

DOI: <https://doi.org/10.17816/aog630395>

Соотношение воспалительных маркеров в биологических жидкостях у пациенток с эндометриоидными гетеротопиями яичников

Я.А. Мангилева¹, Е.В. Кудрявцева², Л.Г. Полушина², Э.И. Шакирьянова³,
Н.Н. Потапов⁴, В.В. Ковалёв⁵

¹ ООО «УГМК-Здоровье», Екатеринбург, Россия;

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия;

³ Городская клиническая больница № 14, Екатеринбург, Россия;

⁴ Городская клиническая больница № 40, Екатеринбург, Россия;

⁵ Уральский институт управления здравоохранением им. А.Б. Блохина, Екатеринбург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. На сегодняшний день не существует доступных скрининговых методик, позволяющих выделить группы риска женщин по эндометриозу, поэтому многие исследователи ведут поиск высокоинформативных маркеров для неинвазивной диагностики. Перитонеальная жидкость подвержена разнонаправленным изменениям при наружном генитальном эндометриозе, но её получение является инвазивной процедурой. Особый интерес представляет исследование слюны на содержание воспалительных маркеров, поскольку её получение является неинвазивной процедурой, относится к простым и безопасным методам.

Цель. Оценить наличие корреляционных зависимостей между концентрацией воспалительных маркеров в перитонеальной жидкости и слюне при эндометриоидном поражении яичников.

Материал и методы. Проведено проспективное когортное сравнительное исследование 46 женщин с эндометриоидными кистами яичников. Критерии включения: подтверждённый диагноз «эндометриоз яичников»; репродуктивный возраст (18–40 лет); согласие пациентки на оперативное вмешательство и на участие в исследовании; отсутствие гормонального лечения до операции. Критерии невключения: отказ пациентки от участия в исследовании; возраст младше 18 и старше 40 лет; противопоказания к оперативному лечению; воспалительные заболевания ротовой полости. Критерии исключения: отсутствие визуального подтверждения диагноза при оперативном вмешательстве и по результатам гистологического исследования. Всем пациенткам была проведена лапароскопическая кистэктомия. Образцы перитонеальной жидкости были собраны во время оперативного вмешательства. Смешанную нестимулированную слюну собирали накануне операции утром, натощак. В биологических жидкостях оценивали уровень интерлейкинов и васкулоэндотелиального фактора роста.

Результаты. Средний возраст пациенток, участвовавших в исследовании, составил 32,4±6,1 года. Корреляционный анализ показал прямую статистически значимую связь (средней силы) между концентрациями в перитонеальной жидкости и слюне IL-6 ($r=0,548$; $p=0,001$) и IL-8 ($r=0,360$; $p=0,026$).

Заключение. Полученные результаты позволяют предположить, что при возникновении и прогрессировании эндометриоза не только в перитонеальной жидкости, но и в слюне увеличивается концентрация воспалительных цитокинов, которые могут быть потенциальным инструментом для диагностики и оценки степени тяжести эндометриоза. Оценка IL-6 и IL-8 в слюне может быть полезной в клинической практике при наличии у пациентки наружного генитального эндометриоза.

Ключевые слова: эндометриоз; эндометриома; интерлейкины; слюна; биомаркер.

Как цитировать:

Мангилева Я.А., Кудрявцева Е.В., Полушина Л.Г., Шакирьянова Э.И., Потапов Н.Н., Ковалёв В.В. Соотношение воспалительных маркеров в биологических жидкостях у пациенток с эндометриоидными гетеротопиями яичников // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2024. Т. 11, № 4. С. 460–469. DOI: <https://doi.org/10.17816/aog630395>

DOI: <https://doi.org/10.17816/aog630395>

Correlation between inflammatory biomarkers in biological fluids in patients with ovarian endometriosis

Yana A. Mangileva¹, Elena V. Kudryavtseva², Larisa G. Polushina²,
Elvira I. Shakiryanova³, Nikolay N. Potapov⁴, Vladislav V. Kovalev⁵

¹ Medical Center « UMMC-Health», Ekaterinburg, Russia;

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

³ City Clinical Hospital No. 14, Ekaterinburg, Russia;

⁴ City Clinical Hospital No. 40, Ekaterinburg, Russia;

⁵ Ural Institute of Health Management n.a. A.B. Blokhin, Ekaterinburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: To date, there are no available screening techniques allowing to distinguish groups of women with the risk of endometriosis. Therefore, many researchers are searching for meaningful biomarkers for non-invasive diagnosis. The peritoneal fluid is subject to multidirectional changes in patients with external genital endometriosis, although its sampling requires invasive procedure. Testing of the inflammatory markers in saliva is a simple and safe method of particular interest, given that its sampling is non-invasive.

AIM: To assess the correlations between the level of inflammatory biomarkers in the peritoneal fluid and saliva in patients with ovarian endometriosis.

MATERIAL AND METHODS: A prospective cohort comparative study of 46 women with ovarian endometriosis was carried out. Inclusion criteria: confirmed diagnosis of ovarian endometriosis; age between 18 and 40 years; written informed consent for surgical intervention and for participation in the study; no prior hormonal treatment. Non-inclusion criteria: patient's refusal to participate in the study; age below 18 and above 40 years; contraindications for surgical treatment; oral inflammatory diseases. Patients were excluded if the diagnosis could not be visually confirmed during surgery or if there were histological discrepancies. All patients underwent laparoscopic cystectomy. Peritoneal fluid samples were collected during surgery. Mixed unstimulated saliva was collected before surgery in the morning, on an empty stomach. The levels of interleukins and of vascular endothelial growth factor were assessed in biological fluids.

RESULTS: The mean age of the study subjects was $32,4 \pm 6,1$ years. Correlation analysis showed a direct statistically significant moderate relationship between the levels of IL-6 ($r=0.548$; $p=0.001$) and IL-8 ($r=0.360$; $p=0.026$) in the peritoneal fluid and saliva, respectively.

CONCLUSION: These data suggest that the onset and progression of endometriosis are associated with the increase of inflammatory cytokine levels both in the peritoneal fluid and in saliva. This may serve a potential tool for diagnosis and assessment of the severity of endometriosis. Evaluation of IL-6 and IL-8 levels in saliva may be useful in clinical practice in patients with external genital endometriosis.

Keywords: endometriosis; endometrioma; interleukins; saliva; biomarker.

To cite this article:

Mangileva YA, Kudryavtseva EV, Polushina LG, Shakiryanova EI, Potapov NN, Kovalev VV. Correlation between inflammatory biomarkers in biological fluids in patients with ovarian endometriosis. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2024;11(4):460–469. DOI: <https://doi.org/10.17816/aog630395>

Received: 16.04.2024

Accepted: 29.09.2024

Published online: 12.12.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/aog630395>

卵巢子宫内膜异位性病灶患者生物液体中炎症标志物的相关性

Yana A. Mangileva¹, Elena V. Kudryavtseva², Larisa G. Polushina²,
Elvira I. Shakiryanova³, Nikolay N. Potapov⁴, Vladislav V. Kovalev⁵

¹ Medical Center « UMMC-Health», Ekaterinburg, Russia;

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

³ City Clinical Hospital No. 14, Ekaterinburg, Russia;

⁴ City Clinical Hospital No. 40, Ekaterinburg, Russia;

⁵ Ural Institute of Health Management n.a. A.B. Blokhin, Ekaterinburg, Russia

摘要

背景。目前尚无有效的筛查方法能够识别女性子宫内膜异位症的高风险群体，因此许多研究者正在探索非侵入性诊断的高信息量标志物。虽然腹膜液在外生殖器子宫内膜异位症中发生多方向变化，但其采集需通过侵入性操作。相比之下，唾液炎症标志物的研究因其采集方式非侵入、简单且安全，具有特别的研究价值。

研究目的。评估卵巢子宫内膜异位病变患者腹膜液与唾液中炎症标志物浓度之间的相关性。

材料与方法。对46名卵巢子宫内膜囊肿患者进行了前瞻性队列比较研究。纳入标准包括：确诊卵巢子宫内膜异位症；生育年龄（18~40岁）；患者同意手术和参与研究；术前未接受激素治疗。排除标准包括：患者拒绝参与研究；年龄小于18岁或大于40岁；存在手术禁忌症；口腔炎症性疾病。排除病例为：手术和组织学检查未能确认诊断的患者。所有患者均接受腹腔镜囊肿切除术，并在手术中采集腹膜液样本。术前清晨空腹采集混合的非刺激性唾液样本。对生物液体中的白细胞介素（Interleukin, IL）和血管内皮生长因子（Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF）水平进行了评估。

结果。参与研究患者的平均年龄为 32.4 ± 6.1 岁。相关性分析显示，腹膜液与唾液中IL-6（ $r=0.548$ ； $p=0.001$ ）和IL-8（ $r=0.360$ ； $p=0.026$ ）浓度之间存在中等强度的正相关性，且具有统计学显著性。

结论。研究结果表明，在子宫内膜异位症的发生和进展过程中，不仅腹膜液中炎症细胞因子的浓度增加，唾液中的浓度也随之升高。这些炎症细胞因子可能成为诊断和评估子宫内膜异位症严重程度的潜在工具。唾液中IL-6和IL-8的检测在外生殖器子宫内膜异位症患者的临床实践中具有重要意义。

关键词：子宫内膜异位症；内膜囊肿；白细胞介素；唾液；生物标志物。

引用本文：

Mangileva YA, Kudryavtseva EV, Polushina LG, Shakiryanova EI, Potapov NN, Kovalev VV. 卵巢子宫内膜异位性病灶患者生物液体中炎症标志物的相关性. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2024;11(4):460–469. DOI: <https://doi.org/10.17816/aog630395>

收到: 16.04.2024

接受: 29.09.2024

发布日期: 12.12.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Эндометриоз — одно из наиболее распространённых гинекологических заболеваний среди женщин репродуктивного возраста. По оценкам экспертов, им страдают 176 млн женщин во всем мире (около 10% женщин рассматриваемой возрастной группы) [1, 2]. Эта патология может вызывать тяжёлую дисменорею, глубокую диспареунию, хроническую тазовую боль, бесплодие, симптомы со стороны кишечника и мочевого пузыря, а также хроническую усталость [1, 3, 4]. При этом степень выраженности симптомов часто не соответствует степени тяжести заболевания. Симптомы эндометриоза существенно влияют на социальную адаптацию женщин, семейные и интимные отношения, производительность труда, а также ментальное здоровье [4, 5].

Эндометриоз заметно снижает фертильность женщин детородного возраста, изменяя средовые показатели брюшной полости за счёт воспалительных реакций и искажая анатомию органов малого таза. Около половины пациенток с эндометриозом испытывают трудности с зачатием [4, 6]. Предложено множество теорий, объясняющих развитие эндометриоза, но ни одна из них не является окончательной. Эндометриоподобные клетки способны имплантироваться за пределами матки и реагировать на стимуляцию эстрогенами со стороны яичников, что приводит к воспалительным изменениям в месте инвазии, последующему рубцеванию окружающих тканей и спайкообразованию [7]. Эктопические эндометриоидные конгломераты секретируют хемокины в окружающие ткани, рекрутируя иммунные клетки, которые, в свою очередь, секретируют цитокины и факторы роста, такие как TNF- α (tumor necrosis factor α — фактор некроза опухоли альфа), IL-1 β (interleukin 1 β — интерлейкин 1 β), IL-6 (interleukin 6 — интерлейкин 6), IL-8 (interleukin 8 — интерлейкин 8), IL-17 (interleukin 17 — интерлейкин 17), FGF (fibroblast growth factor — фактор роста фибробластов) и VEGF (vascular endothelial growth factor — сосудисто-эндотелиальный фактор роста), создающие локально специфическое микроокружение, обеспечивающее реципрокное взаимодействие с перитонеальной жидкостью (ПЖ) [8–10]. Проблеме диагностики эндометриоза посвящено большое количество публикаций, но она всё ещё остаётся недостаточно изученной. Отсутствие простых, организационно и финансово доступных скрининговых методик ограничивает возможности выделения групп риска женщин по этой патологии, нуждающихся в углубленной диагностике. Между тем раннее выявление и диагностика эндометриоза являются ключом к обеспечению своевременного лечения, предотвращения неблагоприятных последствий его запущенных форм [11, 12].

Из биологических жидкостей ПЖ в наибольшей степени подвержена разнонаправленным изменениям при наружном генитальном эндометриозе, поскольку находится

в непосредственном контакте с его очагами, не только оказывая влияние на эндометриоидные гетеротопии, но и сама изменяясь под их воздействием. Ранее проведенные исследования показали клинико-диагностическое значение уровней различных интерлейкинов и VEGF в ПЖ [13]. Однако получение ПЖ является инвазивной и финансово затратной процедурой, сопряжённой с определёнными рисками, что делает невозможным её использование в скрининговом режиме и существенно снижает её диагностический потенциал. Безусловно, предпочтительной была бы разработка надёжного, в идеале недорогого и неинвазивного метода диагностики эндометриоза с высокой чувствительностью и специфичностью [11].

С этой точки зрения особый интерес представляет исследование легко доступных биологических жидкостей, в частности слюны, на содержание воспалительных маркеров [14, 15]. В слюне содержится большое количество белков, пептидов, ферментов, электролитов, гормонов, антител, цитокинов, поступающих из системных и локальных источников. Это позволяет использовать её для диагностики и оценки динамики различных патологических процессов. Получение слюны является неинвазивной процедурой, относится к простым и безопасным методам. Мы полагаем, что исследование воспалительного профиля слюны является одним из перспективных направлений в диагностике эндометриоза, при скрининге на это заболевание.

Цель исследования. Оценить наличие корреляционных зависимостей между концентрацией воспалительных маркеров в ПЖ и слюне при эндометриоидном поражении яичников.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное когортное сравнительное наблюдательное дицентровое исследование 46 женщин репродуктивного возраста с верифицированными эндометриоидными кистами яичников. Схема исследования приведена на рис. 1.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование: 1) диагноз «эндометриоз яичников»; 2) репродуктивный возраст (18–40 лет); 3) согласие пациентки на оперативное вмешательство и на участие в исследовании; 4) отсутствие гормонального лечения до операции.

Критерии не включения: 1) отказ пациентки от участия в исследовании; 2) возраст младше 18 или старше 40 лет; 3) противопоказания к оперативному лечению; 4) воспалительные заболевания ротовой полости.

Критерии исключения: отсутствие визуального подтверждения диагноза при оперативном вмешательстве и/или по результатам гистологического исследования.

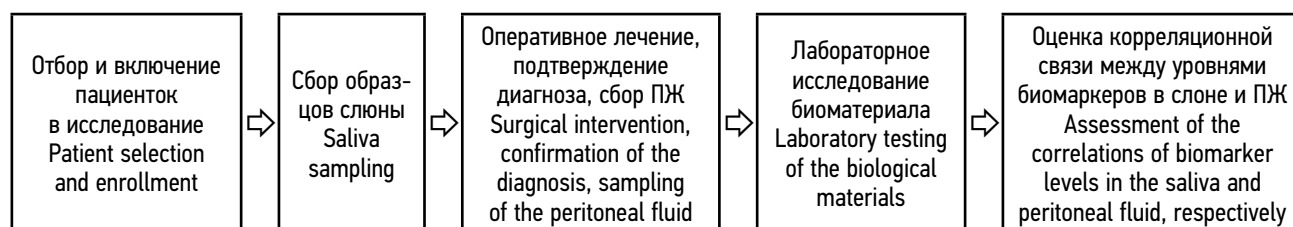


Рис. 1. Схема исследования: ПЖ — перитонеальная жидкость.

Fig. 1. Study design: PF — peritoneal fluid.

Условия проведения

Пациентки, включённые в исследование, были жительницами Екатеринбурга и прооперированы в отделениях гинекологии ГАУЗ СО ГКБ № 40 и ГАУЗ СО ГКБ № 14 в 2022–2023 гг.

Продолжительность исследования

Запланированная продолжительность периода включения в исследование составила 12 мес.; наблюдение пациентов после оперативного лечения не являлось целью данного исследования.

Описание медицинского вмешательства

Для достижения поставленной цели использовали следующие методы исследования: клинические (анамнез, гинекологический осмотр), лабораторные, ультразвуковые, эндоскопические и гистологические. Образцы слюны получали накануне операции. Образцы ПЖ были собраны во время оперативного вмешательства.

После введения в брюшную полость эндовидеоскопа осматривали органы малого таза (брюшину, маточные трубы, матку, яичники, связочный аппарат матки, область дугласова пространства). При визуализации эндометриoidных гетеротопий оценивали их локализацию и цвет, а также степень тяжести наружного генитального эндометриоза по классификации r-AFS (revised classification American Society of Reproductive Medicine — пересмотренная классификация Американского общества репродуктивной медицины, 1985 г.). Затем в брюшную полость вводили малые троакары. Через один из них, до начала каких-либо манипуляций, вводили хирургическую аспирационную трубку и устанавливали в области дугласова кармана. На конце трубки был закреплён стерильный одноразовый шприц, в который забирались ПЖ из дугласова пространства и других карманов брюшины. Далее ПЖ из шприца помещали в пробирку типа эппендорф (5 мл).

Смешанную нестимулированную слюну собирали накануне операции утром, натощак, в состоянии покоя после промывания полости рта водой. Пациенток в положении сидя просили опустить голову вниз, не глотать слюну, не двигать языком и губами во время всего периода сбора слюны. Слюна аккумулировалась в полости рта в течение двух минут, затем её переносили в пробирку SalivaCapsSet путём сплевывания всего содержимого. Все полученные образцы не позднее 4 ч

от момента сбора маркировали, помещали в холодильную камеру и хранили при температуре -40°C на базе биобанка центральной научно-исследовательской лаборатории УГМУ. Перед исследованием биологический материал размораживали и центрифугировали 10 мин при 1500 об/мин с использованием лабораторной центрифуги ЦЛМН-Р10-01-«Электрон». Иммунохимический анализ слюны и ПЖ включал определение IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF, VEGF методом твёрдофазного гетерогенного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Вектор БЕСТ» (Россия). Для анализа применяли комплекс, включающий планшетный иммуноферментный анализатор Thermo Scientific Multiskan GO (Япония), вошер Thermo Scientific Wellwash (Япония), шейкер-термостат Elmi (ST-3L, Латвия).

Основной исход исследования

Основным исходом исследования была оценка тесноты корреляционной связи между уровнями цитокинов в ПЖ и слюне.

Анализ в группах

Группой, принявшей участие в исследовании, являются 46 пациенток репродуктивного возраста с верифицированными гистологически эндометриoidными кистами яичников.

Методы регистрации исходов

Для регистрации основного исхода исследования провели корреляционный анализ для непараметрических количественных данных с использованием коэффициента Спирмена с оценкой степени тесноты связи по шкале Чеддока.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 11 от 24.12.2021 г.).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионного пакета Jamovi (The Jamovi project, version 2.3 <https://www.jamovi.org>). Для количественных показателей рассчитывали параметры описательной статистики: медиану (Me) и интерквартильный размах

Таблица 1. Содержание IL и VEGF (пг/мл) в перитонеальной жидкости и слюне
Table 1. IL and VEGF levels (pg/ml) in peritoneal fluid and saliva

Показатель Parameter	Перитонеальная жидкость Peritoneal fluid		Слюна Saliva	
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3
VEGF	239,5	184,2–313,6	963,6	242,6–1890,0
IL-1β	0,164	0,164–0,164	88,5	28,8–235,8
IL-6	29,4	6,3–128,4	0,726	0,726–0,726
IL-8	21,9	8,8–153,6	127,9	79,1–208,7
IL-10	16,9	8,4–27,6	0,42	0,20–0,63
TNF-α	3,7	3,7–3,7	0,01	0,01–0,01

(Q1–Q3), поскольку распределение не соответствовало нормальному. Взаимосвязь между признаками для непараметрических количественных данных проводили с использованием коэффициента Спирмена и оценкой степени тесноты связи по шкале Чеддока. При значении менее 0,1 связь оценивали как несущественную; 0,1–0,3 — слабую; 0,3–0,5 — среднюю, 0,5–0,7 — относительно сильную, 0,7–0,9 — сильную, 0,9–0,99 — очень сильную. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты исследования

Было проведено обследование 46 пациенток с эндометриодными кистами яичников. Средний возраст пациенток, участвовавших в исследовании, — $32,4 \pm 6,1$ года. Все участницы исследования были жительницами Свердловской области, европеоидной расы.

Основные результаты исследования

Содержание уровней IL и VEGF в ПЖ и слюне представлены в табл. 1.

Концентрация TNF-α в слюне в большинстве случаев оказалась ниже порога чувствительности тест-системы ($< 0,1$ пг/мл), поэтому оценить наличие корреляционной связи по данному показателю между его уровнем в ПЖ и слюне не удалось. Анализ корреляционной связи между остальными показателями представлен в табл. 2.

Проведённый корреляционный анализ показал прямую статистически значимую связь (средней силы) между концентрациями в ПЖ и в слюне IL-6 ($r = 0,548$; $p = 0,001$) и IL-8 ($r = 0,360$; $p = 0,026$). Графически наличие статистически значимой корреляции представлено на рис. 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

При эндометриозе яичников изменён цитокиновый профиль различных биологических жидкостей, в первую очередь — ПЖ. Нами продемонстрировано, что имеется

значимая корреляция между уровнями IL-6 и IL-8 в ПЖ и слюне. В перспективе оценка уровня цитокинов в слюне может использоваться в качестве неинвазивного метода диагностики эндометриоза.

Хроническое воспаление играет одну из ключевых ролей в возникновении и прогрессировании эндометриоза, в патогенезе этого заболевания принимают участие как про-, так и противовоспалительные цитокины [9]. При анализе цитокинового спектра у пациенток с эндометриодными кистами выявлена слабая положительная прямая взаимосвязь уровня IL-1β в ПЖ и слюне (хотя уровень коэффициента корреляции в нашем исследовании не достиг статистически значимых величин). IL-1β является мощным провоспалительным цитокином, который в основном вырабатывается моноцитами и макрофагами. Существует несколько физиологических и патологических эффектов, приписываемых IL-1β, которые могут быть связаны с эндометриозом. IL-1β индуцирует синтез простагландинов и стимулирует пролиферацию фибробластов, отложение коллагена и образование фибриногена, что может способствовать фиброзу и адгезии, связанных с эндометриозом [16]. Кроме того, IL-1β стимулирует образование В-клеток и выработку антител, что может быть связано с аутоантителами, ассоциированными с этим заболеванием. IL-1β также стимулирует секрецию IL-2

Таблица 2. Корреляционная связь между концентрациями исследуемых показателей в перитонеальной жидкости и слюне
Table 2. Correlation between the levels of study parameters in peritoneal fluid and saliva

Показатель Parameter	<i>r</i>	<i>p</i>
VEGF	-0,130	0,436
IL-1β	0,100	0,546
IL-6	0,548	0,002*
IL-8	0,360	0,026*
IL-10	0,234	0,158

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$).
* The differences are statistically significant ($p < 0,05$).

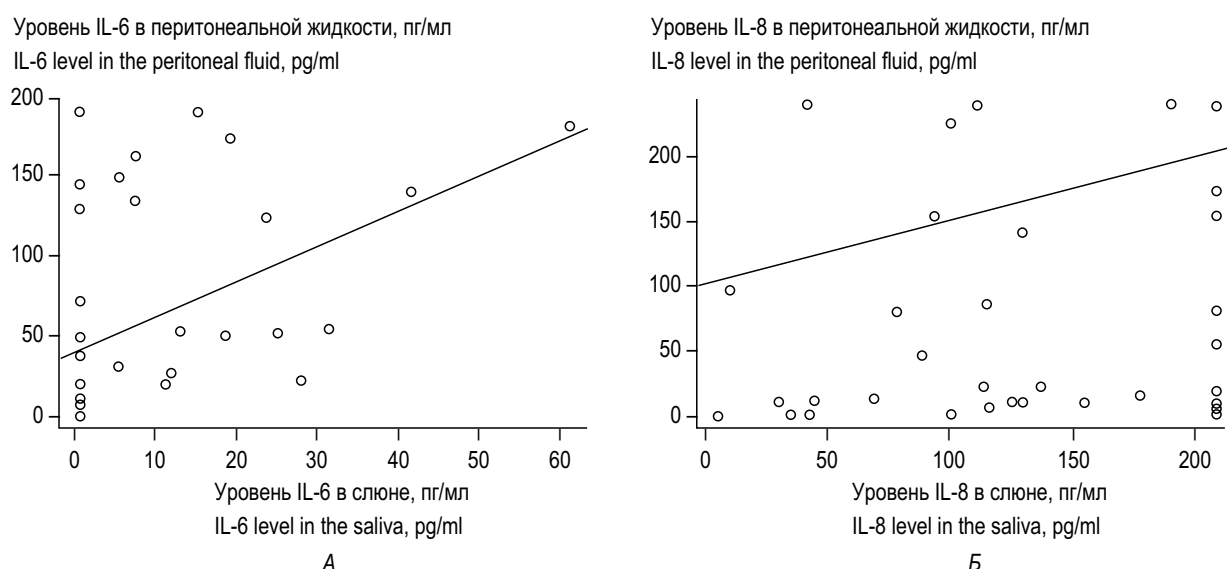


Рис. 2. Корреляция между уровнями IL-6 (А) и IL-8 (Б) в перитонеальной жидкости и в слюне.

Fig. 2. Correlations of IL-6 (A) and IL-8 (B) levels in the peritoneal fluid and saliva

Т-клетками и НК-клетками, которые, в свою очередь, могут индуцировать пролиферацию НК-клеток и рост Т-клеток [17].

IL-6 является наиболее изученным интерлейкином, связанным с эндометриозом [18]. Он секретируется в ответ на повреждение различными иммунными клетками и участвует в нескольких иммунологических механизмах. Многие исследования продемонстрировали более высокие концентрации IL-6 в сыворотке крови, ПЖ и фолликулярной жидкости у пациенток с эндометриозом в сравнении со здоровыми женщинами. IL-6 является активатором макрофагов, который усиливает ангиогенез, способствует пролиферации клеток эндометрия и может регулировать его иммунную среду. В связи с этим считается, что повышенный уровень IL-6 способствует бесплодию, связанному с эндометриозом. Белки семейства IL-6, особенно фактор ингибирования лейкемии, также играют важную роль на ранних стадиях имплантации, поэтому одна из гипотез заключается в том, что их сниженная экспрессия может вызывать бесплодие, связанное с эндометриозом [18–20]. Показано, что имеется прямая зависимость между уровнем IL-6 в слюне и в ПЖ.

Другим цитокином, который, как и предыдущий, имеет существенное значение в развитии и прогрессировании эндометриоза, является IL-8 [11]. Наше исследование показало статистически значимую положительную связь между уровнем этого интерлейкина в ПЖ и слюне. IL-8 является мощным ангиогенным провоспалительным цитокином и цитокином клеточной пролиферации, который также был обнаружен в ПЖ больных эндометриозом. IL-8 способствует адгезии клеток эндометрия, секретируется лейкоцитами, макрофагами и эндотелиальными клетками, стимулируемыми, например, IL-1 β или TNF- α . Исследования, в которых оценивали IL-8 в ПЖ, обнаружили более высокие концентрации этого цитокина у пациенток с эндометриозом, связанным с бесплодием [21].

Уровень TNF- α также активно изучается в связи с эндометриозом [13]. Однако в нашем исследовании была определена низкая концентрация TNF- α в слюне. В большинстве случаев она была ниже порога чувствительности тест-системы. Именно поэтому определение данного параметра в слюне на данный момент не представляется перспективным.

IL-10 — противовоспалительный интерлейкин, продуцируемый Т-хелперами 2-го типа [13]. Нами выявлена положительная прямая связь между концентрацией IL-10 в ПЖ и слюне, однако она также оказалась статистически не значима. Кроме того, во многих случаях уровень этого маркера в слюне оказался ниже порога чувствительности тест-системы.

VEGF играет важную роль в неоваскуляризации образующихся эндометриоидных имплантов [22]. Выявлена отрицательная обратная связь между концентрацией VEGF в ПЖ и слюне, но она была статистически не значима.

В отношении воспалительных маркеров результаты нашего исследования во многом согласуются с результатами других исследователей [8, 13]. Концентрация обнаруживаемых уровней маркеров воспаления в слюне относительно высока, иногда выше, чем концентрация, обнаруженная в крови, что свидетельствует об уникальной полезности слюны для оценки маркеров воспаления [23, 24]. Однако мы не нашли в научных медицинских исследованиях данных о связи между воспалительными маркерами в слюне и эндометриозом. Тот факт, что мы установили значимую корреляционную зависимость между воспалительными цитокинами в ПЖ и слюне у женщин с эндометриоидными кистами яичников, позволяет предположить возможность использования данных маркеров в качестве неинвазивного диагностического теста наружного генитального эндометриоза. Наиболее перспективно в этом отношении определение слюнных уровней IL-6 и IL-8.

Ограничения исследования

С учётом полученных данных при увеличении объёма выборки могут быть получены статистически значимые результаты и с другими показателями. Ограничением нашего исследования является отсутствие контрольной группы, поскольку направление здоровых женщин на проведение лапароскопии для получения ПЖ не соответствует этическим принципам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют предположить, что при возникновении и прогрессировании эндометриоза не только в ПЖ, но и в слюне увеличивается концентрация воспалительных цитокинов, которые могут быть потенциальным инструментом для диагностики и оценки степени тяжести эндометриоза. Оценка IL-6 и IL-8 в слюне может быть полезной в клинической практике при наличии у пациенток наружного генитального эндометриоза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Я.А. Мангилева — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Е.В. Кудрявцева — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Л.Г. Полушина — сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; Э.И. Шакиряннова — хирургическое лечение пациента, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; Н.Н. Потапов — хирургическое лечение пациента, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; В.В. Ковалёв — сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку

концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информированное согласие на участие в исследовании. Все участники до включения в исследование добровольно подписали форму информированного согласия, утверждённую в составе протокола исследования этическим комитетом.

ADDITIONAL INFO

Authors' contributions. Ya.A. Mangileva reviewed literature data, collected and analyzed literature sources, wrote and edited the manuscript; E.V. Kudryavtseva reviewed literature data, collected and analyzed literature sources, wrote and edited the manuscript; L.G. Polushina collected and analyzed literature sources, prepared and wrote the manuscript; E.I. Shakiryanova performed surgical treatment of patients, reviewed the literature, collected and analyzed literature sources, prepared and wrote the manuscript; N.N. Potapov performed surgical treatment of patients, reviewed the literature, collected and analyzed literature sources, prepared and wrote the manuscript; V.V. Kovalev performed surgical treatment of patients, reviewed the literature, collected and analyzed literature sources, prepared and edited the manuscript. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

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

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Patients' consent. Written consent was obtained from all the study participants before the study screening in according to the study protocol approved by the local ethic committee.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Becker C.M., Bokor A., Heikinheimo O., et al. ESHRE guideline: endometriosis // Hum Reprod Open. 2022. Vol. 2022, N 2. P. hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009
2. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Эндометриоз и его глобальное влияние на организм женщины // Проблемы репродукции. 2022. Т. 28, № 1. С. 54–64. EDN: EL0TDZ doi: 10.17116/repro20222801154
3. Zondervan K.T., Becker C.M., Missmer S.A. Endometriosis // N Engl J Med. 2020. Vol. 382, N 13. P. 1244–1256. doi: 10.1056/NEJMra1810764
4. Сухих Г.Т., Серов В.Н., Адамян Л.В., и др. Алгоритмы ведения пациенток с эндометриозом: согласованная позиция экспертов Российского общества акушеров-гинекологов // Акушерство и гинекология. 2023. № 5. С. 159–76. EDN: DTJ0ZV doi: 10.18565/aig.2023.132
5. Глушич С.Ю., Ласачко С.А., Рыков А.А., Железная А.А. Обзор последних данных этиопатогенеза и методов диагностики эндометриоза (обзор литературы) // Медико-социальные проблемы семьи. 2020. Т. 25, № 4. С. 54–68. EDN: IXQCRC
6. Taylor H.S., Kotlyar A.M., Flores V.A. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations // Lancet. 2021. Vol. 397, N 10276. P. 839–852. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00389-5
7. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом: от легенды к суrowой реальности // Трудный пациент. 2019. Т. 17, № 1-2. С. 6–12. EDN: WAJZQN doi: 10.24411/2074-1995-2019-10001
8. Symons L.K., Miller J.E., Kay V.R., et al. The immunopathophysiology of endometriosis // Trends Mol Med. 2018. Vol. 24, N 9. P. 748–762. doi: 10.1016/j.molmed.2018.07.004
9. de Faveri C., Fermine P.M.P., Piovezan A.P., Volpato L.K. The inflammatory role of pro-resolving mediators in endometriosis: an integrative review // Int J Mol Sci. 2021. Vol. 22, N 9. P. 4370. doi: 10.3390/ijms22094370

10. Ramírez-Pavez T.N., Machado-Linde F., García-Peñarrubia P., et al. Optimization of peritoneal fluid and leukocyte collection in patients with endometriosis // *Fertil Steril*. 2023. Vol. 120, N 4. P. 917–919. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.06.030
11. Кудрявцева Е.В., Геец А.В., Мангилева Я.А., и др. Современные неинвазивные методы диагностики эндометриоза // *Уральский медицинский журнал*. 2023. Т. 22, № 4. С. 140–147. EDN: CONKMJ doi: 10.52420/2071-5943-2023-22-4-140-147
12. Agarwal S.K., Chapron C., Giudice L.C., et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action // *Am J Obstet Gynecol*. 2019. Vol. 220, N 4. P. 354.e1–354.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2018.12.039
13. Wang X.-M., Ma Z.-Y., Song N. Inflammatory cytokines IL-6, IL-10, IL-13, TNF- α and peritoneal fluid flora were associated with infertility in patients with endometriosis // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018. Vol. 22, N 9. P. 2513–2518. doi: 10.26355/eurrev_201805_14899
14. Shields G.S., Slavich G.M., Perlman G., et al. The short-term reliability and long-term stability of salivary immune markers // *Brain Behav Immun*. 2019. Vol. 81. P. 650–654. doi: 10.1016/j.bbi.2019.06.007
15. Monnaka V.U., Hernandez C., Heller D., Podgaec S. Overview of miRNAs for the non-invasive diagnosis of endometriosis: evidence, challenges and strategies. A systematic review // *Einstein (Sao Paulo)*. 2021. Vol. 19. P. eRW5704. doi: 10.31744/einstein_journal/2021RW5704
16. Smolarz B., Szyłto K., Romanowicz H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature) // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 19. P. 10554. doi: 10.3390/ijms221910554
17. Kondera-Anasz Z., Sikora J., Mielczarek-Palacz A., Jońca M. Concentrations of interleukin (IL)-1 α , IL-1 soluble receptor type II (IL-1 sRII) and IL-1 receptor antagonist (IL-1 Ra) in the peritoneal fluid and serum of infertile women with endometriosis // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005. Vol. 123, N 2. P. 198–203. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.04.019
18. Incognito G.G., Di Guardo F., Gulino F.A., et al. Interleukin-6 as a useful predictor of endometriosis-associated infertility: a systematic review // *Int J Fertil Steril*. 2023. Vol. 17, N 4. P. 226–230. doi: 10.22074/ijfs.2023.557683.1329
19. Bulun S.E., Yilmaz B.D., Sison C., et al. Endometriosis // *Endocr Rev*. 2019. Vol. 40, N 4. P. 1048–79. doi: 10.1210/er.2018-00242
20. Allaire C., Bedaiwy M.A., Yong P.J. Diagnosis and management of endometriosis // *CMAJ*. 2023. Vol. 195, N 10. P. E363–E371. doi: 10.1503/cmaj.220637
21. Horne A.W., Missmer S.A. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis // *BMJ*. 2022. Vol. 379. doi: 10.1136/bmj-2022-070750
22. Nisenblat V., Bossuyt P.M.M., Shaikh R., et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. Vol. 2016, N 5. P. CD012179. doi: 10.1002/14651858.CD012179
23. Nam Y., Kim Y.-Y., Chang J.-Y., Kho H.-S. Salivary biomarkers of inflammation and oxidative stress in healthy adults // *Arch Oral Biol*. 2019. Vol. 97. P. 215–22. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.10.026
24. Szabo Y.Z., Slavish D.C. Measuring salivary markers of inflammation in health research: A review of methodological considerations and best practices // *Psychoneuroendocrinology*. 2021. Vol. 124. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.105069

REFERENCES

1. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022;2022(2):hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009
2. Adamyan LV, Andreeva EN. Endometriosis and its global impact on a woman's body. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(1):54–64. EDN: EL0TDZ doi: 10.17116/repro20222801154
3. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1244–1256. doi: 10.1056/NEJMra1810764
4. Sukhikh GT, Serov VN, Adamyan LV, et al. Algorithms for the management of patients with endometriosis: an agreed position of experts from the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2023;(5):159–176. EDN: DTJOZV doi: 10.18565/aig.2023.132
5. Glushich SYU, Lasachko SA, Rykov AA, et al. Review of recent data of etiopathogenesis and methods for diagnosing endometriosis (literature review). *Medical and social problems of the family*. 2020;25(4):54–68. EDN: IXQCRC
6. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet*. 2021;397(10276):839–852. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00389-5
7. Orazov MR, Radzinsky VE, Khamoshina MB, et al. Endometriosis-associated infertility: from myths to harsh reality. *Difficult Patient*. 2019;17(1-2):6–12. EDN: WAJZQN doi: 10.24411/2074-1995-2019-10001
8. Symons LK, Miller JE, Kay VR, et al. The immunopathophysiology of endometriosis. *Trends Mol Med*. 2018;24(9):748–762. doi: 10.1016/j.molmed.2018.07.004
9. de Fávéri C, Fermine PMP, Piovezan AP, Volpato LK. The inflammatory role of pro-resolving mediators in endometriosis: an integrative review // *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4370. doi: 10.3390/ijms22094370
10. Ramírez-Pavez TN, Machado-Linde F, García-Peñarrubia P, et al. Optimization of peritoneal fluid and leukocyte collection in patients with endometriosis. *Fertil Steril*. 2023;120(4):917–919. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.06.030
11. Kudryavtseva EV, Geets AV, Mangileva YaA, et al. Modern non-invasive diagnosis of endometriosis. *Ural Medical Journal*. 2023;22(4):140–147. EDN: CONKMJ doi: 10.52420/2071-5943-2023-22-4-140-147
12. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(4):354.e1–354.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2018.12.039
13. Wang XM, Ma ZY, Song N. Inflammatory cytokines IL-6, IL-10, IL-13, TNF- α and peritoneal fluid flora were associated with infertility in patients with endometriosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(9):2513–2518. doi: 10.26355/eurrev_201805_14899

14. Shields GS, Slavich GM, Perlman G, et al. The short-term reliability and long-term stability of salivary immune markers. *Brain Behav Immun.* 2019;81:650–654. doi: 10.1016/j.bbi.2019.06.007
15. Monnaka VU, Hernandez C, Heller D, Podgaec S. Overview of miRNAs for the non-invasive diagnosis of endometriosis: evidence, challenges and strategies. A systematic review. *Einstein (Sao Paulo).* 2021;19:eRW5704. doi: 10.31744/einstein_journal/2021RW5704
16. Smolarz B, Szyłto K, Romanowicz H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10554. doi: 10.3390/ijms221910554
17. Kondera-Anasz Z, Sikora J, Mielczarek-Palacz A, Jońca M. Concentrations of interleukin (IL)-1α, IL-1 soluble receptor type II (IL-1 sRII) and IL-1 receptor antagonist (IL-1 Ra) in the peritoneal fluid and serum of infertile women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;123(2):198–203. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.04.019
18. Incognito GG, Di Guardo F, Gulino FA, et al. Interleukin-6 as a useful predictor of endometriosis-associated infertility: a systematic review. *Int J Fertil Steril.* 2023;17(4):226–230. doi: 10.22074/ijfs.2023.557683.1329
19. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, et al. Endometriosis. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1048–1079. doi: 10.1210/er.2018-00242
20. Allaire C, Bedaiwy MA, Yong PJ. Diagnosis and management of endometriosis. *CMAJ.* 2023;195(10):E363–E371. doi: 10.1503/cmaj.220637
21. Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ.* 2022;379:e070750. doi: 10.1136/bmj-2022-070750
22. Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(5):CD012179. doi: 10.1002/14651858.CD012179
23. Nam Y, Kim YY, Chang JY, Kho HS. Salivary biomarkers of inflammation and oxidative stress in healthy adults. *Arch Oral Biol.* 2019;97:215–222. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.10.026
24. Szabo YZ, Slavish DC. Measuring salivary markers of inflammation in health research: A review of methodological considerations and best practices. *Psychoneuroendocrinology.* 2021;124:105069. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.105069

ОБ АВТОРАХ

***Мангилева Яна Андреевна**, аспирант;
адрес: Россия, 620144, Екатеринбург, ул. Шейнкмана,
д. 113, корп. 2;
ORCID: 0000-0003-3413-1685;
eLibrary SPIN: 2388-0552;
e-mail: yanaamangileva@mail.ru

Кудрявцева Елена Владимировна, д-р мед. наук,
доцент;
ORCID: 0000-0003-2797-1926;
eLibrary SPIN: 7232-3743;
e-mail: elenavladpopova@yandex.ru

Полушина Лариса Георгиевна, канд. мед. наук,
старший научный сотрудник;
ORCID: 0000-0002-4921-7222;
eLibrary SPIN: 4391-5873;
e-mail: polushina-larisa@bk.ru

Шакирьянова Эльвира Ильсеновна, зав. отделением
плановой гинекологии;
ORCID: 0009-0005-7306-4632;
e-mail: elechka175@mail.ru

Потапов Николай Николаевич, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-0761-2785;
eLibrary SPIN: 5065-9485;
e-mail: poniknik@gmail.com

Ковалёв Владислав Викторович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-8640-8418;
eLibrary SPIN: 2061-0704;
e-mail: vvkovalev55@gmail.com

AUTHORS' INFO

***Yana A. Mangileva**, Graduate Student;
address: 113 build. 2, Sheinkman Str., 620144 Yekaterinburg,
Russia;
ORCID: 0000-0003-3413-1685;
eLibrary SPIN: 2388-0552;
e-mail: yanaamangileva@mail.ru

Elena V. Kudryavtseva, MD, Dr. Sci. (Medicine),
Assistant Professor;
ORCID: 0000-0003-2797-1926;
eLibrary SPIN: 7232-3743;
e-mail: elenavladpopova@yandex.ru

Larisa G. Polushina, MD, Cand. Sci. (Medicine),
Senior Research Associate;
ORCID: 0000-0002-4921-7222;
eLibrary SPIN: 4391-5873;
e-mail: polushina-larisa@bk.ru

Elvira I. Shakiryanova, Head of the Department
of Planned Gynecology;
ORCID: 0009-0005-7306-4632;
e-mail: elechka175@mail.ru

Nikolay N. Potapov, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-0761-2785;
eLibrary SPIN: 5065-9485;
e-mail: poniknik@gmail.com

Vladislav V. Kovalev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-8640-8418;
eLibrary SPIN: 2061-0704;
e-mail: vvkovalev55@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author