

Подходы к поиску иммунологических маркеров эндометриоза и степени его распространенности

Л.В. Кречетова, <https://orcid.org/0000-0001-5023-3476>, l_krechetova@oparina4.ru

Т.Д. Короткова , <https://orcid.org/0000-0002-3367-6774>, t-korotkova@mail.ru

Е.В. Инвиева, <https://orcid.org/0000-0001-9878-3637>, e_inviyaeva@oparina4.ru

Л.В. Адамян, <https://orcid.org/0000-0002-3253-4512>, Adamyanteila@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Введение. Врожденной иммунной системе принадлежит ведущая роль в иницировании и прогрессировании очагов наружного генитального эндометриоза (НГЭ).

Цель. Провести анализ содержания субпопуляций иммунокомпетентных клеток и уровня цитокинов в периферической кро-ви (ПК) и перитонеальной жидкости (ПЖ) для выявления наиболее информативных показателей в качестве неинвазивных маркеров НГЭ и степени его распространенности.

Материалы и методы. Фенотипирование лимфоцитов методом проточной цитометрии и оценку содержания цитокинов мультитиплексным методом (27-плексная панель) проводили у женщин с НГЭ I–II степени ($n = 20$) и III–IV степени распространения ($n = 28$) в ПК до хирургической операции и в ПЖ интраоперационно. Группа сравнения – 19 женщин с отсутствием НГЭ. **Результаты.** В ПК женщин с НГЭ, независимо от степени распространенности процесса, обнаружено увеличение содержания лейкоцитов, нейтрофилов, НФ-/ЛФ-индекса и снижение содержания лимфоцитов, изменение в соотношении классических и промежуточных моноцитов, низкое содержание Т-рег, обнаружена прямая связь между содержанием в ПК и в ПЖ субпопуляций Т-регуляторных клеток (CD56+TCR $\gamma\delta$ +, TCR $\gamma\delta$ +, Т-рег с фенотипом CD4+CD25+CD127low/-). Для диагностики НГЭ I–II степени распространенности были получены лучшие параметры значимости для содержания в ПЖ МСР-1, МIP-1 β , а для НГЭ III–IV степени распространенности – ИЛ-6, ИЛ-8. В ПК пациенток подгруппы ЭМ-1 обнаружены обратные связи между регуляторными НК-клетками с цитокинами, что может отражать иммунный дисбаланс на системном уровне. В ПК пациенток подгруппы ЭМ-2 выявлены прямые связи средней силы CD200+клеток с широким спектром цитокинов, что отражает хронизацию воспалительного процесса.

Выводы. Перспективы дальнейших исследований НГЭ разных форм распространения связаны именно с формированием панелей неинвазивных маркеров.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, стерильное воспаление, субпопуляции лимфоцитов, цитокины, перитонеальная жидкость, периферическая кровь, корреляционные связи

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания 121032500124-9.

Для цитирования: Кречетова ЛВ, Короткова ТД, Инвиева ЕВ, Адамян ЛВ. Подходы к поиску иммунологических маркеров эндометриоза и степени его распространенности. *Медицинский совет*. 2025;19(13):227–235. <https://doi.org/10.21518/ms2025-261>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Approaches to the search for immunological markers of endometriosis and the degree of its prevalence

Lyubov V. Krechetova, <https://orcid.org/0000-0001-5023-3476>, l_krechetova@oparina4.ru

Tatiana D. Korotkova , <https://orcid.org/0000-0002-3367-6774>, t-korotkova@mail.ru

Eugeniya V. Inviyaeva, <https://orcid.org/0000-0001-9878-3637>, e_inviyaeva@oparina4.ru

Leila V. Adamyan, <https://orcid.org/0000-0002-3253-4512>, Adamyanteila@gmail.com

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. The innate immune system plays a leading role in the initiation and progression of external genital endometriosis (EGE) lesions.

Aim. To analyze the content of subpopulations of immunocompetent cells and the level of cytokines in peripheral blood (PB) and peritoneal fluid (PF) to identify the most informative indicators as non-invasive markers of EGE and the degree of its prevalence.

Materials and methods. Phenotyping of lymphocytes by flow cytometry and assessment of cytokine content by multiplex method (27-plex panel) were performed in women with EGE of I–II degree ($n = 20$) and III–IV degree of prevalence ($n = 28$) in the PB before surgery and in the PF intraoperatively. The comparison group included 19 women without EGE.

Results. In the PB of women with EGE, regardless of the degree of prevalence of the process, an increase in the content of leukocytes, neutrophils, NF/LF index and a decrease in the content of lymphocytes, a change in the ratio of classical and intermediate monocytes, a low content of T-reg were found, a direct relationship was found between the content of T-regulatory cell subpopulations in the PB and in the PF. For the diagnosis of EGE of I-II degree of prevalence, the best parameters of significance were obtained for the content of MCP-1, MIP-1 β in the PF, and for EGE of III-IV degree of prevalence – IL-6, IL-8. In the EGE I-II subgroup of patients, feedback was found between regulatory NK cells and cytokines, which may reflect an immune imbalance at the systemic level. In the EGE III-IV subgroup of patients, direct medium-strength connections were found between CD200+ cells and a wide range of cytokines, which reflects the chronicity of the inflammatory process.

Conclusions. Prospects for further research into EGE of various degree of prevalence are associated precisely with the formation of panels of non-invasive markers.

Keywords: external genital endometriosis, sterile inflammation, lymphocyte subpopulations, cytokines, peritoneal fluid, peripheral blood, correlations

Acknowledgments. The work was carried out within the framework of the state task 121032500124-9.

For citation: Krechetova LV, Korotkova TD, Inviyaeva EV, Adamyan LV. Approaches to the search for immunological markers of endometriosis and the degree of its prevalence. *Meditinskiy Sovet.* 2025;19(13):227–235. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-261>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) – иммуноопосредованное, гормонозависимое заболевание с непредсказуемой этиологией. Многообразие клинических признаков включает в себя тазовые боли, дисменорею, расстройства мочевого пузыря и/или кишечника различной степени тяжести [1–8], а также бесплодие, которое обнаруживается в 30–50% случаев. Сочетание клинических симптомов и результатов ультразвукового исследования может быть использовано для установления предварительного диагноза. Также для диагностики эндометриоза применяется и метод МРТ, который является более дорогостоящим [9]. Для окончательной диагностики эндометриоза по-прежнему сохраняется хирургический метод, в частности лапароскопия с последующими гистологическими исследованиями, однако этот тип инвазивного диагностического вмешательства может быть связан с осложнениями и даже смертностью [10, 11]. Кроме того, даже такой метод, как лапароскопия, может не обнаружить заболевание на ранних стадиях [12], а средняя задержка диагностики эндометриоза составляет от 7 до 10 лет [13–15]. Именно поэтому для повышения возможностей ранней диагностики необходимо выявить новые биомаркеры, которые можно применять для неинвазивной диагностики. Разработка неинвазивных диагностических тестов эндометриоза позволит улучшить качество жизни пациенток, оптимизировать терапию, поможет предотвратить распространение эндометриоза и минимизировать риск повторных операций по поводу эндометриоза.

Самая популярная теория возникновения НГЭ – теория регургитации менструальной крови. По современным представлениям, этот феномен характерен для подавляющего большинства женщин, но только у 10% развивается НГЭ [1]. Трудности в поиске иммунологических маркеров НГЭ обусловлены, прежде всего, тем, что эндометриодные клетки для целостного организма не несут признаков чужеродности, но, оказываясь в несвойственной

им «нише», испытывают стресс, связанный, прежде всего, с гипоксией, и, следовательно, демонстрируют признаки повреждения/опасности (или DAMPs – danger/damage associated molecular patterns – образы опасности или повреждения), на которые реагируют клетки врожденного иммунитета, вызывая развитие стерильного воспаления в «нише» для элиминации вторгшихся клеток [16]. Предположения о том, что НГЭ является «макрофагальным» заболеванием обосновано экспериментальными моделями.

Логично предположить, что именно врожденной иммунной системе принадлежит ведущая роль в иницировании и прогрессировании очагов НГЭ, нарушении соотношения моноцитов/макрофагов, NK-клеток, продуцирующих ростовые факторы, и цитокинов, создающих специфическое локальное микроокружение, которое может обеспечить успех имплантации клеток эндометрия с формированием очагов гетеротопий и проявлением клинических признаков НГЭ [17].

Цель – анализ содержания субпопуляций иммунокомпетентных клеток и уровня цитокинов в периферической крови и перитонеальной жидкости для выявления наиболее информативных показателей с перспективой использования их в качестве неинвазивных маркеров НГЭ и степени его распространения.

В настоящем исследовании мы попробуем их рассмотреть и выявить наиболее значимые и перспективные маркеры, которые могут быть информативны при диагностике эндометриоза и степени его распространенности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное исследование было включено 237 женщин, обследованных проспективно и прооперированных в гинекологическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ. Основную группу составили 170 женщин с НГЭ, из них 71 женщина – с НГЭ I–II степени распространенности (подгруппа ЭМ-1), и 99 женщин – с НГЭ III–IV степени распространенности (подгруппа ЭМ-2); при этом

иммунологическое обследование проведено у 48 женщин ($n = 20$ – в ЭМ-1 и $n = 28$ – в ЭМ-2). В группу сравнения (С) были включены 67 женщин без НГЭ, с пороками развития внутренних половых органов, без воспалительных и пролиферативных гинекологических заболеваний; иммунологическое обследование проведено у 19 из них.

Все женщины подписали информированное согласие на участие в исследовании. Возраст пациенток – 18–45 лет; диагноз «НГЭ» был подтвержден гистологически. Критериями исключения были острые воспалительные заболевания, злокачественные новообразования органов малого таза, тяжелая сопутствующая экстрагенитальная патология, радикальный объем оперативного лечения (пангистерэктомия), системные аутоиммунные заболевания (СКВ, склеродермия, ревматоидный артрит, антифосфолипидный синдром, системные васкулиты).

Сбор образцов периферической крови (ПК) проводили натощак из локтевой вены на 13–24-й день цикла, а перитонеальной жидкости (ПЖ) – во время лапароскопического вхождения в брюшную полость. В ПК и ПЖ исследовали субпопуляционный состав лимфоцитов и содержание цитокинов, которые хранили до анализа при -80°C .

Методом проточной цитометрии оценивали фенотип лимфоцитов ПК и ПЖ, используя моноклональные антитела (mAb), (Becton Dickinson и eBioscience, США), меченные FITC, PE или APC. Лимфоцитарный гейт выявляли с помощью mAb к CD45 (Dako, Дания). Использовали проточный цитофлуориметр Navios (Beckman Coulter, США).

Спектр растворимых белков в ПК и ПЖ оценивали мультиплексным методом с помощью 27-плексной тест-системы Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-plex Assay (Bio-Rad, США) (IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12(p70), IL-13, IL-15, IL-17A, IFN-g, TNF α , MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , IP-10, CSF, GM-CSF, PDGF-bb, RANTES, Eotaxin, VEGF, FGF basic) и 3-плексной тест-системы для TGF- β на проточном анализаторе Bio-Plex 200 (Bio-Rad, США) с обработкой результатов, используя программу Bio-Plex Manager 6,0 Properties (Bio-Rad, США).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета Microsoft Office Excel 2010 и программы MedCalc[®]v16.8. Количественные показатели на предмет соответствия нормальному распределению осуществляли, используя критерии Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. При нормальном распределении количественных переменных они были представлены средней арифметической величиной и стандартным отклонением ($M(SD)$), значимость различий оценивали по t-критерию Стьюдента, критическую величину принимали при $p < 0,05$. При ненормальном распределении количественных признаков межгрупповые различия в нескольких группах оценивали с помощью непараметрического критерия Краскела – Уоллиса с апостериорным анализом, различия считали значимыми при $p \leq 0,05$, при попарных сравнениях использовали U-критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Для оценки различий качественных признаков использовали критерий χ^2 для сравнения двух групп и группы сравнения, различия считали значимыми при $p < 0,017$, попарное сравнение проводили с использованием точного

критерия Фишера, различия считали значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ рассчитывали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, связь считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обследованные женщины не отличались по возрасту, индексу массы тела, среднему возрасту менархе, времени менструации. Также не выявлено различий между исследуемыми группами пациенток с НГЭ по частоте ожирения, заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, по частоте перенесенных негинекологических оперативных вмешательств, онкологических заболеваний у близких родственников. В группе с более распространенной степенью эндометриоза чаще наблюдались аллергические заболевания, инфекционно-воспалительные заболевания мочевыделительной и дыхательной систем; наиболее выраженными жалобами у пациенток явились боли внизу живота, не связанные с менструацией, диспареуния, а также болезненные менструации, чаще диагностировалось бесплодие, отсутствовали различия по количеству беременностей (табл. 1).

При оценке лабораторных показателей в ПК выявлено различие по содержанию лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, а также значению нейтрофильно-лимфоцитарного индекса между женщинами с НГЭ и женщинами группы сравнения ($p < 0,05$). Обе подгруппы женщин с НГЭ между собой не отличались по этим показателям ($p > 0,05$) (рис. 1).

Также в ПК не выявлено отличий от группы сравнения в содержании различных субпопуляций NK-клеток, но в обеих подгруппах была ниже доля T-регуляторных клеток с фенотипом CD4⁺CD25⁺CD127^{low/} ($p = 0,004$), ниже количество классических моноцитов (CD14⁺⁺CD16⁻, $p = 0,04$), и выше – промежуточных моноцитов (CD14⁺CD16⁺, $p = 0,03$), что в целом свидетельствует о наличии системных признаков воспаления (рис. 2А).

На локальном уровне (в ПЖ) из перечня исследованных субпопуляций мононуклеарных клеток у женщин с эндометриозом выявлено только увеличение доли субпопуляции NK-клеток с фенотипом CD3⁻CD56⁺CD16⁺ ($p = 0,004$) и регуляторных NK-клеток (CD56^{br}CD16^{dim}, $p = 0,004$) (рис. 2Б).

При исследовании иммунорегуляторных белков плазмы ПК нам не удалось выявить различий в их уровне ни с группой сравнения, ни между подгруппами женщин с НГЭ. В то же время в ПЖ женщин в обеих подгруппах с НГЭ по отношению к группе сравнения выявлено увеличение содержания IL-6, IL-10, IL-8 и тенденция к увеличению уровней хемокинов MCP-1 и MIP-1 β (рис. 3).

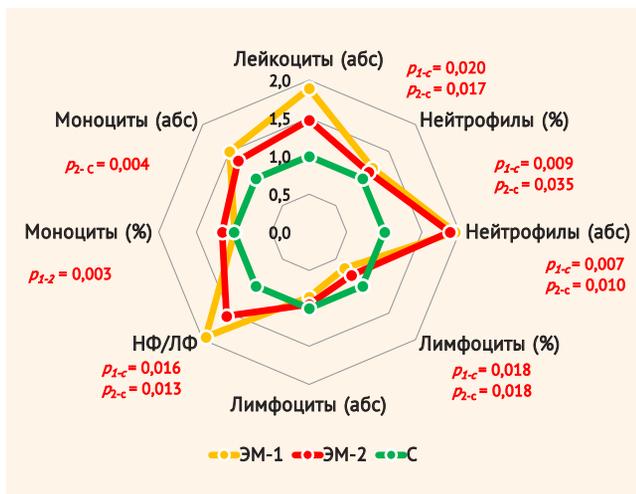
Таким образом, по субпопуляционному составу клеток ПК и уровню цитокинов ПЖ у женщин с НГЭ выявляются признаки наличия воспалительного процесса, в большей степени на локальном уровне, чем на системном.

Для подтверждения связи локальных процессов с системными изменениями был проведен корреляционный

● **Таблица 1.** Клинико-анамнестическая характеристика женщин обследованных групп
 ● **Table 1.** Clinical and anamnestic characteristics of the women of the examined groups

Параметры	Группы			p-значе-ние
	ЭМ-1 (n = 71)	ЭМ-2 (n = 99)	С (n = 67)	
Аллергические заболевания (n,%)	5 (7%)	31 (32,1%)	4 (5,3%)	<0,017
Заболевания органов дыхательной системы (n,%)	13 (18,3%)	15 (15,2%)	3 (4,5%)	<0,017
Заболевания органов мочевыделительной системы (n,%)	22 (31%)	33 (33,3%)	8 (11,9%)	<0,017
Боли внизу живота, не связанные с менструацией (n,%)	28 (40%)	96 (96,4%)	0	<0,001
Болезненные менструации (n,%)	28 (40%)	51 (51,8%)	7 (10,5%)	0,0005
Диспареуния (n,%)	17 (23,9%)	37 (37,4%)	0	0,001
Беременности (n,%)	25 (35,2%)	37 (37,1%)	35 (52,2%)	>0,017
Роды (n,%)	15 (20%)	30 (28,6%)	42 (63,2%)	<0,001
Бесплодие (n,%)	15 (20%)	30 (51,8%)	0	0,002
Гинекологическая патология в анамнезе (n,%)	15 (20%)	11 (10,7%)	17 (26,3%)	>0,017

● **Рисунок 1.** Содержание лейкоцитов, их популяций и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови женщин с наружным генитальным эндометриозом
 ● **Figure 1.** The content of leukocytes, their populations and the ratio of neutrophils and lymphocytes in the peripheral blood of women with external genital endometriosis

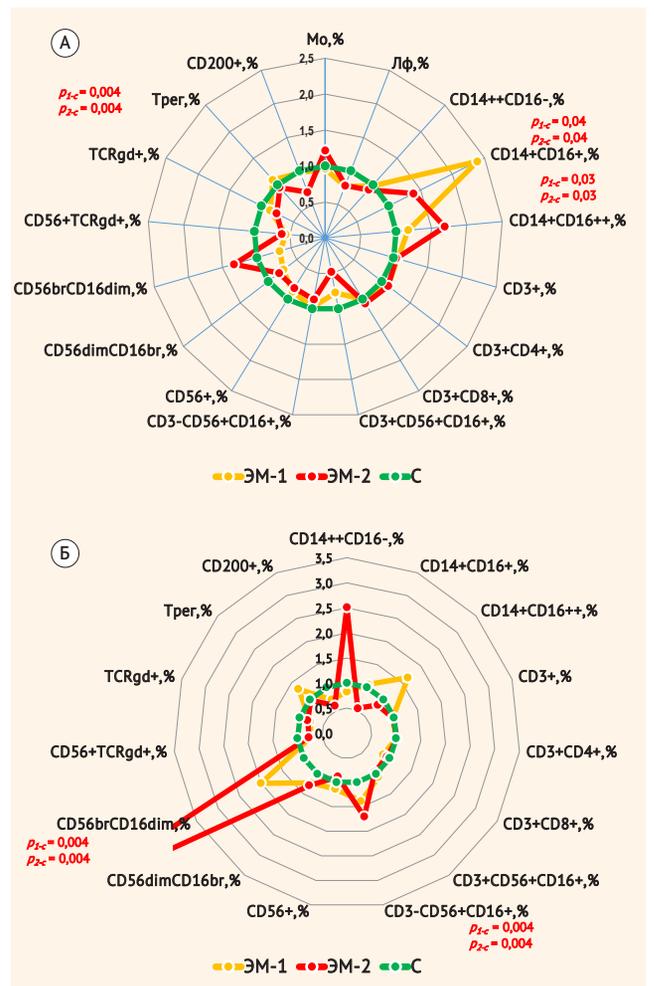


Примечание: НФ – нейтрофилы, ЛФ – лимфоциты. Индекс НФ/ЛФ рассчитан по абсолютным значениям соответствующих показателей. Измеренные показатели представлены как отношение медиан в исследуемой группе к медианам в группе сравнения. Уровень равенства значений обозначен зеленой линией. Отношения показателей женщин подгруппы ЭМ-1 представлены желтой линией. На красной линии показаны отношения показателей женщин подгруппы ЭМ-2. Р-значения представлены для числовых значений показателей при попарном сравнении по критерию Манна – Уитни ($p < 0,05$) после предварительного множественного сравнения с помощью критерия Краскела – Уоллиса ($p < 0,017$). 1 – подгруппа женщин с ЭМ-1, 2 – подгруппа женщин с ЭМ-2.

анализ между измеренными показателями в ПК и ПЖ женщин с НГЭ, результаты которого представлены в *табл. 2*.

Как следует из данных *табл. 2*, сильная прямая корреляционная связь выявлена только между уровнем в ПЖ регуляторного ИЛ-10 и содержанием в ПК цитотоксических Т-лимфоцитов с фенотипом CD3⁺CD8⁺. В остальных случаях корреляций значимая связь была средней силы (от 0,3 до 0,5) и касалась содержания в ПК общего количества лимфоцитов, Т-лимфоцитов с хелперной функцией и TNK-лимфоцитов, NK-клеток с фенотипом CD56^{bright} и уровня в ПЖ ИЛ-1β, ИЛ-1ra, ИЛ-4, RANTES, FGF, G-GSF, TGF-β1 (прямая зависимость). Также прямая связь CD200⁺-лимфоцитов выявлена с уровнем TGF-β1, что согласуется с представлением о локальном формировании Т-лимфоцитов с естественной регуляторной

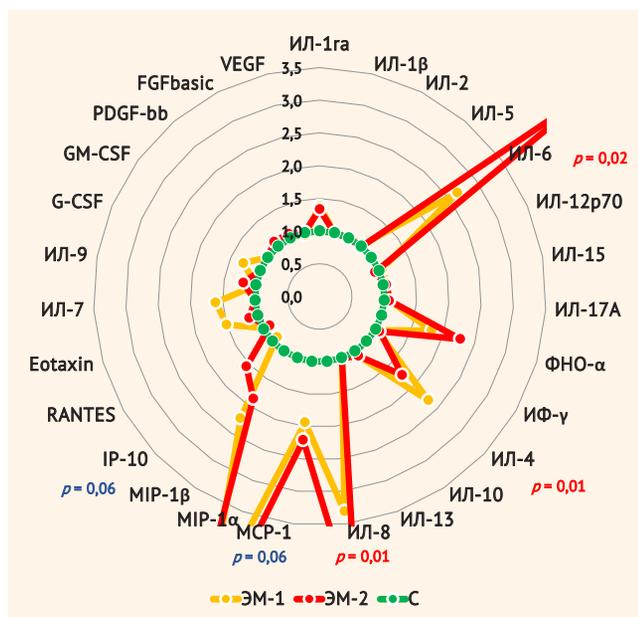
● **Рисунок 2.** Субпопуляционный состав мононуклеарных клеток в периферической крови и перитонеальной жидкости женщин с наружным генитальным эндометриозом
 ● **Figure 2.** Subpopulation composition of mononuclear cells in peripheral blood and peritoneal fluid of women with external genital endometriosis



Примечание: Субпопуляционный состав лимфоцитов в ПК (А) и в ПЖ (Б). Данные представлены как отношение медиан в исследуемой группе пациентов к медианам в группе сравнения. Зеленой линией показан уровень равенства значений. Отношения показателей женщин подгруппы ЭМ-1 представлены желтой линией. На красной линии показаны отношения показателей женщин подгруппы ЭМ-2. Р-значения представлены для числовых значений показателей при попарном сравнении по критерию Манна – Уитни ($p < 0,05$) после предварительного множественного сравнения с помощью критерия Краскела – Уоллиса ($p < 0,017$). 1 – подгруппа женщин с ЭМ-1, 2 – подгруппа женщин с ЭМ-2.

● **Рисунок 3.** Содержание растворимых факторов в периферической крови женщин с разной степенью распространенности наружного генитального эндометриоза

● **Figure 3.** The content of soluble factors in the peripheral blood of women with varying degrees of prevalence of external genital endometriosis



Примечание: Данные представлены как отношение медиан в исследуемой группе пациентов к медианам в группе сравнения. Зеленой линией показан уровень равенства значений. Отношения показателей женщин подгруппы ЭМ-1 представлены желтой линией. На красной линии показаны отношения показателей женщин подгруппы ЭМ-2. Р-значения представлены для числовых значений показателей при попарном сравнении по критерию Манна – Уитни ($p < 0,05$) после предварительного множественного сравнения с помощью критерия Краскела – Уоллиса ($p < 0,017$). 1 – подгруппа женщин с ЭМ-1, 2 – подгруппа женщин с ЭМ-2.

функцией с помощью CD200⁺-лимфоцитов через продукцию TGF-β1, а обратная связь – с уровнем ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, IP-10, ФНО-α.

Также обратная связь выявлена как между содержанием в ПК TNK-клеток и уровнем в ПЖ ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИФН-γ, МСР-1, МІР-1β, так и классических моноцитов и ИЛ-12p70. В то же время содержание в ПК классических моноцитов прямо коррелирует с уровнем ИЛ-9.

Кроме вышеописанных связей субпопуляций лимфоцитов в ПК и цитокинов в ПЖ, обнаружена прямая связь между содержанием в ПК и в ПЖ субпопуляций Т-регуляторных клеток (CD56⁺TCRγδ⁺, TCRγδ⁺, T-reg с фенотипом CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-}).

Таким образом, все вместе изложенное подтверждает взаимозависимость системного и локального иммунитета и позволяет заключить, что процессы, происходящие на локальном уровне, отражаются на системном.

Сделанный вывод также был подтвержден параметрами значимости оценки уровня цитокинов в ПЖ для диагностики НГЭ разной степени распространенности. По данным ROC-анализа, лучшие параметры для диагностики НГЭ I–II степени распространенности были получены для содержания МСР-1, МІР-1β, а для НГЭ III–IV степени распространенности – ИЛ-6, ИЛ-8. Результаты представлены на рис. 4. Как следует из данных рис. 4, на ранних этапах эндометриоза на локальном уровне преобладают процессы пролиферативные и ангиогенные, на поздних – усиление и хронизация воспалительного процесса.

● **Таблица 2.** Значимые корреляционные связи между содержанием измеренных показателей в периферической крови и перитонеальной жидкости

● **Table 2.** Significant correlations between the content of measured parameters in peripheral blood and peritoneal fluid

Показатель в ПК	Показатель в ПЖ	Коэффициент корреляции	р-значение	
ЛФ, %	TGF-β1	0,404	0,01	
CD14 ⁺ CD16 ⁻ , %	ИЛ-9	0,36	0,05	
	ИЛ-12p70	-0,375	0,04	
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	ИЛ-1β	0,328	0,04	
	ИЛ-4	0,359	0,03	
	MIP-1β	0,402	0,01	
	RANTES	0,334	0,04	
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	ИЛ-10	0,833	0,04	
CD3 ⁺ CD56 ⁺ 16 ⁺ , %	ИЛ-8	-0,423	0,01	
	ИЛ-9	-0,364	0,03	
	ИЛ-10	-0,406	0,02	
	ИФН-γ	-0,356	0,04	
	МСР-1	-0,382	0,02	
	MIP-1β	-0,336	0,04	
	CD3 ⁺ CD56 ⁺ 16 ⁺ , %		0,312	0,04
	ИЛ-13	0,386	0,02	
CD56 ^{bright} CD16 ^{dim} , %	МСР-1	0,377	0,03	
	G-CSF	0,385	0,02	
	CD200 ⁺ , %	ИЛ-2	-0,35	0,04
ИЛ-6		-0,421	0,01	
ИЛ-8		-0,38	0,02	
ФНО-α		-0,328	0,05	
IP-10		-0,372	0,03	
TGF-β1		0,417	0,01	
T-reg, %	T-reg, %	0,456	0,002	
CD56 ⁺ TCRγδ ⁺ , %	CD56 ⁺ TCRγδ ⁺ , %	0,320	0,04	
TCRγδ ⁺ , %	TCRγδ ⁺ , %	0,365	0,02	
TGF-β3	TGF-β3	0,307	0,04	

Получив подтверждение нашей гипотезы о том, что процессы, происходящие на локальном уровне, отражаются на системном, в поиске неинвазивных маркеров НГЭ представлялось логичным провести корреляционный анализ между показателями клеточного состава лимфоцитов ПК и содержанием в ней измеренных регуляторных молекул. Результаты представлены в табл. 3 при условии значимости коэффициента корреляции (КК) по критерию Спирмена $p < 0,05$.

● **Рисунок 4.** Параметры значимости оценки уровня цитокинов в перитонеальной жидкости для диагностики наружного генитального эндометриоза разной степени распространенности
 ● **Figure 4.** Parameters of the significance of assessing cytokine levels in peritoneal fluid for the diagnosis of external genital endometriosis of varying degrees of prevalence

НГЭ I–II степени распространенности				
МСР-1	Параметры		МIP-1β	
	100	Специфичность	85,7	
	70	Чувствительность	81,8	
	>58,9 пг/мл	Пороговое значение	>2,9 пг/мл	
	70	Прогностическая ценность отрица- тельного результата	75	
	100	Прогностическая ценность положи- тельного результата	90	
	0,886; p<0,0001	AUC (площадь под ROC- кривой, p-значение)	0,903; p<0,0001	
	НГЭ III–IV степени распространенности			
	ИЛ-6	Параметры		ИЛ-8
		71,4	Специфичность	57,1
		87	Чувствительность	100
		>6,3 пг/мл	Пороговое значение	>1,4 пг/мл
63		Прогностическая ценность отрица- тельного результата	100	
91		Прогностическая ценность положи- тельного результата	88,5	
0,823; p<0,0003		AUC (площадь под ROC- кривой, p-значение)	0,798; p < 0,006	

Как следует из данных *табл. 3*, в ПК женщин в группах с разной степенью распространенности НГЭ отмечаются сильные корреляционные связи между клеточными субпопуляциями с разной функциональной направленностью и разными подгруппами растворимых иммунорегуляторных молекул. В ПК женщин группы сравнения определяются сильные прямые связи между количеством классических моноцитов (которые отличаются выраженной фагоцитарной функцией и не принимают участие в воспалительных процессах) и рядом растворимых факторов. Подобные связи отсутствовали в ПК пациенток подгруппы ЭМ-1, но обнаружены сильные обратные связи между регуляторными НК-клетками с хемокинами и цитокинами, что может отражать иммунный дисбаланс на системном уровне у пациенток с нераспространенной степенью эндометриоза. В ПК пациенток подгруппы ЭМ-2 выявлены прямые связи средней силы CD200+–клеток с широким

спектром большинства измеренных аналитов. Известно, что экспрессия молекул CD200 и его рецептора CD200R связана с постоянной антигенной стимуляцией, сопровождающей хроническое воспаление.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день, тот факт, что наружный генитальный эндометриоз является иммуноопосредованным заболеванием, уже не вызывает сомнения. Многочисленные исследования проведены с целью выявления реакций иммунной системы, которые могли бы считаться приоритетными в качестве поиска маркеров для диагностики данного заболевания и степени его распространенности. Однозначен вывод о многофакторности иммунного патогенеза НГЭ и о вовлечении всех звеньев иммунной системы как в появлении гетеротопий за пределами полости матки, так и их

- **Таблица 3.** Значимые корреляционные связи между содержанием измеренных показателей в периферической крови
- **Table 3.** Significant correlations between the content of measured parameters in peripheral blood

Группы					
Группа сравнения		ЭМ-1		ЭМ-2	
Фенотип лимфоцитов					
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻		CD56 ^{bright} CD16 ^{dim}		CD200 ⁺	
Цитокины	КК	Цитокины	КК	Цитокины	КК
ИЛ-8	0,9	MIP-1 α	-0,74	ИЛ-8	0,62
IP-10	0,87	MIP-1 β	-0,88	MIP-1 α	0,63
FGF	0,87	ИЛ-9	-0,73	ИЛ-7	0,76
VEGF	0,9	G-CSF	-0,62	G-CSF	0,82
ИЛ-1	0,95	GM-CSF	-0,69	GM-CSF	0,56
ИЛ-2	0,98	VEGF	-0,75	FGF	0,62
ИЛ-4	0,98	ИЛ-2	-0,69	ИЛ-1 β	0,55
ИЛ-10	0,87	ИЛ-5	-0,74	ИЛ-1 α	0,55
ИЛ-17	0,9	ИЛ-6	-0,84	ИЛ-2	0,44
ФНО- α	0,98	ИЛ-12p70	-0,82	ИЛ-4	0,64
-	-	ИЛ-15	-0,65	ИЛ-5	0,62
-	-	ИЛ-17	-0,63	ИЛ-12p70	0,57
-	-	-	-	ИЛ-17	0,66
-	-	-	-	ФНО- α	0,47

дальнейшем распространении. Основной вопрос, почему иммунная система в отдельных случаях не проявляет достаточной активности в отношении клеток эутопического эндометрия, занимающих не свойственную им «нишу», для их элиминации, остается открытым. Факт неактивного поведения перитонеальных NK-клеток также подкрепляется тем, что клетки эндометрия не являются чужеродными для своей иммунной системы. Тем не менее появление эндометриоидной ткани в новой для себя «нише» все-таки сопровождается появлением признаков воспалительных изменений, обусловленных стрессорным влиянием факторов нового микроокружения, и прежде всего гипоксии [18]. В результате в среде и на поверхности как эутопических клеток, появившихся вне полости матки, так и на клетках брюшины появляются особые эндогенные молекулярные структуры (DAMPs – danger/damage associated molecular patterns – образы опасности или повреждения), которые вызывают развитие стерильного (асептического) воспаления, лежащего в основе элиминации вторгшихся клеток и последующего физиологического процесса восстановления поврежденной ткани [19]. Согласно теории регургитации менструальной крови J.A. Sampson 1927 г., процесс элиминации эндометриальных клеток и восстановления ткани брюшины благополучно завершается практически у 80–90% женщин [1]. И только у 10–20% женщин стерильное воспаление не разрешается, пролонгируется,

сопровождается прикреплением эндометриальных клеток, их пролиферацией, формированием сосудов и впоследствии – эндометриоидного очага. Первыми на признаки стрессорных изменений как в клетках эндометрия, так и брюшины реагируют, прежде всего, клетки врожденной иммунной системы, среди которых – нейтрофилы, моноциты/макрофаги, дендритные и киллерные клетки, характеризующиеся наличием особой группы рецепторов (pattern recognition receptors, PRRs), распознающих образы опасности или повреждения. Именно нарушения во взаимодействии этих клеток будут способствовать выживанию эндометриоидных клеток в брюшине, развитию фиброза и аутоиммунных реакций вследствие активации адаптивного звена иммунной системы.

В серии работ по изучению иммунных факторов врожденного иммунитета у женщин с разной степенью распространенности эндометриоза нами получены данные, позволяющие предполагать, что в основе становления и развития эндометриоза лежит увеличение продукции провоспалительных цитокинов и неспособность иммунных клеток подавлять воспалительный ответ [18, 20, 21]. Исследование *in vitro* функционального состояния клеток, выделенных из эутопического эндометрия и эктопических очагов эндометриоза, на основе характеристики широкого спектра иммунорегуляторных белков показало, что состояние клеток, выделенных из эктопических очагов пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом, существенно отличалось от активности клеток эутопического эндометрия по продукции всех исследованных цитокинов, хемокинов и ростовых факторов. Эти данные указывают на состояние повышенной активации клеток из эктопических очагов и свидетельствуют о значительном вкладе в патогенез эндометриоза растворимых белковых факторов, опосредующих разные аспекты клеточных взаимодействий, способствующих поддержанию воспалительного процесса [22].

В данной работе представлены результаты сравнительного иммунологического исследования содержания субпопуляций мононуклеарных клеток и уровня цитокинов в ПК и ПЖ женщин с эндометриозом разной степени распространенности. Нами обнаружены признаки системного воспалительного процесса (в ПК) вне зависимости от степени распространенности процесса, а именно увеличение содержания лейкоцитов, нейтрофилов, НФ-/ЛФ-индекса и снижение содержания лимфоцитов у женщин с эндометриозом.

В обеих подгруппах женщин с эндометриозом обнаружено изменение в соотношении содержания классических и промежуточных моноцитов. Подобное изменение соотношения субпопуляций моноцитов наблюдается при заболеваниях, ассоциирующихся с воспалительным процессом или опухолевым ростом [23–25]. Моноциты, являясь предшественниками макрофагов, выполняют важную роль на местном уровне. Снижение количества классических моноцитов можно объяснить перемещением их в ткани, где они дифференцируются в макрофаги или дендритные клетки, что имеет важное значение для роста, развития, васкуляризации и иннервации эндометриоидных очагов [17].

Выявленное низкое содержание в крови женщин обеих групп T-reg с фенотипом CD4+CD25+CD127low/- также

позволяет предполагать нарушение регуляции адаптивных иммунных реакций при НГЭ.

На локальном уровне в ПЖ обеих подгрупп женщин с эндометриозом (I–II и III–IV степени распространенности) нами выявлено более высокое содержание хемокинов ИЛ-8, MCP-1 и MCP-1 β , которые активируют ангиогенез и воспаление, привлекают и активируют моноциты/макрофаги, следовательно, повышенная миграция иммунокомпетентных клеток, обеспечиваемая хемокинами, имеет место в течение всего процесса развития эндометриоза. Важность продукции цитокинов в прогрессировании НГЭ подтверждается и выявленным высоким уровнем в ПЖ субпопуляций регуляторных NK-клеток (CD56^{bright}CD16^{dim}) с цитокин-продуцирующей функцией [26].

Наши данные о высоких концентрациях хемокинов в ПЖ женщин с эндометриозом вне зависимости от степени распространенности согласуются с имеющимися в литературе [27], но дополнительно, согласно данным ROC-анализа, мы показали высокую значимость определения MCP-1 и MIP-1 β для диагностики НГЭ I–II степени распространенности. Кроме того, нами выявлено высокое содержание ИЛ-6 у женщин с НГЭ обеих подгрупп. Известно, что ИЛ-6 – плейотропный цитокин, выполняющий множество функций в организме, участвующий во многих фундаментальных процессах, в т. ч. в иммунных реакциях и в воспалении; ген *IL-6* содержит несколько элементов для связывания факторов транскрипции NF- κ B и STAT3, контролирующих воспаление. Важно, что NF- κ B и STAT3 активируются локальными сигналами, включая повреждения, инфекции, стрессовые сигналы, и выработка ИЛ-6 может стать неконтролируемой в зависимости от генетической предрасположенности и свойств локального микроокружения, что может приводить к хронизации воспаления и/или аутоиммунным заболеваниям [28, 29]. Мы выявили, что содержание ИЛ-6 и ИЛ-8, по данным ROC-анализа, показало высокую значимость для диагностики НГЭ III–IV степени распространенности.

Полученные нами данные о корреляционной связи показателей локальных процессов с показателями в ПК (табл. 2), прежде всего, содержание нескольких субпопуляций Т-регуляторных клеток (как врожденного иммунитета CD56⁺TCR $\gamma\delta$ ⁺ и TCR $\gamma\delta$ ⁺, так и адаптивного Т-рег

с фенотипом CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-}), позволяют искать неинвазивные маркеры НГЭ среди иммунных показателей. Значимая обратная связь содержания в ПК регуляторных NK-клеток с содержанием цитокинов позволяет считать низкий уровень киллерных клеток с фенотипом CD56^{bright}CD16^{dim} маркерным для НГЭ, в т. ч. с его нераспространенной формой [26].

Нами показана прямая сильная корреляционная связь CD200⁺-клеток с широким спектром цитокинов у женщин с распространенной степенью НГЭ. Высокий уровень в ПК иммунных клеток, экспрессирующих CD200⁺, свидетельствует о наличии хронических воспалительных процессов, поэтому высокое содержание в ПК CD200⁺-клеток можно рассматривать в качестве одного из иммунологических маркеров НГЭ, в т. ч. его распространенных форм [26].

ВЫВОДЫ

Обобщая изложенные в представленной работе результаты, следует заключить, что в силу неспецифичности процессов стерильного воспаления, которое запускается в брюшной полости стрессорными инициирующими сигналами опасности/повреждения, исходящими как от эндометриальных, так и от клеток ткани брюшины, а также неспецифичности процессов, осуществляемых клетками врожденного иммунитета для элиминации вторгшихся клеток и очищения ткани брюшины, для диагностики НГЭ и степени его распространенности следует формировать панели неинвазивных маркеров, в которых, наряду с данными генетики, инструментальных исследований, можно рекомендовать оценку содержания не только лейкоцитов, нейтрофилов в рамках клинического анализа крови, но и отдельных субпопуляций моноцитов (классических, неклассических, промежуточных), субпопуляций NK-клеток (регуляторных и цитотоксических), субпопуляций Т-регуляторных клеток и общее содержание CD200⁺-лимфоцитов. Перспективы дальнейших исследований НГЭ разных форм распространения связаны именно с формированием панелей неинвазивных маркеров.



Поступила / Received 12.05.2025

Поступила после рецензирования / Revised 27.05.2025

Принята в печать / Accepted 27.05.2025

Список литературы / References

1. Адамян ЛВ, Кулаков ВИ, Андреева ЕН. *Эндометриозы*. М.: Медицина; 2006. 410 с.
2. Horne AW, Saunders PTK. Snapshot: Endometriosis. *Cell*. 2019;179(7):1677–1677.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.11.033>.
3. Ahn SH, Singh V, Tayade C. Biomarkers in endometriosis: Challenges and opportunities. *Fertil Steril*. 2017;107(3):523–532. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.009>.
4. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(4):354.e1–354.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.039>.
5. Coutinho AJr, Bittencourt LK, Pires CE, Junqueira F, Lima CM, Coutinho E et al. MR imaging in deep pelvic endometriosis: a pictorial essay. *Radiographics*. 2011;31(2):549–567. <https://doi.org/10.1148/rg.312105144>.
6. Nisenblat V, Prentice L, Bossuyt PM, Farquhar C, Hull ML, Johnson N. Combination of the non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7(7):CD012281. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012281>.
7. Wang Y, Nicholes K, Shih IM. The origin and pathogenesis of endometriosis. *Annu Rev Pathol*. 2020;15:71–95. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654>.
8. As-Sanie S, Black R, Giudice LC, Valbrun TG, Gupta J, Jones B et al. Assessing research gaps and unmet needs in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(2):86–94. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.033>.
9. Bazot M, Bharwani N, Huchon C, Kinkel K, Cunha T, Guerra A et al. European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis. *Eur Radiol*. 2017;27(7):2765–2775. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4673-z>.
10. Chapron C, Querleu D, Bruhat M-A, Madelenat P, Fernandez H, Pierre I, Dubuisson J. Surgical complications of diagnostic and operative gynaecological laparoscopy: a series of 29,966 cases. *Hum Reprod*. 1998;13(4):867–872. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.4.867>.
11. Jansen FW, Kapiteyn K, Trimbo-Kemper T, Hermans J, Trimbo JB. Complications of laparoscopy: a prospective multicentre observational study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(5):595–600. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1997.tb11539.x>.
12. Wickiewicz D, Chrobak A, Gmyrek GB, Halberszadt A, Gabrys MS, Goluda M, Chelmońska-Soyta A. Diagnostic accuracy of interleukin-6 levels in peritoneal fluid for detection of endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288(4):805–814. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14711>.
13. Hadfield R, Mardon H, Barlow D, Kennedy S. Delay in the diagnosis of endometriosis: a survey of women from the USA and the UK. *Hum Reprod*. 1996;11(4):878–880. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a019270>.

14. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011;96(2):366–373. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.090>.
15. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod*. 2012;27(12):3412–3416. <https://doi.org/10.1093/humrep/des316>.
16. Zindel J, Kubes P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in Immunity and Sterile Inflammation. *Annu Rev Pathol*. 2020;15:493–518. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032847>.
17. Lukács L, Kovács AR, Pál L, Szűcs S, Kövér Á, Lampé R. Phagocyte function of peripheral neutrophil granulocytes and monocytes in endometriosis before and after surgery. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(4):101796. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101796>.
18. Короткова ТД, Кречетова ЛВ, Инвиева ЕВ, Вторушина ВВ, Ванько ЛВ, Адамян ЛВ. Фенотипическая характеристика субпопуляций клеток врожденного иммунитета в периферической крови женщин с эндометриозом до и после хирургического лечения. *Акушерство и гинекология*. 2021;(10):93–102. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.10.93-102>.
19. Korotkova TD, Krechetova LV, Inviyaeva EV, Vtorushina VV, Vanko LV, Adamyan LV. Phenotypic characterization of peripheral blood innate immune cell subpopulations in women with endometriosis before and after surgery. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2021;(10):93–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.10.93-102>.
20. Westman J, Grinstein S, Marques PE. Phagocytosis of Necrotic Debris at Sites of Injury and Inflammation. *Front Immunol*. 2020;10:3030. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03030>.
21. Овакимян АС, Кречетова ЛВ, Вторушина ВВ, Ванько ЛВ, Козаченко ИФ, Ярочская ЕЛ, Адамян ЛВ. Содержание IL-1 β , IL-8 и субстанции P в плазме крови и перитонеальной жидкости пациенток с различными формами наружного генитального эндометриоза и хронической тазовой болью. *Акушерство и гинекология*. 2015;(3):79–86. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/archive/9512>.
22. Ovakimyan AS, Krechetova LV, Vtorushina VV, Vanko LV, Kozachenko IF, Yarotskaya EL, Adamyan LV. The content of IL-1 β , IL-8 and substance P in the blood plasma and peritoneal fluid of patients with various forms of external genital endometriosis and chronic pelvic pain. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2015;(3):79–86. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/archive/9512>.
23. Павлович СВ, Кречетова ЛВ, Вторушина ВВ, Ванько ЛВ, Юшина МН, Савилова АМ и др. Особенности профиля секретируемых белков клетками из эндометриодных очагов и эндометриоза у женщин с наружным генитальным эндометриозом в культуре *in vitro*. *Акушерство и гинекология*. 2019;(8):90–99. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.8.90-99>.
24. Pavlovich SV, Krechetova LV, Vtorushina VV, Vanko LV, Melkumyan AG, Yushina MN et al. Features of the profile of proteins secreted by cells from the endometrioid foci and eutopic endometrium in women with external genital endometriosis in vitro culture. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;(8):90–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.8.90-99>.
25. Калашникова АА, Ворошилова ТМ, Чинова ЛВ, Давыдова НИ, Калинина НМ. Субпопуляции моноцитов у здоровых лиц и у пациентов с сепсисом. *Медицинская иммунология*. 2018;20(6):815–824. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-815-824>.
26. Kalashnikova AA, Voroshilova TM, Chinenova LV, Davydova NI, Kalinina NM. Monocyte subsets in healthy adults and sepsis patients. *Medical Immunology (Russia)*. 2018;20(6):815–824. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-815-824>.
27. Ginhoux F, Jung S. Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(6):392–404. <https://doi.org/10.1038/nri3671>.
28. Сельков СА, Ярмолинская МИ. Эндометриоз как патология регуляторных механизмов. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(2):9–13. <https://doi.org/10.17816/JOWD6629-13>.
29. Selkov SA, Yarmolinskaya MI. Endometriosis as a pathology of regulatory mechanisms. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(2):9–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD6629-13>.
30. Prat M, Le Naour A, Coulson K, Lemée F, Leray H, Jacquemin G et al. Circulating CD14high CD16low intermediate blood monocytes as a biomarker of ascites immune status and ovarian cancer progression. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000472. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000472>.
31. Кречетова ЛВ, Инвиева ЕВ, Короткова ТД, Ванько ЛВ, Адамян ЛВ. Роль системного и локального иммунитета в патогенезе эндометриоза разной степени распространенности процесса: современный взгляд. *Проблемы репродукции*. 2024;30(5):6–14. <https://doi.org/10.17116/rep2024300516>.
32. Krechetova LV, Inviyaeva EV, Korotkova TD, Vanko LV, Adamyan LV. The role of systemic and local immunity in the pathogenesis of endometriosis of varying degrees of prevalence of the process: a modern view. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2024;30(5):6–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rep2024300516>.
33. Borrelli GM, Kaufmann AM, Abrão MS, Mechsner S. Addition of MCP-1 and MIP-3 β to the IL-8 appraisal in peritoneal fluid enhances the probability of identifying women with endometriosis. *J Reprod Immunol*. 2015;109:66–73. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2015.01.003>.
34. Toshio H. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol*. 2021;33(3):127–148. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxaa078>.
35. Burns KA, Thomas SY, Hamilton KJ, Young SL, Cook DN, Korach KS. Early Endometriosis in Females Is Directed by Immune-Mediated Estrogen Receptor α and IL-6 Cross-Talk. *Endocrinology*. 2018;159(1):103–118. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00562>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Л.В. Кречетова, Л.В. Адамян

Написание текста – Л.В. Кречетова, Е.В. Инвиева

Сбор и обработка материала – Т.Д. Короткова,

Е.В. Инвиева

Статистическая обработка – Л.В. Кречетова

Редактирование – Л.В. Адамян

Contribution of authors:

Study concept and design – Lyubov V. Krechetova, Leila V. Adamyan

Text development – Lyubov V. Krechetova, Eugeniya V. Inviyaeva

Collection and processing of material – Tatiana D. Korotkova,

Eugeniya V. Inviyaeva

Statistical processing – Lyubov V. Krechetova

Editing – Leila V. Adamyan

Информация об авторах:

Кречетова Любовь Валентиновна, д.м.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; l_krechetova@oparina4.ru

Короткова Татьяна Денисовна, врач – акушер-гинеколог, аспирант отделения оперативной гинекологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; t-korotkova@mail.ru

Инвиева Евгения Владимировна, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e_inviyaeva@oparina4.ru

Адамян Лейла Владимировна, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующая гинекологическим отделением, заместитель директора по научной работе, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; Adamyanleila@gmail.com

Information about the authors:

Lyubov V. Krechetova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Immunology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; l_krechetova@oparina4.ru

Tatiana D. Korotkova, Obstetrician-Gynecologist, Postgraduate Student of the Gynecological Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; t-korotkova@mail.ru

Eugeniya V. Inviyaeva, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher of the Laboratory of Clinical Immunology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e_inviyaeva@oparina4.ru

Leila V. Adamyan, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Gynecological Department, Deputy Scientific Director, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Adamyanleila@gmail.com