 2008. – Vol. 89, № 3. – P. 538–545.
164. Differences in time to natural conception between women with unexplained infertility and infertile women with minor endometriosis / A. Valentine [et al.] // *Human Reproduction*. – 2004. – Vol. 19, № 1. – P. 96–103.
165. Different concentrations of interleukins in the peritoneal fluid of women with endometriosis: Relationships with lymphocyte subsets / A. Gallinelli [et al.] // *Gynecol Endocrinol*. – 2004. – Vol. 18. – P. 144–151.
166. Diminished pregnancy rates in endometriosis due to impaired uterotubal transport assessed by hysterosalpingoscintigraphy / S. Kissler [et al.] // *BJOG*. – 2005. – Vol. 112. – P. 1391–1396.
167. Donaghay, M. Uterine receptivity: alterations associated with benign gynecological disease / M. Donaghay, B. A. Lessey // *Semin Reprod Med*. – 2007. – Vol. 25. – P. 461–475.
168. Donnez, J. Complications, Pregnancy and Recurrence in a Prospective Series of 500 Patients Operated on by the Shaving Technique for Deep Rectovaginal Endometriotic Nodules / J. Donnez, J. Squifflet // *Hum Reprod*. – 2010. – Vol. 25, № 8. – P. 1949–1958.
169. Dopamine agonist administration causes a reduction in endometrial implants through modulation of angiogenesis in experimentally induced endometriosis / E. Novella-Maestre [et al.] // *Hum Reprod*. – 2009. – Vol. 24. – P. 1025–1035.

170. Doxycycline causes regression of endometriotic implants: a rat model / P. Akkaya [et al.] // *Hum Reprod.* – 2009. – Vol. 24. – P. 1900–1908.
171. Dowlut-Mc Elroy, T. Endometriosis in adolescents / T. Dowlut-Mc Elroy, L. Strickland Julie // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 29. – P. 306–309.
172. Downregulation of CD36 results in reduced phagocytic ability of peritoneal macrophages of women with endometriosis / P. C. Chuang, M. H. Wu, Y. Shoji, S. J. Tsai // *J. Pathol.* – 2009. – Vol. 219, № 2. – P. 232–241.
173. Dulak, J. Anti-angiogenic and anti-inflammatory effects of statins: relevance to anti-cancer therapy / J. Dulak, A. Jozkowicz // *Curr. Cancer Drug Targets.* – 2005. – Vol. 5. – P. 579–594.
174. Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis / S. A. Treloar [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 202, № 6. – P. 534.
175. Effect of vascular endothelial growth factor inhibition on endometrial implant development in a murine model of endometriosis / A. G. Ricci [et al.] // *Reprod Sci.* – 2011. – Vol. 18. – P. 614–622.
176. Effect of pentoxifylline on vascular endothelial growth factor C and flk-1 expression on endometrial implants in the rat endometriosis model / N. F. Vlahos [et al.] // *Fertil Steril.* – 2010. – Vol. 93, № 4. – P. 1316–1323.
177. Effect of intravenous pentoxifylline in inflammatory response in patients undergoing nephrolithotomy / F. Izadpanah [et al.] // *J. Endourol.* – 2009. – Vol. 23, № 2. – P. 323–328 doi: 10.1089/end.2008.0474.Глава 7
178. Effects of 1,25-Di-hydroxy Vitamin D3 on Endometriosis / M. Miyashita [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol. 101, № 6. – P. 2371–2379.
179. Effects of BPA on female reproductive function: The involvement of epigenetic mechanism / S. Santangeli [et al.] // *General and Comparative Endocrinology.* – 2017. – Vol. 245. – P. 122–126.
180. Effects of previous ovarian surgery for endometriosis on the outcome of assisted reproduction treatment / S. Geber [et al.] // *Reprod Biomed Online.* – 2002. – Vol. 5, № 2. – P. 162–166.

181. Effects of repeated propranolol administration in a rat model of surgically induced endometriosis / O. Uzunlar [et al.] // *Eur. J. Obstet. & Gynecol. Reproduct. Biol.* – 2014. – Vol. 182. – P. 167–171.
182. Efficacies of vitamin D and omega-3 polyunsaturated fatty acids on experimental endometriosis / A. Akyol [et al.] // *Taiwan J. Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 55, № 6. – P. 835–839.
183. Eisenberg, V. H. Is there an association between autoimmunity and endometriosis? / V. H. Eisenberg, M. Zolti, D. Soriano // *Autoimmunity Reviews.* – 2012. – Vol. 11. – P. 806–814.
184. Elevated Serum Levels of sCD30 and IL6 and Detectable IL10 Precede Classical Hodgkin Lymphoma Diagnosis / L. I. Levin [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2017. – Vol. 26, № 7. – P. 1114–1123.
185. Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers / K. E. May [et al.] // *Human Reproduction Update.* – 2011. – Vol. 17, № 5. – P. 637–653.
186. Endometriosis and fertility – a consensus statement from a ACCEPT / J. Koch [et al.] // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* – 2012. – Vol. 52. – P. 513–522.
187. Endometriosis and oocyte quality / H. Saito [et al.] // *Gynecol Obstet Invest.* – 2002. – Vol. 53, Suppl. 1. – P. 46–51.
188. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? / T. M. D’Hooghe [et al.] // *Semin Reprod Med.* – 2003. – Vol. 21, № 2. – P. 243–254.
189. Endometriosis and systemic lupus erythematosus: a comparative evaluation of clinical manifestations and serological autoimmune phenomena / S. G. Pasoto [et al.] // *Am. J. Reprod Immunol.* – 2005. – Vol. 53. – P. 85–93.
190. Endometriosis and uterine malformations: infertility may increase severity of endometriosis / J. Boujenah [et al.] // *Infertility and Endometriosis.* – 2016. – Vol. 96. – P. 702–706.
191. Endometriosis in reproductive immunology / Z. Ulcová-Gallová [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2002. – Vol. 47, № 5. – P. 269–274.

192. Endometriosis allergic or autoimmune disease: pathogenetic aspects-a case control study / D. Caserta [et al.] // *Clin. Exp. Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 43, № 3. – P. 354–357.
193. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? / M. Kvaskoff [et al.] // *Hum Reprod Update.* – 2015. – Vol. 21. – P. 500–516.
194. Endometriosis: alternative methods of medical treatment / L. Muñoz-Hernando [et al.] // *Int. J. of Women's Health.* – 2015. – Vol. 2015, № 7. – P. 595–603.
195. Endometriosis: an inflammatory disease with a Th2 immune response component / S. Podgaec [et al.] // *Hum Reprod.* – 2007. – Vol. 22, № 5. – P. 1373–1379.
196. Endometriosis: pathogenesis and treatment / P. Vercellini, P. Viganò, E. Somigliana, L. Fedele // *Nat Rev Endocrinol.* – 2014. – Vol. 10, № 5. – P. 261–275.
197. *Endometriosis: Science and Practice* / ed. by Linda C. Giudice, Johannes L. H. Evers, David L. Healy. – Wiley-Blackwell, 2012. – 600 p.
198. Endometriosis-induced alterations in mouse metaphase II oocyte microtubules and chromosomal alignment: a possible cause of infertility / G. Mansour, R. K. Sharma, A. Agarwal, T. Falcone // *Fertil Steril.* – 2010. – Vol. 94. – P. 1894–1899.
199. Endostatin inhibits the growth of endometriotic lesions but does not affect fertility / C. M. Becker [et al.] // *Fertil Steril.* – 2005. – Vol. 84, Suppl. 2. – P. 1144–1155.
200. Enhanced epithelial to mesenchymal transition (EMT) and upregulated MYC in ectopic lesions contribute independently to endometriosis / K. Proestling [et al.] // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2015. – Vol. 13. – P. 75.
201. Epithelial to mesenchymal transition (EMT) seems to be regulated differently in endometriosis and the endometrium / J. Bartley [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2014. – Vol. 289. – P. 871–881.
202. ESHRE guideline: management of women with endometriosis / G. Dunselman [et al.] // *Human Reprod.* – 2014. – Vol. 29, № 3. – P. 400–412.
203. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis / S. Kennedy [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2005. – Vol. 20. – P. 2698–2704.

204. Espey, L. L. Current status of the hypothesis that mammalian ovulation is comparable to an inflammatory reaction / L. L. Espey // *Biol Reprod.* – 1994. – Vol. 50. – P. 233–238.
205. Eun Kwon, H. The role of HOX genes in human implantation / H. Eun Kwon, H. S. Taylor // *Ann. N. Y. Acad Sci.* – 2004. – Vol. 1034. – P. 1–18.
206. Eutopic and ectopic stromal cells from patients with endometriosis exhibit differential invasive, adhesive, and proliferative behavior / A. A. Delbandi [et al.] // *Fertil Steril.* – 2013. – Vol. 100, № 3. – P. 761–769.
207. Evaluation of risk factors associated with endometriosis / R. Hemmings [et al.] // *Fertil Steril.* – 2004. – Vol. 81, № 6. – P. 1513–1521.
208. Evaluation of Risk Factors Associated with Endometriosis in Infertile Women / M. Ashrafi, S. J. Sadatmahalleh, M. R. Akhoond, M. Talebi // *Int. J. Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 10, № 1. – P. 11–21.
209. Evaluation of serum anti Mullerian hormone levels to assess the ovarian reserve in women with severe endometriosis / A. Pacchiarotti [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2014. – Vol. 172. – P. 62–64.
210. Expression of cyclooxygenase-2 in eutopic endometrium and ovarian endometriotic tissue in women with severe endometriosis / S. Cho [et al.] // *Gynecol Obstet Invest.* – 2010. – Vol. 69. – P. 93–100.
211. Expression of Human Endogenous Gamma retroviral Sequences in Endometriosis and Ovarian Cancer / L. Hu [et al.] // *AIDS Research and Human Retroviruses.* – 2006. – Vol. 22, № 6. – P. 551–557.
212. Expression of inducible microsomal prostaglandin E synthase in local lesions of endometriosis patients / F. Chishima [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2007. – Vol. 57. – P. 218–226.
213. Expression of inflammatory cytokines in serum and peritoneal fluid from patients with different stages of endometriosis / Y. Y. Fan [et al.] // *Gynecol Endocrinol.* – 2018. – Vol. 8. – P. 1–6.

214. Expression of inhibitory-motif killer immunoglobulinlike receptor, KIR2DL1, is increased in natural killer cells from women with pelvic endometriosis / S. Matsuka [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2005. – Vol. 53. – P. 249–254.
215. Expression of the human endogenous retro virus-Wenvelopegene syncytin in endometriosis lesion / P. Oppelt [et al.] // *Gynecol Endocrinol.* – 2009. – Vol. 25, № 11. – P. 741–747.
216. Expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) on cultured human endometrial stromal cells and its role in the interaction with natural killers / P. Viganó [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1994. – Vol. 32, № 3. – P. 139–145.
217. Factors associated with early menarche: results from the French Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study / A. Gaudineau [et al.] // *BMC Public Health.* – 2010. – № 10. – P. 175.
218. Fadhlaoui, A. Endometriosis and infertility: how and when to treat? [Electronic resource] / A. Fadhlaoui, J. Bouquet de la Jolinière, A. Feki // *Front. Surg.* – 2014. – URL: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2014.00024>.
219. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis. Aclinicalstudy / S. Milingos [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2002. – Vol. 267, № 1. – P. 37–40.
220. Fertility Preservation in Endometriosis Patients: Anti-Müllerian Hormone Is a Reliable Marker of the Ovarian Follicle Density / E. Garavaglia [et al.] // *Front Surg.* – 2017. – Vol. 25. – P. 4–40.
221. Flow cytometric evaluation of leukocyte subpopulations in the follicular fluids of infertile patients / M. H. Lachapelle [et al.] // *Fertil. Steril.* – 1996. – Vol. 65, № 6. – P. 1135–1140.
222. Foda, A. Metformin as a new therapy for endometriosis, its effects on both clinical picture and cytokines profile / A. Foda // *Middle East Fertility Society J.* – 2012. – Vol. 17, № 4. – P. 262–267.
223. Follicular hormonal environment and embryo quality in women with endometriosis / N. Garrido [et al.] // *Hum Reprod Update.* – 2000. – Vol. 6. – P. 67–74.



224. From physiology to disease and targeted therapy: interleukin-6 in inflammation and inflammation-associated carcinogenesis / T. Rath [et al.] // Arch Toxicol. – 2015. – Vol. 89, № 4. – P. 541–544.
225. Fukunaga, M. Paratesticular endometriosis in a man with a prolonged hormonal therapy for prostatic carcinoma / M. Fukunaga // Pathol Res Pract. – 2012. – Vol. 208. – P. 59–61.
226. Garcia-Velasco, J. A. The use of aromatase inhibitors in *in vitro* fertilization / J. A. Garcia-Velasco // Fertil. and Steril. – 2012. – Vol. 98, № 6. – P. 1356–1358.
227. Gazvani, R. New considerations for the pathogenesis of endometriosis / R. Gazvani, A. Templeton // Int. J. of Gynecology & Obstetrics. – 2002. – Vol. 76. – P. 117–126.
228. Gazvani, R. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis / R. Gazvani, A. Templeton // Reproduction. – 2002. – Vol. 123, № 2. – P. 217–226.
229. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis / R. O. Burney [et al.] // Endocrinology. – 2007. – Vol. 148. – P. 3814–3826.
230. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets / N. Rahmioglu [et al.] // Hum. Reprod. – 2014. – Vol. 20. – P. 702–716.
231. Gertsch, J. Anti-inflammatory cannabinoids in diet towards a better understanding of CB2 receptor action / J. Gertsch // Commun. Integr. Biol. – 2008. – Vol. 1, № 1. – P. 26–18.
232. Giant endometrial cyst of the liver: a case report and review of the literature / M. A. De Raggi, F. Fusco, G. Marino, A. Izzo // G Chir. – 2016. – Vol. 37, № 2. – P. 79–83.
233. Giudice, L. C. Endometriosis / L. C. Giudice, L. C. Kao // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 1789–1799.

234. Giudice, L. C. Endometriosis / L. C. Giudice, L. M. Swiersz, R. O. Burney // *Endocrinology* / ed. by J. L. Jameson, L. J. De Groot. – New York : Elsevier, 2010. – P. 2356–2370.
235. Glaser, R. Stress-induced immune dysfunction: implications for health / R. Glaser, J. K. Kiecolt-Glaser // *Nat Rev Immunol.* – 2005. – Vol. 5. – P. 243–251.
236. Goenka, L. A peek into the drug development scenario of endometriosis – A systematic review / L. Goenka, M. George, M. Sen // *Biomed Pharmacother.* – 2017. – Vol. 90. – P. 575–585.
237. Guo, S. W. Recurrence of endometriosis and its control / S. W. Guo // *Hum Reprod Update.* – 2009. – Vol. 15. – P. 441–461.
238. Guo, S. W. Platelet-derived TGF-beta1 mediates the down-modulation of NKG2D expression and may be responsible for impaired natural killer (NK) cytotoxicity in women with endometriosis / S. W. Guo, Y. Du, X. Liu // *Hum Reprod.* – 2016. – Vol. 31. – P. 1462–1474.
239. Haider, S. Human Tumour Necrosis Factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium / S. Haider, M. Knöfler // *Placenta.* – 2009. – Vol. 30, № 2. – P. 111–123.
240. Halme, J. Altered maturation and function of peritoneal macrophages: possible role in pathogenesis of endometriosis / J. Halme, S. Becker, S. Haskill // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1987. – Vol. 156. – P. 783–789.
241. Harada, T. Role of cytokines in endometriosis / T. Harada, T. Iwabe, N. Terakawa // *Fertility and Sterility.* – 2001. – Vol. 76, № 1. – P. 1–10.
242. Harris, H. R. Endometriosis and systemic lupus erythematosus: a population-based case-control study / H. R. Harris, J. F. Simard, E. V. Arkema // *Lupus.* – 2016. – Vol. 25, № 9. – P. 1045–1049.
243. Heritable aspects of endometriosis: II. Clinical characteristics of familial endometriosis / R. Malinak, V. C. Buttram, S. Elias, J. L. Simpson // *American Journal of Obstetrics and Gynecology* . – 1980. – Vol. 137, Issue 3. – P. 332–337.
244. High rate of allergies among women with endometriosis / I. Matalliotakis [et al.] // *J Obstet Gynaecol.* – 2012. – Vol. 32, № 3. – P. 291–293.

245. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis / N. Sinaii [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 17. – P. 2715–2724.
246. High-dose atorvastatin causes regression of endometriotic implants: a rat model / M. Oktem [et al.] // *Hum Reprod.* – 2007. – Vol. 22. – P. 1474–1480.
247. Hirano, T. Interleukin 6 in autoimmune and inflammatory diseases: a personal memoir / T. Hirano // *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* – 2010. – Vol. 86, № 7. – P. 717–730.
248. Holoch, K. J. Endometriosis and infertility / K. J. Holoch, B. A. Lessey // *Clin. Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 53, № 2. – P. 429–438.
249. Hormonal therapy for endometriosis: from molecular research to bedside / C. Tosti [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2017. – Vol. 209. – P. 61–66.
250. HOXA-10 expression in the mid-secretory endometrium of infertile patients with either endometriosis, uterine fibromas or unexplained infertility / S. Matsuzaki [et al.] // *Hum Reprod.* – 2009. – Vol. 24, № 12. – P. 3180–3187.
251. Huang, H.Y. The cytokine network during embryo implantation / H.Y. Huang // *Chang Gung Med. J.* – 2006. – Vol. 29. – P. 25–36.
252. Hunter, C. A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease / C. A. Hunter, S. A. Jones // *Nat Immunol.* – 2015. – Vol. 16, № 5. – P. 448–457.
253. Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis / V. Anaf [et al.] // *Hum Reprod.* – 2002. – Vol. 17. – P. 1895–1900.
254. Hyperprolactinemia and luteal insufficiency in infertile patients with mild and minimal endometriosis / J. S. Cunha-Filho [et al.] // *Horm Metab Res.* – 2001. – Vol. 33, № 4. – P. 216–220.
255. Hypoxia-inhibited DUSP2 expression promotes IL-6/STAT3 signaling in endometriosis / K. Y. Hsiao [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2017. – Vol. 78, № 4. doi: 10.1111/aji.12690.
256. IgG anti-laminin-1 autoantibody and recurrent miscarriages / J. Inagaki [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2001. – Vol. 45. – P. 232–238.

257. Ikaros Is a Negative Regulator of B1 Cell Development and Function / A. Macias-Garcia [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2016. – Vol. 291, № 17. – P. 9073–9086.
258. IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$  concentrations in the peritoneal fluid of women with pelvic adhesions / Y. C. Cheong [et al.] // *Human Reproduction.* – 2002. – Vol. 17, № 1. – P. 69–75.
259. IL15 promotes growth and invasion of endometrial stromal cells and inhibits killing activity of NK cells in endometriosis / J. J. Yu [et al.] // *Reproduction.* – 2016. – Vol. 152. – P. 151–160.
260. IL-27 triggers IL-10 production in Th17 cells via a c-Maf/ROR $\gamma$ t/Blimp-1 signal to promote the progression of endometriosis / K. K. Chang [et al.] // *Cell Death Dis.* – 2017. – Vol. 8, № 3. – P. 26–66.
261. IL-4 regulates Bim expression and promotes B cell maturation in synergy with BAFF conferring resistance to cell death at negative selection checkpoints / A. Granato [et al.] // *J. Immunol.* – 2014. – Vol. 15, № 192(12). – P. 5761–5775.
262. Immunerosettes of T and B lymphocytes in infertile women with endometriosis / S. Z. Badawy, V. Cuenca, A. Stitzel, D. Tice // *J. Reprod. Med.* – 1987. – Vol. 32. – P. 194–197.
263. Immune-suppressive effects of interleukin-6 on T-cell-mediated anti-tumor immunity / H. Tsukamoto [et al.] // *Cancer Sci.* – 2017. – Vol. 109, № 3. – P. 523–530.
264. Impact of endometriosis on quality of life and mental health: pelvic pain makes the difference / F. Facchin [et al.] // *J Psychosom Obstet Gynaecol.* – 2015. – Vol. 36, № 4. – P. 135–141.
265. Impact of endometriosis on women's lives: a qualitative study / M. Moradi [et al.] // *BMC Women's Health.* – 2014. – № 14. – P. 123.
266. Implication of the RAGE-EN-RAGE axis in endometriosis / I. Sharma [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2010. – Vol. 110, № 3. – P. 199–202.
267. Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility / J. E. Miller [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, № 4. – P. 7138–7147.

268. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors / S. A. Missmer [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 160. – P. 784–796.
269. Increased concentration of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in follicular fluid of infertile women with endometriosis / M. G. Da Broi [et al.] // *Cell Tissue Res.* – 2016. – Vol. 366. – P. 231–242.
270. Increased activation of pelvic macrophages in infertile women with mild endometriosis / J. Halme [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1983. – Vol. 145. – P. 333–337.
271. Increased CD86 but Not CD80 and PD-L1 Expression on Liver CD68+ Cells during Chronic HBV Infection / E. A. Said [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11. – P. e0158265.
272. Increased expression of pattern recognition receptors and nitric oxide synthase in patients with endometriosis / S. G. Yeo [et al.] // *Int. J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 10, № 9. – P. 1199–1208.
273. Increased interleukin-6 levels in peritoneal fluid of infertile patients with active endometriosis / T. Harada [et al.] // *Am. J. of Obstetrics & Gynecology.* – 1997. – Vol. 176, № 3. – P. 593–597.
274. Increased percentage of Th17 cells in peritoneal fluid is associated with severity of endometriosis / M. Gogacz [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2016. – Vol. 117. – P. 39–44.
275. Infertile women with deep and intraperitoneal endometriosis: comparison of fertility outcome according to the extent of surgery / N. Douay-Hauser [et al.] // *J. Minim Invasive Gynecol.* – 2011. – Vol. 18. – P. 622–628.
276. Infliximab may reverse the toxic effects induced by tumor necrosis factor alpha in human spermatozoa: an *in vitro* model / T. M. Said [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2005. – Vol. 83. – P. 1665–1673.
277. Integrin CD11b negatively regulates TLR-triggered inflammatory responses by activating Syk and promoting degradation of MyD88 and TRIF via Cbl-b / C. Han [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2010. – Vol. 11, № 8. – P. 734–742.

278. Interleukin-1 regulates its own receptors in human endometrial cells via distinct mechanisms / C. Bellehumeur [et al.] // *Human Reprod.* – 2009. – Vol. 24, № 9. – P. 2193–2204.
279. Interleukin-4 and prostaglandin E2 synergistically up-regulate 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in endometrioma stromal cells / Y. Urata [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98. – P. 1583–1590.
280. Interleukin-4 induces expression of eotaxin in endometriotic stromal cells / Z. OuYang [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94, № 1. – P. 58–62.
281. Interleukin-4 stimulates proliferation of endometriotic stromal cells / Z. OuYang [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2008. – Vol. 173, № 2. – P. 463–469.
282. Interleukin-6 and tumour necrosis factor alpha-mediated expression of hepatocyte growth factor by stromal cells and its involvement in the growth of endometriosis / K. N. Khan [et al.] // *Hum Reprod.* – 2005. – Vol. 20, № 10. – P. 2715–2723.
283. Interleukin-6 and other soluble factors in peritoneal fluid and endometriomas and their relation to pain and aromatase expression / I. Velasco [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 84, № 2. – P. 199–205.
284. Interleukin-6/STAT3 signaling regulates the ability of naive T cells to acquire B-cell help capacities / F. Eddahri [et al.] // *Blood.* – 2009. – Vol. 113, № 11. – P. 2426–2433.
285. Intrafollicular interleukin-8, interleukin-12, and adrenomedullin are the promising prognostic markers of oocyte and embryo quality in women with endometriosis / A. K. Singh [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2016. – Vol. 33. – P. 1363–1372.
286. Intraperitoneal inflammation decreases endometriosis in a mouse model / N. M. Nowak [et al.] // *Hum Reprod.* – 2008. – Vol. 23. – P. 2466–2474.
287. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome / S. Nuojuua-Huttunen [et al.] // *Hum. Reprod.* – 1999. – № 14. – P. 698–703.
288. Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis / G. Izumi [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2018. – Jan 5. doi: 10.1111/jog.13559.

289. Iron storage is significantly increased in peritoneal macrophages of endometriosis patients and correlates with iron overload in peritoneal fluid / J. C. Lousse [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 91. – P. 1668–1675.
290. Irritable bowel syndrome and chronic constipation in patients with endometriosis / M. M. Meurs-Szojda, V. Mijatovic, R. J. Felt-Bersma, P. G. Hompes // *Colorectal Dis.* – 2011. – Vol. 13, № 1. – P. 67–71.
291. Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies / E. Kelechi [et al.] // *Fertil Steril.* – 2012. – Vol. 98, № 3. – P. 702–712.
292. Is endometriosis an autoimmune disease? / N. Gleicher, A. el-Roeiy, E. Confino, J. Friberg // *Obstet. Gynecol.* – 1987. – Vol. 70. – P. 115–122.
293. Is endometriosis associated with systemic subclinical inflammation? / A. Agic [et al.] // *Gynecol Obstet Invest.* – 2006. – Vol. 62, № 3. – P. 139–147.
294. Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature / A. M. Sanchez [et al.] // *J. of Ovarian Research.* – 2017. – Vol. 10, № 1. – P. 43.
295. Is there diagnostic value in detection of immunoglobulin G antibodies to the Epstein-Barr virus early antigen? / A. Crowley [et al.] // *Biores Open Access.* – 2012. – Vol. 6. – P. 291–296.
296. Jabr, F. I. An unusual cause of abdominal pain in a male patient: endometriosis / F. I. Jabr, V. Mani // *Avicenna J. Med.* – 2014. – Vol. 4, № 4. – P. 99–101.
297. Jeong, E. Intrinsic and Extrinsic Regulation of Innate Immune Receptors / E. Jeong, J. Y. Lee // *Yonsei Med. J.* – 2011. – Vol. 52, № 3. – P. 379–392.
298. Jeung, I. Decreased Cytotoxicity of Peripheral and Peritoneal Natural Killer Cell in Endometriosis / I. Jeung, K Cheon, M. R. Kim // *BioMed Research International.* – 2016. – Vol. 2016. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2916070>.
299. Johnson, N. P. Consensus on current management of endometriosis / N. P. Johnson, L. Hummelshoj // *Hum. Reprod.* – 2013. – Vol. 28, № 6. – P. 1552–1568.
300. Kamencic, H. Pentoxifylline after conservative surgery for endometriosis: a randomized, controlled trial / H. Kamencic, J. A. Thiel // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2008. – Vol. 15, № 1. – P. 62–66.

301. Kennedy, M. K. Deciphering CD30 ligand biology and its role in humoral immunity / M. K. Kennedy, C.R. Willis, R. J. Armitage // *Immunology*. – 2006. – Vol. 118, № 2. – P. 143–152.
302. Khan, N. Multitargeted therapy of cancer by green tea polyphenols / N. Khan, H. Mukhtar // *Cancer Lett.* – 2008. – Vol. 269. – P. 269–280.
303. Kierdorf, K. RAGE regulation and signaling in inflammation and beyond / K. Kierdorf, G. Fritz // *J. Leukoc. Biol.* – 2013. – Vol. 94. – P. 55–68.
304. Kin, N. W. It takes nerve to tell T and B cells what to do / N. W. Kin, V. M. Sanders // *Leukoc Biol.* – 2006. – Vol. 79. – P. 1093–1104.
305. Kishimoto, T. IL-6: from its discovery to clinical applications / T. Kishimoto // *Int. Immunol.* – 2010. – Vol. 22, № 5. – P. 347–352.
306. Kokcu, A. Possible effects of endometriosis-related immune events on reproductive function / A. Kokcu // *Arch Gynecol Obstet.* – 2013. – Vol. 287. – P. 1225–1233.
307. Králíčková, M. Immunological aspects of endometriosis: a review / M. Králíčková, V. Vetvicka / *Ann Transl Med.* – 2015. – Vol. 3, № 11. – P. 153 – 157.
308. Lang, G. A. Autoantibodies in endometriosis sera recognize a Thomsen–Friedenreich-like carbohydrate antigen / G. A. Lang, G. R. Yeaman // *J. Autoimmun.* – 2001. – Vol. 16. – P. 151–161.
309. Laparoscopic surgery for endometriosis / J. M. Duffy [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – Vol. 3, № 4. – CD011031.
310. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis / T. Z. Jacobson [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – Vol. 20, № 1. – CD001398.
311. Laschke, M. W. Anti-angiogenic treatment strategies for the therapy of endometriosis / M. W. Laschke, M. D. Menger // *Hum Reprod Update.* – 2012. – Vol. 18. – P. 682–702.
312. Lebovic, D. I. Immunobiology of endometriosis / D. I. Lebovic, M. D. Mueller, R. N. Taylor // *Fertil Steril.* – 2001. – Vol. 75, № 1. – P. 1–10.



313. Li, B. Evaluation of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 levels in serum and peritoneal fluid of patients with endometriosis / B. Li, F. Jin, L. Yang // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2000. – Vol. 35, № 3. – P. 166–168.
314. Ligand recognition specificity of leukocyte integrin  $\alpha M\beta 2$  (Mac-1, CD11b/CD18) and its functional consequences / N. P. Podolnikova [et al.] // *Biochemistry.* – 2015. – Vol. 54, № 6. – P. 1408–1420.
315. Lin, L. RAGE signaling in inflammation and arterial aging / L. Lin, S. Park, E. G. Lakatta // *Front Biosci.* – 2009. – Vol. 14. – P. 1403–1413.
316. Linterman, M. A. Signals that influence T follicular helper cell differentiation and function / M. A. Linterman, C. G. Vinuesa // *Semin Immunopathol.* – 2010. – Vol. 32, № 2. – P. 183–196.
317. Lipoxin A4 Prevents the Progression of De Novo and Established Endometriosis in a Mouse Model by Attenuating Prostaglandin E2 Production and Estrogen Signaling / R. Kumar [et al.] // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9, № 2. –e89742.
318. Liu, Y. Mechanism of elevated vascular endothelial growth factor levels in peritoneal fluids from patients with endometriosis / Y. Liu, L. Lv // *J. Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* – 2004. – Vol. 24, № 5. – P. 470–472.
319. Localization of anti-endometrial antibody binding in women with endometriosis using a double-labeling immunohistochemical method / S. H. Kennedy [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1990. – Vol. 97. – P. 671–674.
320. Louise, F. Wilson Age at Menarche, Level of Education, Parity and the Risk of Hysterectomy: A Systematic Review and Meta-Analyses of PopulationBased Observational Studies / Louise F. Wilson, Gita D. Mishra. // *PLoS ONE.* – 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0151398.
321. Low prevalence of DNA viruses in the human endometrium and endometriosis / A. L. Ves-tergaard [et al.] // *Arch Virol.* – 2010. – Vol. 155, № 5. – P. 695–703.
322. Lu, D. Anti-TNF- $\alpha$  treatment for pelvic pain associated with endometriosis / D. Lu, H. Song, G. Shi // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – Vol. 3. – CD008088.

323. Lymphocyte Disturbances in Primary Antiphospholipid Syndrome and Application to Venous Thromboembolism Follow-Up / L. Simonin [et al.] // *Clin. Rev. Allergy. Immunol.* – 2017. – Vol. 53, № 1. – P. 14–27.
324. Macer, M. L. Endometriosis and infertility. A review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility / M. L. Macer, H. S. Taylor // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2012. – Vol. 39, № 4. – P. 535–549.
325. Macrophages are alternatively activated in patients with endometriosis and required for growth and vascularization of lesions in a mouse model of disease / M. Bacci [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2009. – Vol. 175, № 2. – P. 547–556.
326. Madny, E. H. Efficacy of letrozole in treatment of endometriosis-related pain / E. H. Madny // *East Fertility Society J.* – 2014. – Vol. 19, Issue 1. – P. 64–68.
327. Mahutte, N. G. New advances in understanding of endometriosis related infertility / N. G. Mahutte, A. Arici // *J. Reprod. Immunol.* – 2002. – Vol. 55. – P. 73–83.
328. Martensen, P. M. Virus Infection and Type I Interferon in Endometriosis / P. M. Martensen, A. L. Vestergaard, U. B. Knudsen // *Endometriosis – Basic Concepts and Current Research Trends* / ed. by K. Chaudhury. – InTech., 2012. – 490 p.
329. Mathur, S. Endometrial autoantigens eliciting immunoglobulin IgG, IgA, and IgM responses in endometriosis / S. Mathur, D. E. Garza, L. F. Smith // *Fertil. Steril.* – 1990. – Vol. 54. – P. 56–63.
330. Mathur, S. P. Autoimmunity in endometriosis: relevance to infertility / S. P. Mathur // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2000. – Vol. 44, № 2. – P. 89–95.
331. Mavrelos, D. Treatment of Endometriosis in Women Desiring Fertility / D. Mavrelos, E. Saridogan // *J. of Obstetrics and Gynaecology of India.* – 2015. – Vol. 65, № 1. – P. 11–16.
332. Mc Laren, J. Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis / J. Mc Laren // *Hum Reprod Update.* – 2000. – Vol. 6, № 1. – P. 45–55.
333. Medical treatments for endometriosis-associated pelvic pain / G. Zito [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – Vol. 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/191967>.

334. Mettler, L. Impact of medical and surgical treatment of endometriosis on the cure of endometriosis and pain / L. Mettler, R. Ruprai, I. Alkatout // *Biomed Res Int.* – 2014. – Vol. 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/264653>.
335. Mitogen induced production of polyclonal IgG is decreased in women with severe endometriosis / H. M. Gebel [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1993. – Vol. 29. – P. 124–130.
336. Modulation of NK cell lytic function by endometrial secretory factors: potential role in endometriosis / E. Somigliana [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1996. – Vol. 36, № 5. – P. 295–300.
337. Molecular aspects of development and regulation of endometriosis / Y. B. Aznaurova [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology.* – 2014. – Vol. 12. – P. 50.
338. Moravek, M.B. Thiazolidinediones as therapy for endometriosis: a case series / M. B. Moravek, E. A. Ward, D. I. Lebovic // *Gynecol Obstet Invest.* – 2009. – Vol. 68. – P. 167–170.
339. Mosbah, A. Interleukin-6, intracellular adhesion molecule-1, and glycodelin A levels in serum and peritoneal fluid as biomarkers for endometriosis / A. Mosbah, Y. Nabel, E. Khashaba // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2016. – Vol. 134, № 3. – P. 247–251.
340. Muramyldipeptide augments the actions of lipopolysaccharide in mice by stimulating macrophages to produce pro-IL-1 $\beta$  and by down-regulation of the suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) / Y. Shikama [et al.] // *Innate Immun.* – 2011. – Vol. 17, № 1. – P. 3–15.
341. Murdoch, M. Selective progesterone receptor modulators and their use within gynaecology / M. Murdoch, M. Roberts // *The Opstetrician end Gynaecologist.* – 2014. – Vol. 16, Issue 1. – P. 46–50.
342. Muscato, J. J. Sperm phagocytosis by human peritoneal macrophages: a possible cause of infertility in endometriosis / J. J. Muscato, A. F. Haney, J. B. Weinberg // *Am J Obstet Gynecol.* – 1982. – Vol. 1, № 144(5). – P. 503–510.
343. Nair, S. S. Thoracic Endometriosis Syndrome: A Veritable Pandora's Box / S. S. Nair // *Nayar J. J Clin Diagn Res.* – 2016. – Vol. 10, № 4. – QR04–8. Natural

- killer cell activity in endometriosis: correlation between serum estradiol levels and cytotoxicity / G. G. Garzetti [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. – 1993. – Vol. 81, № 5. – P. 665–668.
344. Nap A. W., Groothuis P. G., Demir A. Y., Evers J. L. H., Dunselman G. A. J. Pathogenesis of endometriosis//*Best Practice&Research Clinical Obstetrics and Gynecology*.-2004.-Vol.18.-№2.-P.233-244.
345. Natural therapies assessment for the treatment of endometriosis / A. G. Ricci [et al.] // *Human Reproduct.* – 2013. – Vol. 28, № 1. – P. 178–188.
346. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an adjunct to CA-125 for the diagnosis of endometriosis / S. Cho [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2008. – Vol. 90. – P. 2073–2079.
347. No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live- birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination / E. Werbrouck, C. Spiessens, C. Meuleman, T. D'Hooghe // *Fertil. Steril.* – 2006. – Vol. 86. – P. 566–571.
348. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection / S. E. Girardin [et al.] // *J Biol Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 8869–8872.
349. Nothnick, W. B. Immunomodulation of rat endometriotic implant growth and protein production / W. B. Nothnick, T. E. Curry, M. W. Vernon // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1994. – Vol. 31, № 2–3. – P. 151–162.
350. Odukoya, O. A. Serum endometrial IgG antibodies and soluble CD23 concentrations in patients with endometriosis / O. A. Odukoya, A. Bansal, I. Cooke // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 1996. – Vol. 75, № 10. – P. 927–931.
351. Olivennes, F. Resultats des FIV en cas d'endometriose [Results of IVF in women with endometriosis] / F. Olivennes // *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* – 2003. – Vol. 32(8 Pt. 2). – S. 45–47.
352. Omer, N. Effect of metformin treatment on some blood biomarkers in women with endometriosis / N. Omer, M. Taher, H. Skheel // *Iraqi J. of Pharmaceutical Sciences.* – 2017. – Vol. 25, № 1. – P. 28–36.

353. Oral Administration of Pentoxifylline Reduces Endometriosis-Like Lesions in a Nude Mouse Model / M. Perelló [et al.] // *Reprod Sci.* – 2017. – Vol. 24, № 6. – P. 911–918.
354. Ozkan, S. Advances in Treatment Options of Endometriosis / S. Ozkan, A. Arici // *Gynecol Obstet Invest.* – 2009. – Vol. 67. – P. 81–91.
355. Paracrine regulation of endometriotic tissue / F. Minici [et al.] // *Gynecol Endocrinol.* – 2007. – Vol. 23. – P. 574–580.
356. Parasar, P. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management / P. Parasar, P. Ozcan, K. L. Terry // *Curr Obstet Gynecol Rep.* – 2017. – Vol. 6, № 1. – P. 34–41.
357. Parazzini, F. Endometriosis: Epidemiology, and Etiological Factors / F. Parazzini, P. C. Vercellini, Pelucchi // *Nature reviews endocrinology.* – 2014. – Vol. 10. – P. 261–275. doi:10.1038/nrendo.2013.255
358. Pathogenesis of endometriosis / A. W. Nap [et al.] // *Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynecology.* – 2004. – Vol. 18, № 2. – P. 233–244.
359. Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress / A. Augoulea [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics.* – 2012. – Vol. 286, Issue 1. – P. 99–103.
360. Pathogenesis of endometriosis: the role of initial infection and subsequent sterile inflammation (Review) / H. Kobayashi, Y. Higashiura, H. Shigetomi, H. Kajihara // *Mol Med Rep.* – 2014. – № 9(1). – P. 9–15.
361. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility / S. Gupta [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2008. – Vol. 90. – P. 247–257.
362. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility / S. Gupta [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2008. – Vol. 90, № 2. – P. 247–257.
363. Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis / S. H. Ahn [et al.] // *Biomed Research International.* – 2015. – Vol. 2015. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/795976>

364. Patients with endometriosis of the rectosigmoid have higher percentage of natural killer cells in peripheral blood / J. A. Dias [et al.] // *J. Minim Invasive Gynecol.* – 2012. – Vol. 19, № 3. – P. 317–324.
365. Paul, S. Role of gamma-delta ( $\gamma\delta$ ) T cells in autoimmunity / S. Paul, Lal G. Shilpi // *J Leukoc Biol.* – 2015. – Vol. 97, № 2. – P. 259–271.
366. Pentoxifylline for endometriosis / D. Lu [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2012. – № 1. – CD007677.
367. Pentoxifylline therapy after laparoscopic surgery for different stages of endometriosis: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study / S. Alborzi [et al.] // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2007. – Vol. 14, № 1. – P. 54–58.
368. Pentoxifylline versus medical therapies for subfertile women with endometriosis / D. Lv [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2009. – Vol. 8, № 3. – CD007677.
369. Pentoxifylline versus placebo in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a pilot randomized clinical trial / J. Balasch [et al.] // *Hum Reprod.* – 1997. – Vol. 12, № 9. – P. 2046–2050.
370. Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease / J. C. Lousse [et al.] // *Front Biosci.* – 2012. – Vol. 1, № 4. – P. 23–40.
371. Peritoneal fluid cytokines related to endometriosis in patients evaluated for infertility / H. Jørgensen [et al.] // *Fertil Steril.* – 2017. – Vol. 107, № 5. – P. 1191–1199.
372. Peritoneal macrophage depletion by liposomal bisphosphonate attenuates endometriosis in the rat model / E. Haber [et al.] // *Hum Reprod.* – 2009. – № 24. – P. 398–407.
373. Peter, G. Endometriosis: the way forward / G. Peter, A. Hompes, V. Mijatovic // *Gynecol Endocrinol.* – 2007. – № 23. – P. 5–12.
374. Phase I clinical trial of oral 2-methoxyestradiol, an antiangiogenic and apoptotic agent, in patients with solid tumors / W. L. Dahut [et al.] // *Cancer Biol Ther.* – 2006. – № 5. – P. 22–27.

375. Phosphodiesterase inhibition decreases nuclear factor-kappaB activation and shifts the cytokine response toward anti-inflammatory activity in acute endotoxemia / R. Coimbra [et al.] // *J Trauma*. – 2005. – Vol. 53, № 3. – P. 575–582.
376. Pituitary ovarian dysfunction as a cause for endometriosis-associated and unexplained infertility / D. J. Cahill [et al.] // *Hum Reprod*. – 1995. – № 10. – P. 3142–3146.
377. Pluchino, N. Endometriosis and Stem Cell Trafficking / N. Pluchino, H. S. Taylor // *Reprod Sci*. – 2016. – Vol. 23, № 12. – P. 1616–1619.
378. Pollard, J. W. Macrophages define the invasive microenvironment in breast cancer / J. W. Pollard // *J. Leukoc. Biol*. – 2008. – Vol. 84. – P. 623–630.
379. Post-operative endometriosis recurrence: a plea for prevention based on pathogenetic, epidemiological and clinical evidence / P. Vercellini [et al.] // *Reprod Bio-Med. Online*. – 2010. – Vol. 21. – P. 259–265.
380. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial / M. A. Bedaiwy [et al.] // *Hum. Reprod*. – 2002. – Vol. 17. – P. 426–431.
381. Pregnancy loss and endometriosis: pathogenic role of anti-laminin-1 autoantibodies / J. Inagaki [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci*. – 2005. – Vol. 1051. – P. 174–184.
382. Prevalence of endometriosis in women with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome / R. Matorras [et al.] // *Lupus*. – 2007. – № 16. – P. 736–740.
383. Proangiogenic Tie2(+) macrophages infiltrate human and murine endometriotic lesions and dictate their growth in a mouse model of the disease / A. Capobianco [et al.] // *Am. J. Pathol*. – 2011. – Vol. 179, № 5. – P. 2651–2659.
384. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol / S. E. Bulun [et al.] // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2006. – Vol. 248, № 1–2. – P. 94–103.
385. Pro-inflammatory cytokines for evaluation of inflammatory status in endometriosis / A. M. Malutan [et al.] // *Cent Eur J Immunol*. – 2015. – Vol. 40, № 1. – P. 96–102.

386. Promotion of angiogenesis and proliferation cytokines patterns in peritoneal fluid from women with endometriosis / H. Rakhila [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2016. – Vol. 116. – P. 1–6.
387. Promotion of angiogenesis and proliferation cytokines patterns in peritoneal fluid from women with endometriosis / H. Rakhila [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2016. – Vol. 116. – P. 1–6.
388. Prospective Evaluation of a Panel of Plasma Cytokines and Chemokines as Potential Markers of Pelvic Endometriosis in Symptomatic Women / A. L. Rocha [et al.] // *Gynecol Obstet Invest.* – 2016. – Vol. 81, № 6. – P. 512–517.
389. Protein oxidative stress markers in peritoneal fluids of women with deep infiltrating endometriosis are increased / P. Santulli [et al.] // *Human Reproduction.* – 2015. – Vol. 30, Issue 1. – P. 49–60.
390. Psychological aspects of endometriosis: differences between patients with or without pain on four psychological variables / H. L. Eriksen [et al.] // *Eur. J. Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2008. – Vol. 139, № 1. – P. 100–105.
391. Quality of life of the woman carrier of endometriosis: systematized review / A. L. L. Ferreira, M. M. M. Bessa, J. Drezett, L. C. de Abreu // *Reprodução & Climatério.* – 2016. – Vol. 31, Issue 1. – P. 48–54.
392. Quantitative and qualitative peritoneal immune profiles, T-cell apoptosis and oxidative stress-associated characteristics in women with minimal and mild endometriosis / J. Mier-Cabrera [et al.] // *BJOG.* – 2011. – Vol. 118, № 1. – P. 6–16.
393. RAGE in tissue homeostasis, repair and regeneration / G. Sorcib, F. Riuzzi, I. Giambanco, R. Donato // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 2013. – Vol. 1833. – P. 101–109.
394. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis / C. A. Petta [et al.] // *Hum Reprod.* – 2005. – Vol. 20. – P. 1993–1998.



395. Recurrence of endometrioma after laparoscopic excision and its prevention by medical management / K. Koga [et al.] // *Front Biosci.* – 2013. – № 5. – P. 676–683.
396. Rediscovering peritoneal macrophages in a murine endometriosis model / M. Yuan [et al.] // *Hum Reprod.* – 2017. – Vol. 32, № 1. – P. 94–102.
397. Regression of Endometrial Implants by Resveratrol in an Experimentally Induced Endometriosis Model in Rats / A. M. Ergenoglu [et al.] // *Reproduct. Sci.* – 2013. – № 20. – P. 1230–1236.
398. Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current system / P. Vercellini [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2006. – Vol. 21. – P. 2679–2685.
399. Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study / C. M. Peterson [et al.] // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2013. – Vol. 208, № 6. – P. 451–451.
400. Rizner, T. L. Estrogen metabolism and action in endometriosis / T. L. Rizner // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 13, № 307(1–2). – P. 8–18.
401. Role of Interleukin-6 and Its Receptor in Endometriosis / S. Li [et al.] // *Med. Sci Monit.* – 2017. – Vol. 5, № 23. – P. 3801–3807.
402. Role of NK cells and HLA-G in endometriosis / N. Maeda [et al.] // *Front Biosci (Schol Ed).* – 2012. – Vol. 1, № 4. – P. 1568–1581.
403. Roles of peripheral B1 cells in the individualized treatment of adult idiopathic thrombocytopenic purpura / H. Q. Luo [et al.] // *Genet Mol Res.* – 2015. – Vol. 14, № 1. – P. 21–28.
404. Roshan, M. H. The Role of TLR2, TLR4, and TLR9 in the Pathogenesis of Atherosclerosis / M. H. Roshan, A. Tambo, N. P. Pace // *Int. J. Inflam.* – 2016. – Vol. 2016. – 1532832. DOI: 10.1155/2016/1532832.
405. Röszer, T. Transcriptional control of apoptotic cell clearance by macrophage nuclear receptors / T. Röszer // *Apoptosis.* – 2017. – Vol. 22, № 2. – P. 284–294.
406. Roth, H. Psychosomatische Aspekte der Endometriose / H. Roth. – Kiel, Germany: Universitait Kiel, 1996.

407. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-Top Guideline № 24: Endometriosis, Investigation and Management. – London : Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2006.
408. Russell, D. L. Molecular mechanisms of ovulation: co-ordination through the cumulus complex / D. L. Russell, R. L. Robker // *Hum Reprod Update*. – 2007. – Vol. 13. – P. 289–312.
409. Sampson, J. A. Heterotopic or misplaced endometrial tissue / J. A. Sampson // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1925. – Vol. 10, № 5. – P. 649–664.
410. Scavenger receptor structure and function in health and disease / I. A. Zani [et al.] // *Cells*. – 2015. – Vol. 4. – P. 178–201.
411. Schittenhelm, L.  $\beta$ 2 Integrins As Regulators of Dendritic Cell, Monocyte, and Macrophage Function / L. Schittenhelm, C. M. Hilkens, V. L. Morrison // *Front Immunol*. – 2017. – Vol. 8. – P. 1866.
412. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs): progesterone receptor action, mode of action on the endometrium and treatment options in gynecological therapies / A. Wagenfeld [et al.] // *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. – 2016. – Vol. 20, Issue 9. – P. 1045–1054.
413. Self-management and psychological-sexological interventions in patients with endometriosis: strategies, outcomes, and integration into clinical care / L. Buggio [et al.] // *Int. J. Womens Health*. – 2017. – № 9. – P. 281–293.
414. Seli, E. Endometriosis: interaction of immune and endocrine systems / E. Seli, A. Arici // *Semin Reprod Med*. – 2003. – Vol. 21. – P. 135–144.
415. Serhan, C. N. Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution / C. N. Serhan // *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*. – 2005. – Vol. 73. – P. 141–162.
416. Serum Anti Müllerian Hormone Levels before Surgery in Patients with Ovarian Endometriomas Compared to Other Benign Ovarian Cysts / J. H. Jeon [et al.] // *J. Menopausal. Med*. – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 142–148. DOI: 10.6118/jmm.2015.21.3.142

417. Serum antiendometrial antibodies and diagnosis of endometriosis / G. W. Randall [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2007. – Vol. 58, № 4. – P. 374–382.
418. Serum anti-inflammatory cytokines for the evaluation of inflammatory status in endometriosis / A. M. Mălutan [et al.] // *J. Res. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 20, № 7. – P. 668–674.
419. Serum-level changes of vascular endothelial growth factor in children with infantile hemangioma after oral propranolol therapy / X. D. Chen [et al.] // *Pediatr. Dermatol.* – 2013. – Vol. 30. – P. 549–553.
420. Sethi, S. Role of TLR-/NLR-signaling and the associated cytokines involved in recruitment of neutrophils in murine models of *Staphylococcus aureus* infection / S. Sethi, T. Chakraborty // *Virulence.* – 2011. – Vol. 2, Issue 4. – P. 316–328.
421. Sikora, J. Association of the Precursor of Interleukin-1 $\beta$  and Peritoneal Inflammation-Role in Pathogenesis of Endometriosis / J. Sikora, A. Mielczarek-Palacz, Z. Kondera-Anasz // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2016. – Vol. 30, № 6. – P. 831–837.
422. Simultaneous detection and evaluation of four subsets of CD4+ t lymphocyte in lesions and peripheral blood in endometriosis / M. Takamura [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2015. – Vol. 74, № 6. – P. 480–486.
423. Sourial, S. Theories on the Pathogenesis of Endometriosis / S. Sourial, N. Tempest, D. K. Hapangama // *International Journal of Reproductive Medicine.* – 2014. – Vol. 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/179515>.
424. Starkey, E. Propranolol for infantile haemangiomas: a review / E. Starkey, H. Shahidullah // *Arch. Dis. Child.* – 2011. – Vol. 96. – P. 890–893.
425. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / E. F. Remmers [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357, № 10. – P. 977–986.
426. Stem cells in endometrium and their role in the pathogenesis of endometriosis / P. G. M. Figueira, M. S. Abrão, G. Krikun, H. Taylor // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 2011. – Vol. 1221, № 1. – P. 10–17.
427. Steroids and protein markers in the follicular fluid as indicators of oocyte quality in patients with and without endometriosis / D. M. Wunder, M. D. Mueller, M. H.

- Birkhäuser, N. A. Bersinger // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2005. – Vol. 22. – P. 257–264.
428. Stilley, J. A. W. Cellular and molecular basis for endometriosis-associated infertility / J. A. W. Stilley, J. A. Birt, K. L. Sharpe-Timms // *Cell Tissue Res.* – 2012. – Vol. 349. – P. 849–862.
429. Subpopulations of macrophages within eutopic endometrium of endometriosis patients / A. Takebayashi [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2015. – Vol. 73, № 3. – P. 221–231.
430. Suppression of annexin A2 by prostaglandin E(2) impairs phagocytic ability of peritoneal macrophages in women with endometriosis / M. H. Wu, P. C. Chuang, Y. J. Lin, S. J. Tsai // *Hum Reprod.* – 2013. – Vol. 28. – P. 1045–1053.
431. Suppression of matrix metalloproteinase-9 by prostaglandin E(2) in peritoneal macrophage is associated with severity of endometriosis / M. H. Wu [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2005. – Vol. 167. – P. 1061–1069.
432. Suppressive regulatory T cells and latent transforming growth factor- $\beta$ -expressing macrophages are altered in the peritoneal fluid of patients with endometriosis / T. Hanada [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 9.
433. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach / P. Vercellini [et al.] // *Hum Reprod.* – 2009. – Vol. 24. – P. 254–269.
434. Szczepańska, M. Risk factors analysis of endometrial cysts recurrence after their surgical removal / M. Szczepańska, J. Skrzypczak // *Ginekol Pol.* – 2007. – Vol. 78, № 11. – P. 847–851.
435. Takada, H. Enhancement of TLR-mediated innate immune responses by peptidoglycans through NOD signaling / H. Takada, A. Uehara // *Curr Pharm Des.* – 2006. – Vol. 12, № 32. – P. 4163–4172.
436. Takashima, A. Neutrophil plasticity: acquisition of phenotype and functionality of antigen-presenting cell / A. Takashima, Y. Yao // *J Leukoc Biol.* – 2015. – Vol. 98, № 4. – P. 489–496.
437. Takeda, K. TLR signaling pathways / K. Takeda, S. Akira // *Seminars in Immunology.* – 2004. – Vol. 16, № 1. – P. 3–9.

438. Targeting angiogenesis with a conjugate of HPMA copolymer and TNP-470 / R. Satchi-Fainaro [et al.] // Nat Med. – 2004. – № 10. – P. 255–261.
439. Taylor, R. N. Endometriosis / R. N. Taylor, D. I. Lebovic // Yen and Jaffe's reproductive endocrinology: physiology and clinical management / ed. by J. F. Strauss, R. Barbieri. – 6th edn. – New York : Elsevier, 2009. – P. 577–595.
440.  $\gamma\delta$  T Cells and B Cells / W. K. Bom [et al.] // Adv. Immunol. – 2017. – Vol. 134. – P. 1–45.
441. Testosterone induces redistribution of forkhead box-3a and down-regulation of growth and differentiation factor 9 messenger ribonucleic acid expression at early stage of mouse folliculogenesis / J. L. Yang [et al.] // Endocrinology. – 2010. – Vol. 151. – P. 774–782.
442. The association between interleukin-4 -590C/T genetic polymorphism, IL-4 serum level, and advanced endometriosis / A. M. Malutan [et al.] // Cent. Eur. J. Immunol. – 2016. – Vol. 41, № 2. – P. 176–181.
443. The CCL17-CCR4 axis between endometrial stromal cells and macrophages contributes to the high levels of IL-6 in ectopic milieu / W. J. Zhou, X. X. Hou, X. Q. Wang, D. J. Li // Am. J. Reprod. Immunol. – 2017. – Vol. 78, № 2.
444. The development of mixed cryoglobulinemia in *Capillaria hepatica*-infected mice is associated with the capillaria antigen-induced selective proliferation of splenic B-1a cells in response to interleukin-5 stimulation / N. Aihara, J. Kamiie, M. Yamada, K. Shirota // Am. J. Pathol. – 2015. – Vol. 185, № 1. – P. 172–184. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.09.017.
445. The effect of endometriosis on *in vitro* fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis / H. M. Harb [et al.] // BJOG. – 2014. – Vol. 120. – P. 1308–1320.
446. The Effect of Peritoneal Fluid from Patients with Endometriosis on Mitochondrial Function and Development of Early Mouse Embryos / J. Shu [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. 82334.

447. The effect of second-line surgery on reproductive performance of women with recurrent endometriosis: a systematic review / P. Vercellini [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2009. – Vol. 88. – P. 1074–1082.
448. The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve evaluated by antral follicle count: a systematic review and meta-analysis / L. Muzii [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29, № 10. – P. 2190–2198.
449. The ENDOCARE questionnaire guides European endometriosis clinics to improve the patient-centeredness of their care / E. A. F. Dancet [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2012. – № 11. – P. 3168–3178.
450. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis / M. Hamdan, G. Dunselman, T. C. Li, Y. Cheong // *Hum Reprod Update.* – 2015. – Vol. 21, № 6. – P. 809–825.
451. The impact of endometriosis on the outcome of Assisted Reproductive Technology / Mireia González-Comadran [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology.* – 2017. – P. 15–18.
452. The impact of peritoneal fluid from healthy women and from women with endometriosis on sperm DNA and its relationship to the sperm deformity index / G. Mansour [et al.] // *Fertil Steril.* – 2009. – Vol. 92. – P. 61–67.
453. The impact of endometriosis on the outcome of Assisted Reproductive Technology / M. González-Comadran [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 24, № 15(1). – P. 8.
454. The interleukin-1 system and female reproduction / N. Gérard [et al.] // *J. of Endocrinology.* – 2004. – Vol. 180. – P. 203–212.
455. The involvement of T lymphocytes in the pathogenesis of endometriotic tissues overgrowth in women with endometriosis / K. Szylo [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2003. – Vol. 12, № 3. – P. 131–138.
456. The M2 polarization of macrophage induced by fractalkine in the endometriotic milieu enhances invasiveness of endometrial stromal cells / Y. Wang [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2014. – № 7. – P. 194–203.

457. The pathophysiology of endometriosis-associated infertility: follicular environment and embryo quality / A. Pellicer [et al.] // *J. Reprod Fertil Suppl.* – 2000. – Vol. 55. – P. 109–119.
458. The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions / V. Bourlev [et al.] // *Reproduction.* – 2006. – Vol. 13, № 3. – P. 501–509.
459. The risk of irritable bowel syndrome in patients with endometriosis during a 5-year follow-up: a nationwide population-based cohort study / C. Y. Wu [et al.] // *Int. J. of Colorectal Disease* July. – 2015. – Vol. 30, Issue 7. – P. 907–912.
460. The role of prostaglandin E2 in endometriosis / K. Sacco [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 28. – P. 134–138.
461. The Role of Stem Cells in the Etiology and Pathophysiology of Endometriosis / D. Hufnagel [et al.] // *Semin. Reprod. Med.* – 2015. – Vol. 33, № 5. – P. 333–340.
462. The role of the B lymphocytes in endometriosis: A systematic review / L. G. C. Riccio [et al.] // *J. of Reproductive Immunology.* – 2017. – Vol. 123. – P. 29–34.
463. The Role of  $\gamma\delta$  T Cells in Systemic Lupus Erythematosus / M. Wu, J. Yang, X. Li, J. Chen // *J. Immunol. Res.* – 2016. doi: 10.1155/2016/2932531.
464. The second time around: reproductive performance after repetitive versus primary surgery for endometriosis / P. Vercellini [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 92. – P. 1253–1255.
465. The selective vitamin D receptor agonist, elocalcitol, reduces endometriosis development in a mouse model by inhibiting peritoneal inflammation / M. Mariani [et al.] // *Human Reproduction.* – 2012. – Vol. 27, № 7. – P. 2010–2019.
466. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey / A. A. De Graaff [et al.] // *Hum Reprod.* – 2013. – Vol. 28, № 10. – P. 2677–2685.

467. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review / L. Culley [et al.] // *Hum Reprod Update*. – 2013. – Vol. 19, № 6. – P. 625–639.
468. The Targeted Delivery of Interleukin 4 Inhibits Development of Endometriotic Lesions in a Mouse Model / F. Quattrone [et al.] // *Reprod Sci*. – 2015. – Vol. 22, № 9. – P. 1143–1152.
469. The CD11b-integrin (ITGAM) and systemic lupus erythematosus / S. C. Fagerholm [et al.] // *Lupus*. – 2013. – Vol. 22, № 7. – P. 657–663.
470. The CD11b-integrin (ITGAM) and systemic lupus erythematosus / S. C. Fagerholm [et al.] // *Lupus*. – 2013. – Vol. 22, № 7. – P. 657–663.
471. The role of the peritoneum in the pathogenesis of endometriosis / V. J. Young, J. K. Brown, P. T. Saunders, A. W. Horne // *Hum. Reprod. Update*. – 2013. – Vol. 19, № 5. – P. 558–569.
472. Therapeutic effect of angiostatin gene transfer in a murine model of endometriosis / C. Dabrosin [et al.] // *Am. J. Pathol*. – 2002. – Vol. 161. – P. 909–918.
473. Therapeutic effects of mifepristone combined with Gestrinone on patients with endometriosis / H. L. Xue [et al.] // *J. Med. Sci*. – 2016. – Vol. 32, № 5. – P. 1268–1272.
474. Thiruchelvam, U. Increased uNK Progenitor Cells in Women With Endometriosis and Infertility are Associated With Low Levels of Endometrial Stem Cell Factor / U. Thiruchelvam, M. Wingfield, C. O'Farrelly // *Am. J. Reprod. Immunol*. – 2016. – Vol. 75. – P. 493–502
475. Thrombospondin-1 Mimetic Peptide ABT-898 Affects Neovascularization and Survival of Human Endometriotic Lesions in a Mouse Model / D. S. Nakamura [et al.] // *Am. J. Pathol*. – 2012. – Vol. 181. – P. 570–582.
476. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women / M. S. Arruda, C. A. Petta, M. S. Abrão, C. L. Benetti-Pinto // *Hum Reprod*. – 2003. – Vol. 18, № 4. – P. 756–759.
477. TLR3 and TLR4 expression in healthy and diseased human endometrium / S. Allhorn [et al.] // *Reprod Biol Endocrinol*. – 2008. – Vol. 7, № 6. – P. 40.



478. Toll-like receptor system and endometriosis / K. N. Khan [et al.] // *Obstet Gynaecol Res.* – 2013. – Vol. 39, № 8. – P. 1281–1292.
479. Toll-like receptor 2: an important immunomodulatory molecule during *Helicobacter pylori* infection / M. Nemati [et al.] // *Life Sciences.* – 2017. – Vol. 178. – P. 17–29.
480. Toll-like receptors in innate immunity: role of bacterial endotoxin and Tolllike receptor 4 in endometrium and endometriosis / K. N. Khan [et al.] // *Gynecol Obstet Invest.* – 2009. – Vol. 68. – P. 40–52.
481. Transfer of type II collagen-induced arthritis from DBA/1 to severe combined immunodeficiency mice can be prevented by blockade of Mac-1 / P. C. Taylor, C. Q. Chu, C. Plater-Zyberk, R. N. Maini // *Immunology.* – 1996. – Vol. 88, № 2. – P. 315–321.
482. Triolo, O. Chronic pelvic pain in endometriosis: an overview / O. Triolo, A. S. Laganà, E. Sturlese // *J. Clin. Med. Res.* – 2013. – Vol. 5, № 3. – P. 153–163.
483. Tumor necrosis factor alpha secretion by peritoneal macrophages in patients with endometriosis / O. N. Richter [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2005. – Vol. 271. – P. 143–1472.
484. Tumor necrosis factor-alpha regulates inflammatory and mesenchymal responses via mitogen-activated protein kinase kinase, p38, and nuclear factor kappaB in human endometrioc epithelial cells / E. M. Grund [et al.] // *Mol. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 73, № 5. – P. 1394–1404.
485. Ureteral endometriosis: proposal for a diagnostic and therapeutic algorithm with a review of the literature / C. Maccagnano [et al.] // *Urol Int.* – 2013. – № 91. – P. 1–9.
486. Use of intraperitoneal interferon  $\alpha 2(3)$  therapy after conservative surgery for endometriosis and postoperative medical treatment with depot gonadotropin-releasing hormone analog: a randomized clinical trial / P. Acien [et al.] // *Fertility and sterility.* – 2002. – Vol. 78, № 4.
487. Valle, R. F. Endometriosis: current concepts and therapy / R. F. Valle // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2002. – Vol. 78. – P. 107–119.

488. Van der Mee, J. H. Modulation of muramyl dipeptide stimulation of cytokine production by bloodcomponents / J. H. Van der Mee, M. G. Netea, C. A. Dinarello // *Clin. Exp. Immunol.* – 2009. – Vol. 156, № 3. – P. 428–433.
489. VEGF production and its receptor expression of MPhis in peritoneal fluid / X. Q. Wu [et al.] // *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* – 2003. – Vol. 19, № 5. – P. 462–465.
490. Vercellini, P. Role of medical therapy in the management of deep rectovaginal endometriosis / P. Vercellini, L. Buggio, E. Somigliana // *Fertil Steril.* – 2017. – Vol. 108, № 6. – P. 913–930.
491. Wang, H. The role of prolactin- and endometriosis-associated infertility / H. Wang, N. Gorpudolo, B. Behr // *Obstet Gynecol Surv.* – 2009. – Vol. 64, № 8. – P. 542–547.
492. Weed, J. C. Endometriosis: can it produce an autoimmune response resulting in infertility / J. C. Weed, P. C. Arquembourg // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 1980. – Vol. 23. – P. 885–893.
493. What do we know about regulatory T cells and endometriosis? A systematic review / I. B. L. De Barros [et al.] // *J Reprod Immunol.* – 2017. – Vol. 120. – P. 48–55.
494. Women who are not exposed to spermatozoa and infertile women have similar rates of stage I endometriosis / R. Matorras [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2001. – Vol. 76, № 5. – P. 923–928.
495. Women with endometriosis have higher comorbidities: Analysis of domestic data in Taiwan / Sen-WenTeng [et al.] // *Journal of the Chinese Medical Association.* – 2016. – Vol. 79, Issue 11. – P. 577–582.
496. World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health consortium. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries / K. E. Nnoaham [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 96, № 2. – P. 366–373.

497. Yan, S. F. The RAGE axis a fundamental mechanism signaling danger to the vulnerable vasculature / S. F. Yan, R. Ramasamy, A. M. Schmidt // *Circ. Res.* – 2010. – Vol. 106. – P. 842–853.
498. Yang, Y. M. Epithelial-to-mesenchymal transition in the development of endometriosis / Y. M. Yang, W. X. Yang // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 20, № 8(25). – P. 41679–41689.
499. Yeaman, G. R. Autoantibody responses to carbohydrate epitopes in endometriosis / G. R. Yeaman, J. E. Collins, G. A. Lang // *Ann. N Y Acad. Sci.* – 2002. – Vol. 955. – P. 174–182.
500. Youinou, P. CD5 expression in B cells from patients with systemic lupus erythematosus / P. Youinou, Y. Renaudineau // *Crit. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 31, № 1. – P. 31–42.
501. Zaveri, N. T. Green tea and its polyphenolic catechins: medicinal uses in cancer and noncancer applications / N. T. Zaveri // *Life Sci.* – 2006. – Vol. 78. – P. 2073–2080.
502. Zhang, X. Regulatory functions of innate-like B cells / X. Zhang // *Cell. Mol. Immunol.* – 2013. – Vol. 10, № 2. – P. 113–121.
503. Zhang, Y. X. Effect of mifepristone in the different treatments of endometriosis / Y. X. Zhang // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 43, № 3. – P. 350–353.
504. Zheng, R. The Role of the  $\gamma\delta$  T Cell in Allergic Diseases [Electronic resource] / R. Zheng, Q. Yang // *J. of Immunology Research.* – 2014. – Vol. 2014. – URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/963484>.