

Современные неинвазивные методы диагностики эндометриозаЕ.В. Кудрявцева^{1✉}, А.В. Геец², Я.А. Мангилева³, А.В. Чижова⁴, О.В. Пацук⁵¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия^{2,5} Клиническая больница РЖД-медицина, Екатеринбург, Россия^{3,4} Городская клиническая больница № 14, Екатеринбург, Россия

✉elenavladpopova@yandex.ru

Аннотация

Введение. Эндометриоз – заболевание, характеризующееся разрастанием морфологически и функционально подобной эндометрию ткани вне полости матки. Ранняя диагностика эндометриоза сильно затруднена. Золотым стандартом диагностики считается хирургический метод – лапароскопия, проводимая при бесплодии, тазовых болях или наличии объемных образований малого таза. Однако в настоящее время этот подход пересматривается, и актуальным является поиск маркеров эндометриоза для более ранней диагностики этого заболевания. **Цель работы** – обобщить современные данные о перспективных неинвазивных маркерах эндометриоза, определяемых в различных биологических средах. **Материалы и методы.** Проведен поиск научной литературы в базах данных PubMed, ResearchGate, Elibrary за 2017–2022 гг. с использованием комбинации ключевых слов на русском и английском языках: endometriosis (эндометриоз), endometrioma (эндометриома), endometriosis pathogenesis (патогенез эндометриоза), peritoneal fluid (перитонеальная жидкость), biomarkers (биомаркеры), serum markers (сывороточные маркеры). **Результаты.** Мы оценили более 30 предполагаемых биомаркеров в перитонеальной жидкости, сыворотке крови, моче и слюне, а также их комбинации в публикациях, которые соответствовали критериям отбора. Исследования оценивали диагностическую ценность и эффективность биомаркеров эндометриоза, но результаты этих исследований иногда были противоречивы. Нам не удалось идентифицировать ни один биомаркер или комбинацию биомаркеров, которые однозначно оказались бы клинически полезными. Наиболее значимые изменения биохимического состава наблюдались в перитонеальной жидкости, однако для ее получения необходимо инвазивное вмешательство. **Обсуждение.** Исследования слюны и мочи продемонстрировали многообещающие результаты в отношении диагностической точности, но доказательства были низкого качества для внедрения их в клинические рекомендации. Ряд биомаркеров сыворотки крови может оказаться полезным либо для выявления эндометриоза на ранних стадиях, либо для дифференциации эндометриомы яичника от других доброкачественных образований яичников, но доказательств для того, чтобы сделать значимые выводы, недостаточно. **Заключение.** На сегодняшний день ни один из биомаркеров не показал достаточной точности для клинического использования за пределами научно-исследовательской среды, тем не менее, исследования в этой области по-прежнему являются перспективными.

Ключевые слова: эндометриоз, перитонеальная жидкость, бесплодие, интерлейкины, хемотаксические цитокины, эндометриома

Для цитирования: Кудрявцева Е.В., Геец А.В., Мангилева Я.А. с соавт. Современные неинвазивные методы диагностики эндометриоза. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(4):140–147. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-140-147>

© Кудрявцева Е.В., Геец А.В., Мангилева Я.А., Чижова А.В., Пацук О.В., 2023
© Kudryavtseva E.V., Geets A.V., Mangileva Ya.A., Chizhova A.V., Patsyuk O.V., 2023

Modern non-invasive diagnosis of endometriosis

E.V. Kudryavtseva^{1✉}, A.V. Geets², Y.A. Mangileva³, A.V. Chizhova⁴, O.V. Patsyuk⁵¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia^{2,5} Clinical Hospital RZD-Medicine, Ekaterinburg, Russia^{3,4} State Clinical Hospital No. 14, Ekaterinburg, Russia

✉ elenavladpopova@yandex.ru

Abstract

Introduction Endometriosis is a disease characterized by an overgrowth of morphologically and functionally endometrium-like tissue outside the uterine cavity. Early diagnosis of endometriosis is very difficult. The gold standard for diagnosis is the surgical method – laparoscopy, performed for infertility, pelvic pain or the presence of pelvic masses. However, this approach is currently being reconsidered, and the search for endometriosis markers for earlier diagnosis of this disease is relevant. **The purpose** of the literature review was to summarize the current data on promising noninvasive markers of endometriosis determined in various biological media. **Materials and methods** Scientific literature was searched in PubMed, ResearchGate, and Elibrary databases for 2017–2022 using a combination of Russian and English keywords: endometriosis, endometrioma, endometriosis pathogenesis, peritoneal fluid, biomarkers, serum markers. **Results** We evaluated more than 30 putative biomarkers in peritoneal fluid, serum, urine, and saliva, as well as their combinations in publications that met the selection criteria. Studies have evaluated the diagnostic value and efficacy of endometriosis biomarkers, but the results of these studies have sometimes been inconsistent. We were unable to identify a single biomarker or combination of biomarkers that was unequivocally clinically useful. The most significant changes in biochemical composition were observed in peritoneal fluid, but it requires invasive intervention to obtain it. **Discussion** Saliva and urine studies have shown promising results in terms of diagnostic accuracy, but the evidence was of low quality for introduction into clinical guidelines. A number of serum biomarkers may be useful either for detecting endometriosis at early stages or for differentiating ovarian endometrioma from other benign ovarian masses, but the evidence for meaningful conclusions is insufficient. **Conclusion** None of the biomarkers have shown sufficient accuracy for clinical use outside of the research environment, yet research in this area remains promising.

Keywords: endometriosis, peritoneal fluid, infertility, interleukins, chemotactic cytokines

For citation:

Kudryavtseva EV, Geets AV, Mangileva YaA et al. Modern non-invasive diagnosis of endometriosis. *Ural Medical Journal*. 2023;22(4):140–147. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-140-147>

ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз – одно из самых распространенных заболеваний у женщин репродуктивного периода, характеризующихся разрастанием гистологически и функционально похожей на эндометрий ткани за пределами полости матки преимущественно на тазовой брюшине и органах малого таза [1]. При этом также встречаются экстрагенитальные локализации, например, кожные рубцы, глаза, легкие и другие. Ведущими клиническими проявлениями на этапе дебюта заболевания являются бесплодие и хронические тазовые боли, однако никаких патогномичных симптомов эндометриоза не существует, заболевание клинически гетерогенно, что затрудняет диагностику [2].

На сегодняшний момент нельзя назвать точные причины и механизмы развития эндометриоза, существует несколько гипотез. Основными являются: теория ретроградного заброса эндометрия через фаллопиевы трубы, целомическая, метапла-

стическая, сосудистая и лимфатическая метастатическая теории [1, 3, 4].

Как уже было сказано выше, сложность и неспецифичность клинических проявлений осложняют своевременную диагностику. Такие современные методы диагностики как магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) становятся информативными только при развитии тяжелых форм эндометриоза в сочетании с инфильтративными формами и объемными образованиями придатков. Период с момента возникновения первых клинических проявлений до постановки диагноза иногда занимает несколько лет [5]. При этом в некоторых случаях диагноз «эндометриоз» устанавливается в результате случайной «находки» во время операций при других заболеваниях [6]. Согласно российским клиническим рекомендациям «Эндометриоз» (2020), золотым стандартом диагностики эндометриоза

является хирургический метод, – лапароскопия с гистологическим подтверждением эндометриодных очагов. Однако, в последних рекомендациях ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology – Европейское общество репродукции человека и эмбриологии) 2022 года это было оспорено: диагностика эндометриом или глубокого инфильтративного эндометриоза может быть выполнена с помощью ультразвукового метода или МРТ, без лапароскопии и гистологического подтверждения. Лапароскопия больше не является золотым стандартом диагностики, и теперь ее рекомендуют пациентам только в случае наличия клиники эндометриоза при отсутствии его визуализации по результатам УЗИ и МРТ, и/или при отсутствии клинического ответа на эмпирическое лечение [7]. Кроме того, поиск неинвазивных лабораторных маркеров эндометриоза важен для пациенток с синдромом хронической тазовой боли, у которых не удастся выявить точную причину боли по результатам инструментальных методов обследования, в некоторых случаях они в перспективе могут помочь определить, есть ли показания для оперативного лечения [8].

Данная проблема требует поиска новых методов неинвазивной диагностики эндометриоза на ранних стадиях заболевания для своевременной постановки диагноза и начала лечения, а также в некоторых случаях для коррекции репродуктивных планов женщины. Поэтому на сегодняшний день становится перспективным направление изучения биохимических показателей, изменяющихся при эндометриозе, в различных биологических жидкостях человека таких как: сыворотка и плазма крови, слюна, отделяемое влагалища, моча и др.

Цель работы – обобщить современные данные о перспективных неинвазивных маркерах эндометриоза, определяемых в различных биологических средах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной статье представлен обзор статей русским и английским языкам, найденных с использованием ресурсов PubMed, ResearchGate, eLibrary. Сочетания поисковых слов: endometriosis (эндометриоз), endometrioma (эндометриома), endometriosis pathogenesis (патогенез эндометриоза), peritoneal fluid (перитонеальная жидкость), biomarkers (биомаркеры), serum markers (сывороточные маркеры). Повторяющиеся источники были исключены. Преимущественно авторы уделяли внимание работам за последние 10 лет, но также использовали отдельные, более ранние источники.

Критерии включения: условия поиска были выбраны путем использования терминов MeSH (endometriosis, endometrioma, endometriosis pathogenesis, peritoneal fluid, biomarkers, serum markers) при рассмотрении ключевых слов в текущих статьях RGCS и предложений экспертов-исследователей.

Особое внимание было уделено работам, в которых описаны потенциальные маркеры для неинвазивной диагностики эндометриоза. В результате было отобрано 45 источников.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно данным систематического обзора научных статей одним из ведущих механизмов при наружном генитальном эндометриозе (НГЭ) является нарушение архитектоники малого таза за счет формирования спаечного процесса различных степеней тяжести, что приводит к трубному фактору бесплодия, а также является причиной формирования тазовых болей, в том числе циклических [4, 9, 10]. Развитие спаечного процесса ассоциировано с воспалением и нарушением местного иммунитета. Иммунологические факторы, такие как повышенные уровни цитокинов (ФНО-α, хемокин и другие), аутоантител (антинуклеарные и антифосфолипидные антитела), играют биохимическую роль в формировании бесплодия за счет локального развития воспалительного процесса, увеличения активных форм кислорода вокруг фолликулярного аппарата, приводя к ановуляторному менструальному циклу [9, 11, 12].

Биохимический состав перитонеальной жидкости

Очевидным становится тот факт, что наиболее значимой изменяющейся средой при наружном генитальном эндометриозе является перитонеальная жидкость (ПЖ), так как она непосредственно находится в прямом контакте с очагами эндометриоза. Несмотря на то, что изучение состава ПЖ – это инвазивный метод, эти исследования могут стать базой для поиска наиболее перспективных неинвазивных маркеров. Именно те маркеры, которые меняются при различных стадиях эндометриоза в ПЖ, могут определяться и в других биологических жидкостях, таких как кровь, моча, слюна.

Изменяющийся биохимический состав ПЖ может являться как следствием прогрессирования НГЭ, так и фактором, провоцирующим его развитие. Поэтому сегодня активно обсуждается состав ПЖ, который коррелирует с тяжестью эндометриоза. В перитонеальной жидкости отмечается значительное повышение концентрации гликоделина (PP14), мидкина (гепарин-связывающего белка), провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL8, IL-12), хемотаксина у пациенток с эндометриозом. Повышение этих показателей отражает характерные для эндометриоза воспалительные, пролиферативные процессы, в том числе ангиогенез [13–15]. Также авторы отметили изменение уровня некоторых маркеров в зависимости от фазы менструального цикла: интерлейкина 8, остеопротегрина, моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 и дефенсина [13]. Данные показатели биохимического состава ПЖ отражают воспалительный характер, стимулирующий активность фибробластов и, как следствие, развитие спаечного процесса органов

малого таза.

Интересным и новым направлением стала протеомика, – направление молекулярной биологии, исследующее все белки, которые могут синтезировать клетки или ткани [16]. Такой подход имеет место и в изучении белкового спектра ПЖ, изменяющегося при эндометриозе [17]. В дальнейшем перспективным направлением может стать изучение белкового спектра в других биологических жидкостях и оценка корреляции их протеомного состава с таковым в ПЖ.

Неинвазивная диагностика

По наблюдениям многих авторов исследование сыворотки крови у пациенток с эндометриозом является наиболее распространенным после исследования ПЖ. Наиболее изучено исследование цитокинов, включающих в себя фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкины, колоние-стимулирующий фактор, интерфероны, продуцируемые иммунными клетками.

ФНО- α – группа белков, синтезируемая макрофагами, Т-хелперами первого порядка, способная подавлять синтез иммуноглобулинов, оказывать цитотоксическое действие, усиливает инсулинрезистентность, проницаемость сосудов. Кроме того, ФНО- α способен стимулировать образование других воспалительных веществ. Отмечается его повышение при НГЭ различной степени тяжести. Есть отдельные наблюдения, свидетельствующие о том, что применение антагонистов ФНО- α при эндометриозе способствует наступлению беременности, косвенно свидетельствуя о значимой роли ФНО- α в генезе бесплодия при эндометриозе [9, 18].

Также обсуждается роль антифосфолипидных антител при НГЭ, отмечается повышение их уровня у женщин, больных НГЭ, в сыворотке крови [19]. Это подтверждает значение аутоиммунных процессов в развитии эндометриоза.

Многие авторы пытались исследовать генетическую предрасположенность к эндометриозу [20–22]. На сегодняшний день в различных работах описано более 200 генетических вариантов, ассоциированных с развитием эндометриоза [23]. К генам-кандидатам эндометриоза относятся, например, ESR1, ESR2, CYP19A1, CYP17A1, GSTM1, GSTP1, TNF, TP53 и многие другие [21, 23–25]. Данные исследования помогают лучше понимать патогенез эндометриоза, однако ввиду низкой чувствительности и специфичности исследования генетических полиморфизмов в отношении эндометриоза, этот метод мало используется в клинической практике [20, 23, 26, 27].

МикроРНК стали изучать относительно недавно, и их полезность для выявления эндометриоза остается неопределенной. J.H. Hwang с соавт., а также M. Dutta показали значимые изменения белков сыворотки крови, выявленные путем вестерн-блоттинга (уровень гаптоглобина (HP),

С-область каппа-цепи Ig (IGKC), альфа-1В-гликопротеин (A1BG)) в зависимости от стадии эндометриоза. При этом для I стадии отмечали более значимо увеличение белков гаптоглобина и С-область каппа цепи Ig [28, 29]. Другие исследователи показали корреляционную связь стадии эндометриоза с такими биохимическими показателями как щелочная фосфатаза, общий белок, глюкоза, СА-125 и цитокератин-19 [30, 31]. Наиболее изученным гликопротеином при эндометриозе является СА-125. Антиген СА-125 обнаружен на поверхностных мембранах эндометриоидных гетеротопий. Содержимое эндометриоидных кист содержит СА-125 в высоких концентрациях. Уровень СА-125 может коррелировать с прогрессированием заболевания. Более 10 лет назад был опубликован метаанализ, который показал, что оценка СА-125 может быть более полезной при диагностике III–IV стадий заболевания, чем для I–II стадии эндометриоза. В целом, уровень СА-125, как правило, выше у женщин с эндометриозом по сравнению с женщинами без эндометриоза (чувствительность 79 % против 44 % при 30 МЕ/мл) [30, 31]. Определение уровня СА-125 может иметь невысокую диагностическую ценность, но в то же время этот показатель может служить одним из критериев эффективности проведенной терапии, также он используется для оценки риска рецидива эндометриоза после хирургического лечения [32]. Статистически значимым (в сравнении со здоровыми женщинами) оказалось изменение при эндометриозе показателей альфа-фетопротеина (АФП), СА-19-9, HE4-фактора, хемоаттрактного белка моноцитов и сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) [30]. Но при этом данные показатели часто могут изменяться и при других заболеваниях, в связи с чем они являются низкоспецифичными для эндометриоза и требуют проведения дифференциальной диагностики.

В последнее время появилась и накапливается информация о применении масс-спектрометрии в диагностике эндометриоза. Например, при эндометриозе используется метод MALDI-TOF MS (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация). Данная методика не рассчитана на идентификацию конкретного вещества, а выстраивает математическую модель и является высокочувствительным скрининговым методом. Методика подходит для исследования многих биологических жидкостей [33–35].

Неоднозначным является изучение роли цитокератина 19 (CYFRA 21-1), – белка цитоскелета эпителиоцитов в моче. Его изменение в виде повышения показателя больше характерно для различных онкологических процессов. Есть данные, которые показывают характерную связь между уровнем цитокератина 19 и наличием эндометриоза, однако не во всех исследованиях эта связь подтверждается [36–38]. Повышение в моче CYFRA

21-1 (предварительно взятом анализе перед операцией) было характерным при эндометриозе, подтвержденным лапароскопически [36]. Также предлагаются такие маркеры мочи, как энлаза 1 (NNE) и витамин D-связывающий белок (VDBP), но, учитывая малые группы исследования, говорить об их значимости сложно [37].

В мета-анализе Y. Gao с соавт. изучали гормональные биомаркеры эндометриоза. Было показано, что среди них наибольшую чувствительность имеет измерение уровня ароматазы. Однако авторы подчеркивают, что исследования, включенные в мета-анализ, в основном были невысокого качества, и требуется дополнительная проверка полученных результатов [39].

Исследования показателей слюны при эндометриозе немногочисленны. Изучалась взаимосвязь выделяемого кортизола в зависимости от степени интенсивности эндометриоз-ассоциированной боли. В группе женщин с эндометриозом были получены более низкие уровни гормона по сравнению с контрольной группой [40]. Также китайские ученые отметили большую чувствительность измерения СА-125 в слюне у больных эндометриозом по сравнению с исследованием сыворотки крови и мочи [41]. Отмечаются и отдельные упоминания изменения прогестерона в слюне. При этом данные исследования проведены на малых группах, что требует более глубокого исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Постановка правильного диагноза эндометриоза часто бывает проблематичной, поскольку проявляющиеся симптомы могут быть неспецифическими и ассоциироваться с рядом других состояний. Методы визуализации, такие как трансвагинальное УЗИ и МРТ, могут помочь идентифицировать эндометриомы яичников или ректовагинальные эндометриоидные узлы, но они бесполезны в диагностике перитонеального эндометриоза [7]. Анализ показателей крови, мочи или слюны в перспективе поможет избежать инвазивной процедуры, а также позволит провести дифференциальную диагностику [28, 42]. Другая роль биомаркеров заключается в подтверждении терапевтической эффективности и в оценке риска рецидива заболевания [32]. Поэтому мы решили провести обзор литературы, чтобы определить, какие биомаркеры были предложены для использования в клинической практике. Поиск выявил более 30 возможных биомаркеров, которые были исследованы. Однако ни один из них не имеет четкого клинического применения, необходимо провести дальнейшие исследования, чтобы установить их истинную диагностическую ценность.

Наибольшее количество научных наблюдений посвящено исследованию перитонеальной жидкости, как среды, непосредственно контактирующей с очагами эндометриоза и наиболее подверженной изменению [30, 43]. Сложность получения

ПЖ ограничивает ее использование в диагностике эндометриоза и/или определении его стадии, поэтому необходимо проводить поиск маркеров в других биологических средах [43–45].

Мало уделено внимания таким биологическим жидкостям как моча и слюна. Исследование СА-125, цитокератина-19 показало более высокую чувствительность при диагностике эндометриоза при определении данных показателей именно в моче или слюне, чем в сыворотке крови. Благодаря простоте и доступности забора мочи и слюны, измерение определенных показателей в этих средах может в перспективе являться удобным неинвазивным скрининговым методом для диагностики и определения стадии эндометриоза.

Единственным биомаркером эндометриоза, который активно использовался в клинической практике в течение последних 20 лет, является СА-125. Однако диагностическая ценность данного биомаркера в диагностике эндометриоза низкая, даже несмотря на то, что он давал определенные надежды в выявлении более тяжелой стадии заболевания и эндометриоидных кист яичников [32–34]. Китайские ученые отметили большую чувствительность измерения СА-125 в исследуемой слюне у больных эндометриозом по сравнению с исследованием сыворотки крови и мочи [41].

В настоящее время ни один из биомаркеров, рассмотренных в этом обзоре, не может быть рекомендован для рутинной клинической практики, поскольку доказательств недостаточно, или они были низкого качества.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая отсутствие явных клинических проявлений эндометриоза на ранних стадиях заболевания, своевременная диагностика является достаточно сложной. Поиск новых неинвазивных диагностических тестов является приоритетной задачей в настоящее время.

Исследования слюны и мочи продемонстрировали, что в этих биологических жидкостях могут быть определенные изменения биохимического фенотипа при эндометриозе. Однако подобных работ было недостаточно, или доказательства были низкого качества. Определение уровня некоторых биомаркеров сыворотки крови может оказаться полезным либо для выявления тазового эндометриоза, либо для дифференциации эндометриомы яичника от других доброкачественных образований яичников, но доказательств для того, чтобы сделать значимые выводы, недостаточно. В целом, на сегодняшний день ни один из биомаркеров не показал достаточной точности для клинического использования за пределами научно-исследовательской среды, поиск биомаркеров эндометриоза достаточно проблематичен, но, возможно, результаты будут более оптимистичны при анализе их различных сочетаний.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Внешнее финансирование при проведении исследования отсутствовало.

Этическая экспертиза не требуется.

Информированное согласие не требуется.

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Ethics approval is not required.

Informed consent is not required.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Tsamantioti ES, Mahdy H. Endometriosis. Treasure Island (FL): 2022.
2. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C et al. Endometriosis. *Endocr Rev* 2019;40:1048–1079. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00242>.
3. Кудрявцева Е.В., Обоскалова Т.А., Воронцова А.В., Чижова А.В. Эндометриоз: вопросы патогенеза. Вестник Уральского Медицинской Академической Науки. 2021;18:239–52. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2021-18-3-239-252>.
Kudryavtseva EV, Oboskalova TA, Vorontsova AV, Chizhova AV. Endometriosis: issues of pathogenesis. *Bulletin of the Urals Medical Academy of Science*. 2021;18:239–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2021-18-3-239-252>.
4. Izumi G, Koga K, Takamura M et al. Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44:191–8. <https://doi.org/10.1111/jog.13559>.
5. Signorile PG, Cassano M, Viceconte R et al. Endometriosis: a retrospective analysis on diagnostic data in a cohort of 4,401 patients. *In Vivo*. 2022;36:430–438. <https://doi.org/10.21873/invivo.12721>.
6. Muhaidat N, Saleh S, Fram K et al. Prevalence of endometriosis in women undergoing laparoscopic surgery for various gynaecological indications at a Jordanian referral centre: gaining insight into the epidemiology of an important women's health problem. *BMC Womens Health*. 2021;21:381. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01530-y>.
7. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022;2022:hoac009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>.
8. Беженарь В.Ф., Круглов С.Ю., Крылова Ю.С. с соавт. Клиническая характеристика больных и морфологические особенности инфильтративных форм эндометриоза, а также результаты нерв-сберегающей методики хирургического лечения. Уральский Медицинский Журнал. 2019;5:24–31. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2019.05.32>.
Bezhenar VF, Kruglov SV, Krylova SV et al. Clinical characteristics of patients and morphological features of infiltrative forms of endometriosis, as well as the results of nerve-saving methods of surgical treatment. *Ural Medical Journal*. 2019;5:24–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.25694/URMJ.2019.05.32>.
9. Kolanska K, Alijotas-Reig J, Cohen J et al. Endometriosis with infertility: A comprehensive review on the role of immune deregulation and immunomodulation therapy. *Am J Reprod Immunol*. 2021;85:e13384. <https://doi.org/10.1111/aji.13384>.
10. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96:659–667. <https://doi.org/10.1111/aogs.13082>.
11. Broi MG Da, Ferriani RA, Navarro PA. Ethio-pathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod*. 2019;23:273–80. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190029>.
12. Da Broi MG, Navarro PA. Oxidative stress and oocyte quality: ethio-pathogenic mechanisms of minimal/mild endometriosis-related infertility. *Cell Tissue Res*. 2016;364:1–7. <https://doi.org/10.1007/s00441-015-2339-9>.
13. Nirgianakis K, McKinnon B, Ma L et al. Peritoneal fluid biomarkers in patients with endometriosis: a cross-sectional study. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2020;42:113–122. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2019-0064>.
14. Gupta D, Hull ML, Fraser I et al. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD012165. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012165>.
15. Nisenblat V, Bossuyt PMM, Shaikh R et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016:CD012179. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012179>.
16. James P. Protein identification in the post-genome era: the rapid rise of proteomics. *Q Rev Biophys*. 1997;30:279–331. <https://doi.org/10.1017/s0033583597003399>.
17. Marianowski P, Szymusik I, Hibner M et al. Zastosowanie proteomiki do badań nad endometrioza [Proteomics in endometriosis]. *Ginekol Pol*. 2013;84:877–81. <https://doi.org/10.17772/gp/1655>.
18. Galo S, Zúbor P, Szunyogh N et al. [TNF-alpha serum levels in women with endometriosis: prospective clinical study]. *Ces Gynecol*. 2005;70:286–290.
19. Менжинская И.В., Мелкумян А.Г., Павлович С.В. с соавт. Распространенность и значение аутоантител для неинвазивной диагностики наружного генитального эндометриоза у женщин. Акушерство и Гинекология. 2022;59–67. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.3.59-67>.
Menzhinskaya IV, Melkumyan AG, Pavlovich SV et al. Prevalence and significance of autoantibodies for noninvasive diagnosis of external genital endometriosis in women. *Obstetrics and Gynecology*. 2022;59–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2022.3.59-67>.
20. Rahmioglu N, Nyholt DR, Morris AP et al. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum Reprod Update*. 2014;20:702–716. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu015>.

21. Кудрявцева Е.В. Роль генов детоксикации в формировании патологии репродуктивной системы. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2013;106–109.
Kudryavtseva EV. The role of detoxification genes in the formation of reproductive system pathology. *Bulletin of the Urals Medical Academy of Science*. 2013;106–109. (In Russ.).
22. Angioni S, D'Alterio MN, Coiana A et al. Genetic characterization of endometriosis patients: review of the literature and a prospective cohort study on a Mediterranean population. *Int J Mol Sci*. 2020;21. <https://doi.org/10.3390/ijms21051765>.
23. Méar L, Herr M, Fauconnier A et al. Polymorphisms and endometriosis: a systematic review and meta-analyses. *Hum Reprod Update*. 2020;26:73–102. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz034>.
24. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. The genetic background of endometriosis: can ESR2 and CYP19A1 genes be a potential risk factor for its development? *Int J Mol Sci*. 2020;21. <https://doi.org/10.3390/ijms21218235>.
25. Marla S, Mortlock S, Houshdaran S et al. Genetic risk factors for endometriosis near estrogen receptor 1 and coexpression of genes in this region in endometrium. *Mol Hum Reprod*. 2021;27. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa082>.
26. Rahmioglu N, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetics of endometriosis. *Womens Health (Lond Engl)*. 2015;11:577–586. <https://doi.org/10.2217/whe.15.41>.
27. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L et al. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertil Steril*. 2019;111:327–340. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.10.013>.
28. Hwang J-H, Lee K-S, Joo J-K et al. Identification of biomarkers for endometriosis in plasma from patients with endometriosis using a proteomics approach. *Mol Med Rep*. 2014;10:725–730. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2291>.
29. Dutta M, Subramani E, Taunk K et al. Investigation of serum proteome alterations in human endometriosis. *J Proteomics*. 2015;114:182–196. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2014.10.021>.
30. Tang T, Lai H, Huang X, Gu L, Shi H. Application of serum markers in diagnosis and staging of ovarian endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47:1441–1450. <https://doi.org/10.1111/jog.14654>.
31. Sikora J, Smycz-Kubańska M, Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z. Abnormal peritoneal regulation of chemokine activation-The role of IL-8 in pathogenesis of endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2017;77. <https://doi.org/10.1111/ajri.12622>.
32. Чиждова А.В., Мангилева Я.А., Кудрявцева Е.В., Обоскалова Т.А. Факторы риска развития рецидива эндометриоза после оперативного лечения в условиях мегаполиса. Российский вестник акушера-гинеколога. 2022;33:6–12. <https://doi.org/10.17116/rosakush2022220616>.
Chizhova AV, Mangileva YA, Kudryavtseva EV, Oboskalova TA. Risk factors for the development of ovarian endometrioma recurrence after surgical treatment in metropolitan areas. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2022;33:6–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush2022220616>.
33. Wang L, Liu HY, Shi HH et al. Urine peptide patterns for non-invasive diagnosis of endometriosis: a preliminary prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;177:23–28. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.03.011>.
34. Борисова А.В., Козаченко А.В., Стародубцева Н.Л. с соавт. Диагностика наружного генитального эндометриоза с помощью методов масс-спектрометрии (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2015;21:67–76. <https://doi.org/10.17116/repro201521659-68>.
Borisova AV, Kozachenko AV, Starodubtseva NL et al. Diagnosis of external genital endometriosis using mass spectrometry methods (literature review). *Problems of Reproduction*. 2015;21:67–76. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro201521659-68>.
35. Борисова А.В., Чаговец В.В., Козаченко А.В. с соавт. Сравнительный анализ липидного состава перитонеальной жидкости и плазмы крови у пациенток с наружным генитальным эндометриозом и миомой матки. Акушерство и гинекология. 2017;74–82. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.6.74-82>.
Orisova AV, Chagovets BB, Kozachenko AV et al. Comparative analysis of the lipid composition of peritoneal fluid and blood plasma in patients with external genital endometriosis and uterine myoma. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;74–82. (In Russ.). <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.6.74-82>.
36. Lessey BA, Savaris RF, Ali S et al. Diagnostic accuracy of urinary cytokeratin 19 fragment for endometriosis. *Reprod Sci*. 2015;22:551–555. <https://doi.org/10.1177/1933719114553064>.
37. Liu E, Nisenblat V, Farquhar C et al. Urinary biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015:CD012019. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012019>.
38. Tokushige N, Markham R, Crossett B et al. Discovery of a novel biomarker in the urine in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2011;95:46–49. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.05.016>.
39. Gao Y, Shen M, Ma X et al. Seven Hormonal Biomarkers for Diagnosing Endometriosis: Meta-Analysis and Adjusted Indirect Comparison of Diagnostic Test Accuracy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26:1026–1035.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.04.004>.
40. Petrelluzzi KFS, Garcia MC, Petta CA et al. Salivary cortisol concentrations, stress and quality of life in women with endometriosis and chronic pelvic pain. *Stress*. 2008;11:390–397. <https://doi.org/10.1080/10253890701840610>.
41. Chen DX, Li FQ. [Primary research on saliva and serum CA125 assays for detecting malignant ovarian tumors]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 1990;25:84–85,123–124.
42. Bendifallah S, Suisse S, Puchar A et al. Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis. *J Clin Med*. 2022;11. <https://doi.org/10.3390/jcm11030612>.
43. Jørgensen H, Hill AS, Beste MT et al. Peritoneal fluid cytokines related to endometriosis in patients evaluated for infertility. *Fertil Steril*. 2017;107:1191–1199.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.03.013>.
44. Мангилева Я.А., Чиждова А.В., Кудрявцева Е.В. с соавт. Значение состава перитонеальной жидкости в генезе бесплодия у женщин с эндометриозом яичников. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2022;19:82–

94. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2022-19-2-82-94>.

Mangileva YA, Chizhova AV, Kudryavtseva EV, Islamidi DK, Geyets AV. Significance of peritoneal fluid composition in the genesis of infertility in women with ovarian endometriosis. *Bulletin of the Ural Medical Academy of Science*. 2022;19:82–94. (In Russ.). <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2022-19-2-82-94>.

45. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G et al. Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:7265238. <https://doi.org/10.1155/2017/7265238>.

Сведения об авторах

Елена Владимировна Кудрявцева

– доктор медицинских наук, доцент.

elenavladpopova@yandex.ru,

<https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>

Андрей Вадимович Геец

– врач-ординатор, an_geets@mail.ru,

<https://orcid.org/0000-00034126-9156>

Яна Андреевна Мангилева

– аспирант, yanaamangileva@mail.ru,

<https://orcid.org/0000-0003-3413-1685>

Анна Вадимовна Чижова

– аспирант, врач-акушер-гинеколог,

annabobina17@mail.ru,

<https://orcid.org/0000-0001-5693-0264>

Олег Владимирович Пацюк

– кандидат медицинских наук, заведующий

гинекологическим отделением,

djazdoc1968@gmail.com,

<https://orcid.org/0000-0003-4570-1516>

Статья поступила в редакцию 19.09.2022;
одобрена после рецензирования 28.02.2023;
принята к публикации 03.07.2023.

Information about the authors

Elena V. Kudryavtseva

– Doctor of Science (Medicine), Associate Professor,

elenavladpopova@yandex.ru,

<https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>

Andrew V. Geets

– Resident doctor, an_geets@mail.ru,

<https://orcid.org/0000-00034126-9156>

Yana A. Mangileva

– Postgraduate student, yanaamangileva@mail.ru,

<https://orcid.org/0000-0003-3413-1685>

Anna V. Chizhova

– Postgraduate student, Obstetrician-gynecologist,

annabobina17@mail.ru,

<https://orcid.org/0000-0001-5693-0264>

Oleg V. Patsyuk

– Ph.D. in medicine, Head of the Gynecology

Department, djazdoc1968@gmail.com,

<https://orcid.org/0000-0003-4570-1516>

The article was submitted 19.09.2022; approved
after reviewing 28.02.2023; accepted for publication
03.07.2023.