

О.И. Пацап<sup>1</sup>, М.Б. Хабарова<sup>2</sup>,  
А.А. Буянова<sup>3</sup>, С.А. Михалев<sup>3</sup>, Д.А. Атыкшин<sup>1</sup>,  
А.В. Бабкина<sup>4</sup>, Л.М. Михалева<sup>5</sup>



<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,  
Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup>Городская клиническая онкологическая больница № 1, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup>Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация

## Характеристика иммунного ландшафта при эндометриозе

*Обзор посвящен эндометриоз-ассоциированным иммунным клеткам и иммунным молекулам, анализу различных баз данных, а также полученным новым представлениям, теориям, биомаркерам, исследованиям в этой области. До настоящего времени было предпринято много попыток определения роли иммунных клеток и микроокружения в развитии эндометриоза. Тем не менее, несмотря на интенсивные исследования эндометриоза, роль клеток и молекул воспаления освещена не в полном объеме. Сегодня достаточно поверхностно изучены патобиология эндометриоза и роль в прогрессировании заболевания местной и системной воспалительной реакции. Не уточнены роль иммунной системы и ее значение в патогенезе эндометриоза, в том числе в случаях атипичного эндометриоза и эндометриоз-ассоциированных опухолей яичников. Вышеизложенное требует дальнейшего изучения данной проблемы с целью оптимизации патогенетически обоснованной современной терапии эндометриоза.*

**Ключевые слова:** иммунные клетки, эндометриоз, патогенез

**Для цитирования:** Пацап О.И., Хабарова М.Б., Буянова А.А., Михалев С.А., Атыкшин Д.А., Бабкина А.В., Михалева Л.М. Характеристика иммунного ландшафта при эндометриозе. *Вестник РАМН.* 2023;78(1):5–10. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2259>

5

### Введение

Эндометриоз — это эстроген-зависимое хроническое, часто рецидивирующее гинекологическое заболевание, связанное с дисбалансом иммунной регуляции, которое проявляется такими клиническими симптомами, как хронические тазовые боли, дисменорея или диспареуния. Примерно 176 млн женщин во всем мире страдают эндометриозом, что составляет 10% фертильных женщин [1]. У 20–25% пациенток отмечена запоздавшая диагностика

примерно на 6–11 лет из-за бессимптомного течения заболевания. Известно, что существующее современное лечение не всегда оказывается эффективным для устранения имеющихся клинических симптомов эндометриоза: хроническая тазовая боль, тяжелая дисменорея и бесплодие [2]. Эндометриоз является все возрастающей социальной и медицинской проблемой, требующей глубокого мультидисциплинарного исследования, что связано с развитием, с одной стороны, бесплодия, а с другой — эндометриоз-ассоциированных карцином яичников [2].

О.И. Patsap<sup>1</sup>, М.В. Khabarova<sup>2</sup>, А.А. Buyanova<sup>3</sup>, С.А. Mikhalev<sup>3</sup>, Д.А. Atyakshin<sup>1</sup>,  
А.В. Babkina<sup>4</sup>, Л.М. Mikhaleva<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),  
Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup>B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

## Immune Landscape Characteristics in Endometriosis

*This review is devoted to endometriosis-associated immune cells and immune molecules, analysis of various databases, new insights, theories, biomarkers, reviews of research in this area. To date, many attempts have been made to establish a certain role of immune cells and the microenvironment in the development of endometriosis. Nevertheless, despite intensive studies of endometriosis, the role of inflammatory cells and molecules has not yet been fully studied. As we know, the pathobiology of endometriosis is not fully understood, and its progression is associated with a local and systemic inflammatory reaction. It is important to clarify the role of the immune system to better understand its significance in the pathogenesis of endometriosis, especially in the case of atypical and endometriosis-associated ovarian tumors. The above requires further study of this problem in order to optimize the pathogenetically justified modern therapy of endometriosis.*

**Keywords:** immune cells, endometriosis, pathogenesis

**For citation:** Patsap OI, Khabarova MB, Buyanova AA, Mikhalev SA, Atyakshin DA, Babkina AV, Mikhaleva LM. Immune Landscape Characteristics in Endometriosis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(1):5–10. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2259>

Существует более 10 теорий, предложенных для объяснения этиологии и патогенеза эндометриоза. Общепринята гипотеза J.A. Sampson, в которой решающую роль играет ретроградная менструация с последующим развитием внематочных эндометриодных имплантатов на брюшине [3]. Но теория имплантации не объясняет, во-первых, развитие эндометриоза только примерно у 10–15% женщин, в то время как рефлюкс ткани эндометрия через фаллопиевы трубы во время менструаций является почти универсальным явлением, а во-вторых, редкие случаи эндометриоза в отсутствие менструирующей матки. Более того, как было показано в одном исследовании, распространенность наличия в перитонеальной жидкости эпителиальных и стромальных клеток эндометрия не была выше у пациенток с эндометриозом, чем в группе сравнения без эндометриоза, во время менструации. Эти результаты подтверждают важность других механизмов, таких как иммунная дисфункция и/или пролиферация стволовых клеток эндометрия [4].

Более того, помимо общего патогенеза, некоторые авторы исследовали специфическую молекулярную сигнатуру в каждом подтипе эндометриоза с помощью анализа KEGG (kyoto encyclopedia of genes and genomes) для обнаружения дифференциально экспрессируемых генов (ДЭГ) в разных подтипах. Было доказано, что наиболее высокорегулируемый ген *STAR* в этом пути коррелирует с тяжестью эндометриоза яичников и перитонеального эндометриоза [5]. Авторы также заметили, что специфические ДЭГ как при эндометриозе яичников, так и при глубоком инфильтративном эндометриозе чаще представлены в раковых сигнальных путях, хотя исследуемые гены были разными: глубокий инфильтративный эндометриоз был связан с риском злокачественной трансформации за счет генов *COL4A3*, *COL4A6*, *RAD51*, *F2R*, *PTGER3*, в то время как эндометриоз яичников — в основном за счет PI3K-родственных генов, таких как *FN1*, *GNG2*, *KIT*, *PTGS2*, *PDGFRA*, *LPAR1*, *CCND1*, *ITGA6*, *FGFR3*, *VEGFA*, *PIK3R1*, *FGFR2*, *MET*. Однако перитонеальный эндометриоз скорее всего был связан с нарушением регуляции перитонеального иммунного и воспалительного микроокружения, на что указывают его специфические пути, такие как дезадаптированное взаимодействие цитокинов с рецепторами цитокинов, трансэндотелиальная миграция лейкоцитов и цитотоксичность, опосредованная естественными киллерами [5].

Таким образом, существует множество альтернативных гипотез развития и распространения эндометриальных имплантатов, не всегда связанных с брюшной полостью. Некоторые авторы предполагают, что основной особенностью эндометриоза является транслокация стволовых клеток из костного мозга [6]. Благодаря их вкладу в неограниченную клеточную пролиферацию и высокой пластичности развития они могут дифференцироваться непосредственно в эндометриодные клетки в экстрапеченочных локализациях и инфильтрировать аутопатологический эндометрий [7–9]. Новые данные свидетельствуют о том, что эндометриодный фенотип стволовых клеток может модулироваться микро-РНК. Значительные эпигенетические изменения в уровне экспрессии микро-РНК, в свою очередь, приводят к нарушению регуляции экспрессии их генов-мишеней, участвующих в эпителиально-мезенхимальном переходе, что может быть связано с пролиферацией, миграцией и локальной инвазией клеток эндометрия в экстрапеченочных участках [7, 10].

Поскольку эндометриоз считается ассоциированным с хроническим воспалительным процессом, необходимо учитывать нейромодулирующие механизмы эндоме-

триоз-ассоциированного инфильтрата иммунных клеток (ЭАИМК). Во всех исследованных типах эндометриоза наблюдались инфильтраты иммунных клеток, которые характеризовались как смесь нескольких иммунокомпетентных клеток (Т-, В-клеток и макрофагов) [11, 12]. В эндометриодных поражениях, а также в аутопатологической ткани эндометрия пациенток с эндометриозом количество ЭАИМК было значительно выше, чем в группе сравнения, и, по-видимому, связано с хроническим воспалительным процессом [13]. ЭАИМК включают в себя Т-лимфоциты (CD3+), хелперные Т-лимфоциты (CD4+), цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+), Т-лимфоциты — «клетки памяти» (CD45RO+), макрофаги (CD68+) и В-лимфоциты (CD20+). Характеристика данных иммунокомпетентных клеток продемонстрировала несколько различных иммунологических реакций в микроокружении эндометриотических поражений.

В-лимфоциты являются важным компонентом гуморального ответа, ответственным за распознавание и презентацию антигенов, регуляцию активности Т-лимфоцитов и врожденный иммунологический ответ. Их можно разделить на четыре субпопуляции: CD19+CD20+CD27–CD95–CD138– наивные В-клетки, CD19+CD20+CD27+CD95+CD138– долгоживущие В-клетки памяти, CD19+CD20–CD27+CD95+CD138+ долгоживущие плазматические клетки и регуляторные Breg клетки [13].

Показано, что аномально активированные В-лимфоциты могут быть вовлечены в индукцию аутоиммунного ответа у пациенток с эндометриозом [14]. В частности, важную роль в этом ответе играют антигенпрезентирующие клетки, которые представляют аутоантигены эндометрия аутореактивным Т- и В-клеткам. Интересно, что в сыворотке крови пациенток с эндометриозом был обнаружен повышенный уровень антиэндометриальных антител [15]. Более того, исследования показали, что женщины с эндометриозом имеют больший риск развития аутоиммунных заболеваний, чем женщины, не страдающие им [15]. Недавние исследования продемонстрировали связь между эндометриозом и повышенным риском некоторых аутоиммунных заболеваний, например системной красной волчанки, синдрома Шегрена, целиакии, рассеянного склероза и воспалительных заболеваний кишечника. Наличие эндометриоза также может быть связано с сопутствующим ревматоидным артритом, аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и болезнью Аддисона [15]. Тем не менее неизвестно, является ли эндометриоз фактором риска или следствием этих аутоиммунных расстройств либо они имеют одни и те же механизмы и биологические пути, влияющие на их совместное возникновение [15].

Дендритные клетки представляют собой гетерогенные клетки линии моноцитов, ответственные за презентацию антигена. По сравнению с макрофагами дендритные клетки обладают большей способностью к приобретению и обработке антигенов для презентации Т-клеткам. Они также экспрессируют более высокие уровни стимулирующих или коингибирующих молекул, чем макрофаги, и, следовательно, дендритные клетки могут определять иммунную активацию или анергию. В отличие от многих опубликованных работ о роли макрофагов в эндометриозе, участие дендритных клеток в патогенезе эндометриоза выяснено недостаточно [16].

Как количество макрофагов, так и их провоспалительные и проангиогенные свойства усиливаются при эндометриозе; однако во многих исследованиях сообщается,

что фагоцитарная способность макрофагов снижается у пациенток с эндометриозом [16, 17].

Макрофаги М1 доминируют при остром воспалительном процессе, тогда как макрофаги М2 усиливаются при опухолях. При эндометриозе значительно увеличиваются макрофаги М2 в перитонеальной жидкости [18, 19]. В качестве альтернативы А. Takebayashi et al. сообщали о более высоком соотношении М1/М2 в эндометрии у пациенток с эндометриозом [20]. Дальнейшие функциональные характеристики показали, что макрофаги М2 при эндометриозе экспрессируют повышенный уровень MMP-9 [21], MMP-27 [22], но экспрессия MMP-1 и MMP-2 ниже, чем в контроле [21].

Развитие эндометриоза связано с рядом маркеров поляризации макрофагов М1, включая фактор некроза опухоли (TNF) — маркер с сильным воспалительным, цитотоксическим и ангиогенным потенциалом, а также IL-1, IL-12, IL-8, IL-10 и IL-6, которые способствуют росту клеток эндометрия. Важно отметить, что уровни секретруемых воспалительных цитокинов макрофагов коррелируют с изменениями miR-125b-5p и let-7b-5p в сыворотке крови пациенток с эндометриозом [23]. Другие мишени miR-146, такие как IRAK1, TRAF6, STAT1 и IRF5, играют ключевую роль в опосредовании поляризации М1; следовательно, их регуляция в ткани эндометрия может быть важной в этиопатогенезе эндометриоза [24].

Тучные клетки (ТК) — это кроветворные клетки, которые возникают из плюрипотентных предшественников костного мозга. Они играют иммуномодулирующую роль как при физиологических процессах, так и при формировании патологических состояний. При соответствующей активации ТК подвергаются дегрануляции, которая в норме сопровождается селективной секрецией необходимых компонентов секрета в экстрацеллюлярный матрикс с адекватной скоростью и в необходимом количестве. Во многих случаях эффекты, которые тучные клетки оказывают на различные воспалительные процессы, тесно связаны с ферментативными характеристиками специфических протеаз ТК [25–27]. Во время дегрануляции ТК секретуют специфический набор медиаторов, включающий предварительно сформированные компоненты, которые уже были синтезированы клеткой и содержатся в цитоплазматических гранулах. В эту группу входят сериновые протеазы, в частности химаза, триптаза и карбоксипептидаза А3. Дегрануляция триптазы часто связана с развитием иммунного ответа, аллергии, воспаления и ремоделирования архитектуры тканей. Биологическое значение химазы зависит от механизмов дегрануляции и характеризуется избирательным воздействием на клеточные и неклеточные компоненты специфического тканевого микроокружения. Известно, что химаза тесно вовлечена в механизмы воспаления и аллергии, ангиогенеза и онкогенеза, ремоделирования внеклеточного матрикса соединительной ткани и изменений в гистоархитектонике органов. Протеазный профиль тучных клеток во внутриорганной популяции, а также механизмы биогенеза и дегрануляции селективных компонентов секрета, по-видимому, являются информативными критериями для интерпретации состояния внутренних органов, характеризующими не только диагностическую эффективность, но и свойства мишеней фармакотерапии [27].

Известно, что ТК являются ключевыми «игроками» иммунной системы и вовлечены в эндометриоз и бесплодие, а их медиаторы непосредственно подавляют подвижность сперматозоидов [28].

Традиционно ТК рассматривались в качестве ранних эффекторных клеток аллергического заболевания. Но появляется все больше исследований, которые выявляют дополнительные функции, такие как уничтожение патогенов, разрушение токсичных эндогенных пептидов, регулирование количества, жизнеспособности, распределения, фенотипа и «неиммунных» функций стромальных клеток типа фибробластов и эндотелиальных клеток сосудов [25]. ТК проявляют несколько исключительных характеристик, которые отличают их от других лейкоцитов. Прежде всего, созревание и дифференцировка ТК происходят локально, после миграции их предшественников в васкуляризованные ткани, в которых они в итоге будут находиться. Здесь ТК могут проявлять свои эффекторные функции посредством прямого или косвенного действия широкого спектра предварительно сформированных или вновь синтезированных и избирательно высвобождаемых медиаторов, включая гистамин, протеазы (например, триптазу, химазу), лейкотриены, простагландины, а также многочисленные цитокины (например, TNF, IL-1, -3, -4, -5, -6, -8, -9, -13, -17, -33 и др.), нейромедиаторы и факторы роста. Этот уникальный профиль медиаторов позволяет ТК инициировать воспалительный каскад, приводящий к наблюдаемым симптомам эндометриоза, например, путем модуляции выживания, развития, фенотипа, функции и соотношения других иммунных клеток, которые, как известно, вовлечены в патогенез эндометриоза, включая моноциты/макрофаги, гранулоциты, дендритные клетки, Т- и В-клетки.

Естественные киллеры (ЕК) первоначально были описаны как одно из врожденных звеньев иммунной системы, контролирующее опухолевый иммунитет и микробные инфекции. В периферической крови ЕК-клетки человека делятся на два типа: типичные CD56brightCD16– ЕК-клетки, которые характеризуются как высокоуровневые продуценты цитокинов, и CD56dimCD16+ ЕК-клетки, которые характеризуются как высокоцитотоксичные [29].

При эндометриозе цитотоксическая функция периферических и перитонеальных ЕК-клеток снижается [30–32].

CD4+ Т-лимфоциты дифференцируются в подмножества хелперных Т-клеток и индуцируют специфический иммунный ответ. Классически хелперные Т-клетки были классифицированы на два подмножества — Th1 и Th2, характеризующиеся секрецией IFN $\gamma$  (интерферон гамма) и IL-4 соответственно [33]. Совсем недавно Th17 и регуляторные Т-клетки (Treg) были идентифицированы как новые подмножества CD4+ Т-клеток [34]. Кроме того, ST8+ Т-клетки, которые включают цитотоксические Т-лимфоциты и обеспечивают защиту от инфицированных вирусом клеток и опухолей, были включены в классификацию [33, 34]. Как описано ранее, исследования макрофагов показали, что поляризация М2 связана с развитием эндометриоза, а Th2, как предполагалось, вызывает прогрессирование заболевания [34]. Действительно исследования уровней цитокинов в перитонеальной жидкости продемонстрировали увеличение IL-10 и снижение IFN $\gamma$  [35]. При поражении эндометриозом частота клеток Th1 ниже, чем в нормальной эндометрии [36]. Несовпадение между местным и системным балансом Th1/Th2 остается нерешенным.

Th17 являются одним из подмножеств Т-клеток-помощников, и они определяются их продукцией IL-17a, провоспалительного цитокина. Частота Th17 в поражениях эндометриоза выше, чем в нормальной эндометрии

[36], и их высокая частота в перитонеальной жидкости связана с повышенной тяжестью заболевания [37].

Treg является еще одним подмножеством хелперных Т-клеток, и известно, что они поддерживают иммунологическую толерантность [38]. Treg повышены в брюшной полости у пациенток с эндометриозом [38], в исследовании на мышах ингибирование индукции Treg (дифференцировки) уменьшило количество и тяжесть эндометриотических поражений [38]. Эти данные свидетельствуют, что Treg играют определенную роль в прогрессировании эндометриоза, хотя необходимы дальнейшие исследования для выявления механизма и терапевтических мишеней.

Нейтрофилы играют ключевую роль практически во всех воспалительных заболеваниях начиная от острых, хронических, аутоиммунных, инфекционных и неинфекционных состояний. Многие исследования показали, что нейтрофилы имеют определенное значение в патогенезе эндометриоза.

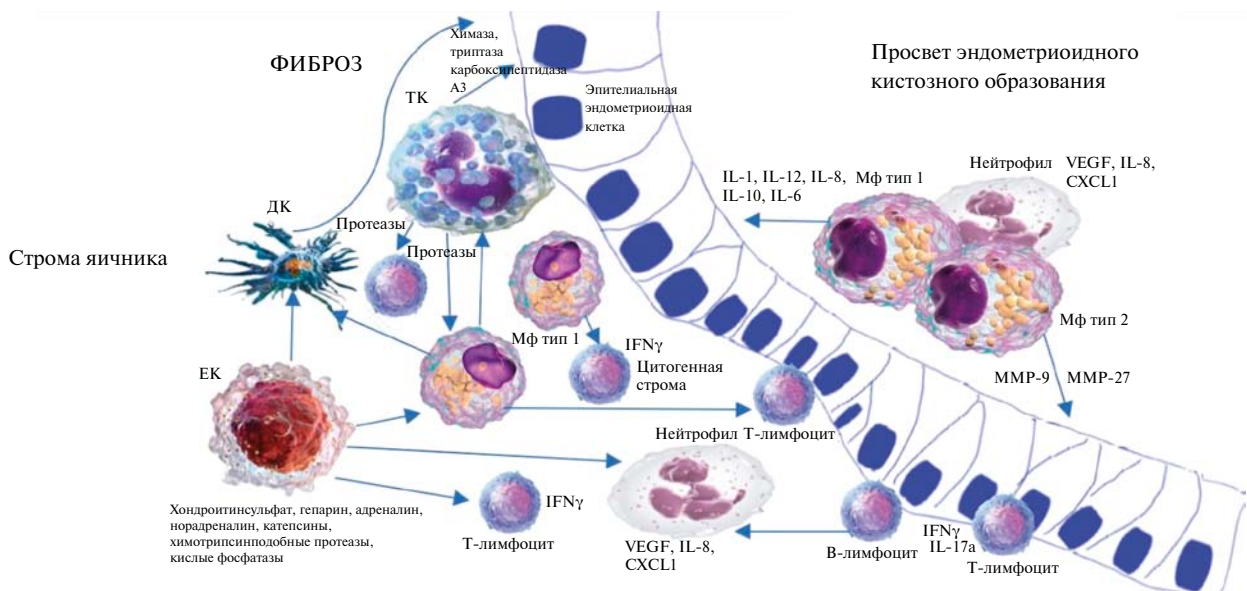
Было предложено несколько механизмов, с помощью которых нейтрофилы способствуют развитию эндометриоза, но большая часть их основана на экспрессии цитокинов. Нейтрофилы продуцируют провоспалительные цитокины, такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), IL-8 и CXCL1, которые могут способствовать прогрессированию заболевания [39]. Что касается диагностики или выявления заболевания, многие исследования были направлены на то, чтобы найти корреляцию между количеством нейтрофилов периферической крови и наличием или тяжестью эндометриоза. Соотношение нейтрофилов-лимфоцитов (NLR) было предложено в качестве потенциального показателя тяжести заболевания. NLR положительно коррелировали с тяжестью эндометриоза, а NLR в сочетании с уровнем сывороточного антигена (CA)125 указывал на прогрессирование заболевания и был эффективен в качестве диагностического инструмента эндометриоза [39].

Иммунные клетки играют центральную роль в развитии и прогрессировании эндометриоза, его клинических проявлений. Эффекты ТК, макрофагов, нейтрофилов, дендритных клеток и естественных киллеров, Т- и В-лимфоцитов приводят к ремоделированию стромы

как яичника, так и тканей брюшины и миометрия матки, возникновению условий для развития бесплодия, ассоциированного как с подавлением созревания фолликулов, так и с персистенцией хронического воспаления в эндометрии, развитием множественных спаек брюшины, приводящих к механической непроходимости маточных труб.

Аберрантная экспрессия нескольких цитокинов воспалительными клетками, таких как IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-33, TNF и факторы роста, например, трансформирующий фактор роста (TGF-), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), фактор роста гепатоцитов (HGF), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), были описаны при эндометриозе [71]. Действительно известно, что цитокины, такие как IL-8 и TNF, способствуют пролиферации клеток эндометрия, адгезии эндометрия и ангиогенезу. Кроме того, эндометриотические клетки могут индуцировать экспрессию PGs, MCP1, гликоделина и других медиаторов воспаления [40]. В частности, PGE2, PGF2 и TNF продуцируются и увеличиваются на ранней стадии; TNF, NGF и IL-17 могут вызывать стойкое воспаление; а PGE2, PGF2, трансформирующий фактор роста (TGF), гликоделин и TNF — ощущение боли [40]. Недавнее исследование показало, что цитокиновый анализ перитонеальной жидкости может помочь разделить пациентов на группы с диагностированной клинически и лапароскопически эндометриозом яичников, перитонеальным или глубоким инфильтративным эндометриозом. Данное наблюдение говорит о том, что определенные сигнатуры цитокинов могут быть причиной различных биологических сигнальных событий и иммунных реакций у этих пациентов [40]. Описанные выше молекулы, в свою очередь, воздействуют на воспалительные клетки. Обратные реакции приводят к увеличению количества иммунных клеток в очагах поражения с последующим изменением исходной среды брюшины и малого таза и образованием нового микроокружения. Этот порочный круг способствует агрегации эндометриоз-ассоциированного воспаления (рис. 1).

Из-за ограничений исследований на животных и немногих проведенных исследований на людях современ-



**Рис. 1.** Эндометриоз-ассоциированное воспаление: Мф тип 1 — макрофаги тип 1; Мф тип 2 — макрофаги тип 2; ТК — тучная клетка; ЕК — естественный киллер; ДК — дендритная клетка; IL- (1, 12, 8, 10, 6, 17a) — интерлейкин (1, 12, 8, 10, 6, 17a); VEGF — фактор роста сосудов; CXCL1 — лиганд хемокина 1; MMP-(9, 27) — матриксная металлопротеиназа (9, 27); IFN $\gamma$  — интерферон гамма

ные знания все еще неполны и иногда неоднозначны. Учитывая все надежды и ограничения, связанные с терапевтическим подходом лечения эндометриоза, перспектива исследований в этой области кажется очень многообещающей.

### Заключение

Патофизиология эндометриоза и его прогрессирование тесно связаны с местной и системной воспалительными реакциями и ими регулируются. В связи с этим представляются актуальными дальнейшие исследования иммунной системы при эндометриозе, прежде всего закономерностей иммунных показателей эндометриоза различных локализаций в патогенезе заболевания, особенно в случае атипичной формы, и эндометриоз-ассоциированных опухолей яичников.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** О.И. Пацап — концепция, написание статьи, поиск литературы; М.Б. Хабарова — концепция, поиск литературы; А.А. Буянова — поиск литературы, составление обзора; С.А. Михалев — редактирование, написание статьи; Д.А. Атякшин — редактирование, общая концепция, дизайн статьи; А.В. Бабкина — написание статьи; Л.М. Михалева — редактирование, дизайн статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

### ЛИТЕРАТУРА

- Méar L, Herr M, Fauconnier A, et al. Polymorphisms and endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020;26(1):73–102. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz034>
- 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: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.039>
- Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1927;14:422–469. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(15\)30003-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(15)30003-x)
- O DF, Roskams T, Van den Eynde K, et al. The Presence of Endometrial Cells in Peritoneal Fluid of Women with and without Endometriosis. *Reprod Sci*. 2017;24(2):242–251. doi: <https://doi.org/10.1177/1933719116653677>
- Jiang L, Zhang M, Wang S, et al. Common and specific gene signatures among three different endometriosis subtypes. *Peer J*. 2020;8:e8730. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.8730>
- Zubrzycka A, Migdalska-Sęk M, Jędrzejczyk S, et al. Circulating miRNAs Related to Epithelial-Mesenchymal Transitions (EMT) as the New Molecular Markers in Endometriosis. *Curr Issues Mol Biol*. 2021;43(2):900–916. doi: <https://doi.org/10.3390/cimb43020064>
- Eggers JC, Martino V, Reinbold R, et al. microRNA miR-200b affects proliferation, invasiveness and stemness of endometriotic cells by targeting ZEB1, ZEB2 and KLF4. *Reprod Biomed Online*. 2016;32(4):434–445. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.12.013>
- Pluchino N, Taylor HS. Endometriosis and Stem Cell Trafficking. *Reprod Sci*. 2016;23(12):1616–1619. doi: <https://doi.org/10.1177/1933719116671219>
- Laganà AS, Salmeri FM, Vitale SG, et al. Stem Cell Trafficking During Endometriosis: May Epigenetics Play a Pivotal Role? *Reprod Sci*. 2018;25(7):978–979. doi: <https://doi.org/10.1177/1933719116687661>
- Mashayekhi P, Noruzinia M, Zeinali S, et al. Endometriotic Mesenchymal Stem Cells Epigenetic Pathogenesis: Deregulation of miR-200b, miR-145, and let7b in a Functional Imbalanced Epigenetic Disease. *Cell J*. 2019;21(2):179–185. doi: <https://doi.org/10.22074/cellj.2019.5903>
- Acloque H, Adams MS, Fishwick K, et al. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease. *J Clin Invest*. 2009;119(6):1438–1449. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI38019>
- Mikhaleva LM, Radzinsky VE, Orazov MR, et al. Current Knowledge on Endometriosis Etiology: A Systematic Review of Literature. *Int J Womens Health*. 2021;13:525–537. doi: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S306135>
- Scheerer C, Bauer P, Chiantera V, et al. Characterization of endometriosis-associated immune cell infiltrates (EMaICI). *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(3):657–664. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4142-6>
- Porpora MG, Scaramuzzino S, Sangiuliano C, et al. High prevalence of autoimmune diseases in women with endometriosis: A case-control study. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(4):356–359. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1655727>
- Shigeshi N, Kvaskoff M, Kirtley S, et al. The association between endometriosis and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(4):486–503. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz014>
- Crispim PCA, Jammal MP, Murta EFC, et al. Endometriosis: What is the Influence of Immune Cells? *Immunol Invest*. 2021;50(4):372–388. doi: <https://doi.org/10.1080/08820139.2020.1764577>
- Itoh F, Komohara Y, Takaishi K, et al. Possible involvement of signal transducer and activator of transcription-3 in cell-cell interactions of peritoneal macrophages and endometrial stromal cells in human endometriosis. *Fertil Steril*. 2013;99(6):1705–1713. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.01.133>
- Shao J, Zhang B, Yu J-J, et al. Macrophages promote the growth and invasion of endometrial stromal cells by downregulating IL-24 in endometriosis. *Reproduction*. 2016;152(6):673–682. doi: <https://doi.org/10.1530/REP-16-0278>
- Chan RWS, Lee C-L, Ng EHY, et al. Co-culture with macrophages enhances the clonogenic and invasion activity of endometriotic stromal cells. *Cell Prolif*. 2017;50(3):e12330. doi: [10.1111/cpr.12330](https://doi.org/10.1111/cpr.12330)
- Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, et al. Subpopulations of macrophages within eutopic endometrium of endometriosis patients. *Am J Reprod Immunol*. 2015;73(3):221–231. doi: <https://doi.org/10.1111/aji.12331>
- Wang Y, Fu Y, Xue S, et al. The M2 polarization of macrophage induced by fractalkine in the endometriotic milieu enhances invasiveness of endometrial stromal cells. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;7(1):194–203.
- Cominelli A, Gaide Chevonnay HP, Lemoine P, et al. Matrix metalloproteinase-27 is expressed in CD163+/CD206+ M2 macrophages in the cycling human endometrium and in superficial endometriotic lesions. *Mol Hum Reprod*. 2014;20(8):767–775. doi: <https://doi.org/10.1093/molehr/gau034>
- Nematian SE, Mamillapalli R, Kadakia TS, et al. Systemic Inflammation Induced by microRNAs: Endometriosis-Derived Alterations in Circulating microRNA l25b-5p and Let-7b-5p Regu-

- late Macrophage Cytokine Production. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(1):64–74. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01199>
24. Zhang Z, Li H, Zhao Z, et al. miR-146b level and variants is associated with endometriosis related macrophages phenotype and plays a pivotal role in the endometriotic pain symptom. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58(3):401–408. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.12.003>
  25. Atiakshin D, Buchwalow I, Tiemann M. Mast cells and collagen fibrillogenesis. *Histochem Cell Biol.* 2020;154(1):21–40. doi: <https://doi.org/10.1007/s00418-020-01875-9>
  26. Atiakshin D, Buchwalow I, SamoiloVA V, et al. Tryptase as a polyfunctional component of mast cells. *Histochem Cell Biol.* 2018;149(5):461–477. doi: <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1659-8>
  27. Atiakshin D, Buchwalow I, Tiemann M. Mast cell chymase: morphofunctional characteristics. *Histochem Cell Biol.* 2019;152(4):253–269. doi: <https://doi.org/10.1007/s00418-019-01803-6>
  28. Borelli V, Martinelli M, Luppi S, et al. Mast Cells in Peritoneal Fluid from Women with Endometriosis and Their Possible Role in Modulating Sperm Function. *Front Physiol.* 2020;10:1543. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01543>
  29. Pahl J, Cerwenka A. Tricking the balance: NK cells in anti-cancer immunity. *Immunobiology.* 2017;222(1):11–20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2015.07.012>
  30. Thiruchelvam U, Wingfield M, O'Farrelly C. Natural Killer Cells: Key Players in Endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2015;74(4):291–301. doi: <https://doi.org/10.1111/aji.12408>
  31. Jeung IC, Chung Y-J, Chae B, et al. Effect of helixor A on natural killer cell activity in endometriosis. *Int J Med Sci.* 2015;12(1):42–47. doi: <https://doi.org/10.7150/ijms.10076>
  32. Montenegro ML, Ferriani RA, Basse PH. Exogenous activated NK cells enhance trafficking of endogenous NK cells to endometriotic lesions. *BMC Immunol.* 2015;16:51. doi: <https://doi.org/10.1186/s12865-015-0105-0>
  33. Tschärke DC, Croft NP, Doherty PC, et al. Sizing up the key determinants of the CD8(+) T-cell response. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(11):705–716. doi: <https://doi.org/10.1038/nri3905>
  34. Hirahara K, Nakayama T. CD4+ T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm. *Int Immunol.* 2016;28(4):163–171. doi: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxw006>
  35. Mier-Cabrera J, Jiménez-Zamudio L, García-Latorre E, et al. Quantitative and qualitative peritoneal immune profiles, T-cell apoptosis and oxidative stress-associated characteristics in women with minimal and mild endometriosis. *BJOG.* 2011;118(1):6–16. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02777.x>
  36. Takamura M, Koga K, Izumi G, et al. Simultaneous Detection and Evaluation of Four Subsets of CD4+ T Lymphocyte in Lesions and Peripheral Blood in Endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2015;74(6):480–486. doi: <https://doi.org/10.1111/aji.12426>
  37. Gogacz M, Winkler I, Bojarska-Junak A, et al. Increased percentage of Th17 cells in peritoneal fluid is associated with severity of endometriosis. *J Reprod Immunol.* 2016;117:39–44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.04.289>
  38. Wei C, Mei J, Tang L, et al. 1-Methyl-tryptophan attenuates regulatory T cells differentiation due to the inhibition of estrogen-IDO1-MRC2 axis in endometriosis. *Cell Death Dis.* 2016;7(12):e2489. doi: <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.375>
  39. Tokmak A, Yildirim G, Öztaş E, et al. Use of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Combined with CA-125 to Distinguish Endometriomas from Other Benign Ovarian Cysts. *Reprod Sci.* 2016;23(6):795–802. doi: <https://doi.org/10.1177/1933719115620494>
  40. Zhou J, Chern BSM, Barton-Smith P, et al. Peritoneal Fluid Cytokines Reveal New Insights of Endometriosis Subphenotypes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3515. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21103515>

10

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Пацан Ольга Игоревна**, к.м.н. [*Olga I. Patsap*, MD, PhD]; адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 [address: 6, Miklukho-Maklaya str., 117198, Moscow, Russia]; e-mail: cleosnake@yandex.ru, SPIN-код: 6460-1758, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4620-3922>

**Хабарова Марина Борисовна**, к.м.н. [*Marina B. Khabarova*, MD, PhD]; e-mail: khabarovaMB@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3526-0366>

**Буянова Анастасия Александровна**, лаборант [*Anastasiia A. Buyanova*, Laboratory Assistant]; e-mail: anastasiabuianova97@gmail.com, SPIN-код: 5725-7792, Researcher ID: AGU-7781-2022, Author ID: 57218589485

**Михалев Сергей Александрович**, к.м.н. [*Sergey A. Mikhalev*, MD, PhD]; e-mail: mikhalev@me.com, SPIN-код: 8105-7908, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-0956>

**Атыакшин Дмитрий Андреевич**, д.м.н. [*Dmitriy A. Atyakshin*, MD, PhD]; e-mail: atyakshin-da@rudn.ru, SPIN-код: 3830-8152, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8347-4556>

**Бабкина Александра Владимировна**, врач-патологоанатом [*Alexandra V. Babkina*, MD]; e-mail: nikanorovaalex@gmail.com, SPIN-код: 3815-4541, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5485-5803>

**Михалева Людмила Михайловна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Liudmila M. Mikhaleva*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: mikhalevalm@yandex.ru, SPIN-код: 2086-7513, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>