

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ЭНДОМЕТРИОЗА: ПОИСК ПРОДОЛЖАЕТСЯ

ЗАРИПОВА АЛИЯ ШАВКАТОВНА, ORCID ID 0000-0002-2701-319X, аспирант кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, e-mail: zaripovaash@yandex.ru

ГАБИДУЛЛИНА РУШАНЯ ИСМАГИЛОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7567-6043; Scopus Author ID 57215670415, докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, e-mail: ru.gabidullina@yandex.ru

МИННУЛЛИНА ФАРИДА ФОАТОВНА, ORCID ID: 0000-0001-8270-085x, Author ID: 384178, канд. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Института фундаментальной Медицины и Биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420012, Россия, Казань, ул. Карла Маркса, д.74; заведующая отделением гинекологии №2 ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», 420103, Россия, Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54, e-mail: minnullina_f@mail.ru

АХМЕТОВА ДИНАРА ИЛЬДУСОВНА, ORCID ID: 009-0000-9612-454X, ассистент кафедры акушерства и гинекологии им. профессора В.С. Груздева ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова 49, врач акушер-гинеколог отделения гинекологии №1 ГАУЗ «Городская клиническая больница №7» 420103, РФ, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54, e-mail: dinara.akhmetova.2496@mail.ru

ОРЛОВ ЮРИЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-3871-045X, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. профессора В.С. Груздева ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова 49, e-mail: supereagle@mail.ru

Реферат. Введение. Эндометриоз - хроническое эстрогензависимое заболевание, характеризующееся наличием подобной эндометрию ткани вне полости матки и наиболее часто проявляющееся тазовыми болями и бесплодием. Поражает до 10% женщин репродуктивного возраста, что составляет порядка 190 миллионов женщин во всем мире, и является серьезной медико-социальной проблемой. В клиническом контексте для ранней неинвазивной диагностики целесообразен поиск биомаркеров заболевания. Современная литература по потенциальным биомаркерам эндометриоза уже достаточно обширна. Однако несмотря на большое количество публикаций, не существует единого мнения и одинаковых подходов к их определению. Поэтому поиск потенциальных биомаркеров эндометриоза не теряет своей актуальности. **Цель:** обобщить сведения современной литературы о возможных биомаркерах эндометриоза, которые можно использовать в ранней диагностике и лечении заболевания. **Материал и методы:** обзор публикаций по результатам поиска в электронных ресурсах в российских и международных системах (eLIBRARY, PubMed, MedLine, Crossref) за последние 8 лет с 2015 по 2023 гг. **Результаты и обсуждение.** Постоянно совершенствующаяся палитра новейших технологий, включая и объединяя метабомику, геномику, и протеомику, может стать путем к успеху в поиске надежных биомаркеров. Для такого сложного и гетерогенного заболевания, как эндометриоз, панель биомаркеров, скорее всего, будет более точной, чем один маркер, как для диагностики заболевания, так и, возможно, для помощи в классификации подтипов заболевания. **Заключение.** Современная литература по потенциальным биомаркерам достаточно обширна, но результат не достигнут. Необходимо продолжение исследований.

Ключевые слова: эндометриоз, биомаркеры, РНК, иммунологические маркеры, гликопротеины, внеклеточные везикулы.

Для ссылки: Зарипова А.Ш., Габидуллина Р.И., Миннуллина Ф.Ф., Ахметова Д.И., Орлов Ю.В. Потенциальные биомаркеры эндометриоза: поиск продолжается // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.6. – С. 103-109. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).103-109.

POTENTIAL BIOMARKERS OF ENDOMETRIOSIS: THE SEARCH IS UNDERWAY

ZARIPOVA ALIYA SH., ORCID ID: 0000-0002-2701-319X; Postgraduate Student at the Department of Obstetrics and Gynecology named after prof. V.S. Gruzdev, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. E-mail: zaripovaash@yandex.ru

GABIDULLINA RUSHANIA I., ORCID ID: 0000-0002-7567-6043; Scopus Author ID 57215670415, Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology named after prof. V.S. Gruzdev, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. E-mail: ru.gabidullina@yandex.ru

MINNULLINA FARIDA F., ORCID ID: 0000-0001-8270-085x, Cand. sc. med., Associate Professor, Head of the Department of Surgery, Obstetrics, and Gynecology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, 74 Karl Marx str., 420012 Kazan, Russia; Head of the Department of Gynecology 2 of City Clinical Hospital No. 7, 54 Marshal Chuikov str., 420103 Kazan, Russia. E-mail: minnullina_f@mail.ru

AKHMETOVA DINARA I. ORCID ID: 009-0000-9612-454X, Assistant Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology named after prof. V.S. Gruzdev, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; Obstetrician and Gynecologist at City Clinical Hospital No. 7, 54 Marshal Chuikov str., 420103 Kazan, Russia. E-mail: dinara.akhmetova.2496@mail.ru

ORLOV YURIJ V., ORCID ID: 0000-0002-3871-045X, Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology named after prof. V.S. Gruzdev, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. E-mail: supereagle@mail.ru

Abstract. Introduction. Endometriosis is a chronic estrogen-dependent disease characterized by the presence of endometrial-like tissue outside the uterine cavity and most often manifested by pelvic pain and infertility. It affects up to 10% of women of reproductive age, which is about 190 million women worldwide, and it is a serious medical and social issue. In the clinical context, it is advisable to search for biomarkers of the disease to ensure early noninvasive diagnosis. Current literature on potential biomarkers of endometriosis is already quite extensive. However, despite many publications, there is no consensus on and no similar approaches to defining such markers. Therefore, the search for potential biomarkers of endometriosis is still relevant. **Aim:** To summarize the information of contemporary literature on possible biomarkers of endometriosis that can be used in its early diagnosis and treatment. **Materials and Methods.** This is a review of publications based on search results in electronic resources in Russian and international systems, such as eLibrary, PubMed, MedLine, Crossref, etc., over the past 8 years (2015-2023). **Results and Discussion.** A constantly improving palette of the latest technologies that include and combine metabolomics, genomics, and proteomics, can be the key to success in finding reliable biomarkers. For such a complex and heterogeneous disease as endometriosis, a panel of biomarkers is likely to be more accurate than a single marker, both for the diagnosis and probably for helping classify subtypes of the disease. **Conclusion.** Current literature on potential biomarkers is quite extensive, but the desired result has not been achieved yet. Further research is needed.

Keywords: endometriosis, biomarkers, RNA, immunological markers, glycoproteins, extracellular vesicles.

For reference: Zaripova ASH, Gabidullina RI, Minnullina FF, Akhmetova DI, Orlov YV. Potential biomarkers of endometriosis: The search is underway. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(6):103-109. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).103-109.

Введение. Эндометриоз - хроническое эстрогензависимое заболевание, характеризующееся наличием подобной эндометрию ткани вне полости матки и наиболее часто проявляющееся тазовыми болями и бесплодием. Поражает до 10% женщин репродуктивного возраста, что составляет порядка 190 миллионов женщин во всем мире, и является серьезной медико-социальной проблемой [1, 2]. В 2019 году в НМХЦ им. Н.И.Пирогова из 600 выполненных лапароскопических оперативных вмешательств, эндометриоз был выявлен в 28,6% случаев. Среди оперированных по поводу кистозных образований яичников доля эндометриоза составила 95%. При этом в 34% случаях данный диагноз до операции не подозревался [3]. При наличии эндометриоза в анамнезе следует ожидать таких неблагоприятных исходов беременности, как самопроизвольный выкидыш, внематочная беременность, мертворождение, гестационный сахарный диабет, преэклампсия и гестационная артериальная гипертензия, преждевременные роды и задержка роста плода [4].

Выявить эндометриоз при гинекологическом обследовании довольно сложно. Отсутствие специфических симптомов часто определяет запоздалый диагноз [5]. По данным Всемирного исследовательского фонда эндометриоза, постановка диагноза опаздывает в среднем на 7 лет, а в отдельных случаях – и на 30 лет [6]. К сожалению, диагностика обычно откладывается из-за отсутствия специфических симптомов и легкодоступных биомаркеров [7].

На современном этапе развития медицины сложно представить себе актуальные алгоритмы диагностики без визуализирующих методик. Важную роль в инструментальной диагностике инфильтративного эндометриоза играет трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза [8]. Трансвагинальное ультразвуковое исследование имеет отличные характеристики: до 89% чувствительность, почти 85% специфичность [9,10].

Полезным методом оценки для раннего выявления эндометриоза могли бы быть биомаркеры [11]. До сих пор не выявлен специфический маркер эндометриоза. В последние годы было протестировано

множество веществ, которые могут быть потенциальными маркерами эндометриоза [12]. Выявление эффективных биомаркеров для ранней диагностики эндометриоза представляет сложную задачу. В первую очередь, эндометриоз – многофакторное и многоликое заболевание, что усугубляет поиск эффективного биомаркера. Помимо этого, у пациенток с эндометриозом часто наблюдается сопутствующая патология, в основе которых также лежат воспалительный процесс и иммунные нарушения, что влияет на уровень периферических маркеров и искажает оценку их специфичности для определенного заболевания. У пациенток с эндометриозом часто выявляются аутоиммунные и эндокринные нарушения, заболевания органов желудочно-кишечного тракта, мигрень [6,13]. В данном обзоре будут представлены последние данные по современным достижениям в неинвазивной диагностике эндометриоза.

Цель: обобщить сведения современной литературы о возможных биомаркерах эндометриоза, которые можно использовать в ранней диагностике и лечении заболевания.

Материал и методы: обзор публикаций по результатам поиска в электронных ресурсах в российских и международных системах (eLIBRARY, PubMed, MedLine, Crossref) за последние 8 лет с 2015 по 2023 гг.

Результаты и обсуждение.

Протеины, факторы роста и пептиды

Онкомаркер СА-125 является одним из наиболее изученных биомаркеров. СА-125 представляет собой гликопротеин, также известный как Муцин-16 (самый большой мембраносвязанный муцин), кодируемый геном MUC16 [14]. В настоящее время, несмотря на относительно низкую чувствительность и специфичность, СА-125 остается единственным маркером, широко используемым в клинической практике при диагностике эндометриоза. Повышение СА-125 ≥ 35 ЕД/мл у женщин с симптомами эндометриоза может сократить время постановки диагноза и привести к более раннему проведению соответствующей терапии [15]. Iungu S. и соавт. считают, что СА-125 имеет наибольшую ценность в сочетании с фоллистатином и растворимой мо-

лекулой межклеточной адгезии 1-го типа (siCAM1), обеспечивая чувствительность 67% при специфичности 80% [16].

МСР-1 (моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1-го типа) – провоспалительный хемокин, уровень которого повышен как в перитонеальной жидкости, так и в периферической крови у женщин с эндометриозом [17].

Гликоделин А (GdA) представляет собой гликопротеин, известный, как эндометриальный родственный прогестерону белок, продуцируемый в основном эндометриальными железами во время секреторной фазы цикла. Он обладает сильной иммунодепрессивной функцией и участвует в процессах ангиогенеза и апоптоза. Повышенная концентрация GdA наблюдалась в периферической крови женщин с эндометриозом [18].

PIGF (плацентарный фактор роста) открыт в 1991 г. и является одним из первых обнаруженных белков семейства сосудистых эндотелиальных факторов роста (VEGF) [19]. Ангиогенетическая и прометастатическая активность плацентарного фактора роста (PIGF) позволяют предположить, что он может быть потенциальным биомаркером для диагностики эндометриоза. Cho H.Y. и соавт. выявили высокую специфичность (PIGF 90,2%, CA125 92,7%) и положительную прогностическую ценность (PIGF 66,7%, CA125 87,1%) PIGF в диагностике эндометриоза [20].

Ферменты гистон-лизин N-метилтрансферазы EZH2 (Enhancer of Zeste homolog 2) и RND3 (также известного как RhoE) могут быть биомаркерами-кандидатами для эндометриоза, что будет способствовать ранней диагностике и вмешательству при эндометриозе [21].

В эндометриоидных очагах и перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом при иммуноокрашивании обнаруживается VEGF – ростовой фактор, индуцирующий ангиогенез. Ангиогенез является критическим этапом в развитии эктопических поражений при эндометриозе. Источником VEGF у женщин с эндометриозом считаются макрофаги. VEGF отвечает за ангиогенез в ткани эндометрия, что позволяет ему регенерировать после менструации, но влияет и на новообразованные сосуды [15].

Урокортин является членом семейства кортикотропин-рилизинг гормонов (CRH) и продуцируется эутопическим и эктопическим эндометрием. Оценка уровня урোকортин в плазме крови позволяет выявить симптоматический эндометриоз с высокой чувствительностью (76–88%) и специфичностью (88–90%) [22].

МикроРНК.

МикроРНК (MicroRNAs) являются классом эволюционно консервативных РНК. Это короткие некодирующие РНК, которые содержат около 19-22 нуклеотидов и регулируют экспрессию информационной или матричной РНК (мРНК) [23]. МикроРНК обнаруживаются в жидкостях организма (в т. ч. крови), содержатся в экзосомах, а также связаны с белковыми комплексами, что делает их более стабильными, чем циркулирующие гормоны или цитокины, поэтому считается, что они являются

лучшими кандидатами в маркеры заболевания. Одна микроРНК может быть нацелена на несколько генов, а один ген может быть нацелен на разные микроРНК. МикроРНК принимают участие в нескольких биологических процессах, включая клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз. Эпигенетическая регуляция микроРНК играет важную роль в развитии эндометриоза, что подтверждается фактом дифференциальной экспрессии микроРНК в тканях эндометриоза по сравнению с нормальным эндометрием [24].

Gu C. и соавт. определили 14 микроРНК, которые могут быть вовлечены в патогенез эндометриоза яичников: hsa-let-7a-5p, hsa-let-7b-5p, hsa-let-7d-5p, hsa-let-7f-5p, hsa-let-7g-5p, hsa-let-7i-5p, hsa-miR-199a-3p, hsa-miR-320a, hsa-miR-320b, hsa-miR-320c, hsa-miR-320d, hsa-miR-328-3p, hsa-miR-331-3p и hsa-miR-320e. Среди них 10 микроРНК были впервые зарегистрированы, как ассоциированные с эндометриозом. МикроРНК hsa-let-7i-5p и узловые микроРНК, включая hsa-let-7a-5p, hsa-let-7b-5p, hsa-miR-320a и hsa-miR-320d, могут быть потенциальными диагностическими биомаркерами [25]. Недавние исследования показали, что уровни микроРНК 199b-3p, 224-5p и Let-7d-3p в плазме крови являются потенциальными диагностическими биомаркерами для пациенток с эндометриозом [26]. Имеются данные, что четыре микроРНК miR-155, miR-574, miR-23a и miR-520d могут быть включены в качестве прогностического маркера при эндометриозе [27]. Также в одном из исследований пациентки с эндометриозом имели значительно более высокие уровни экспрессии 4 сывороточных микроРНК: miR-125b-5p, miR-150-5p, miR-342-3p и miR-451a [28].

В исследовании Bendifallah S. и соавт. из 2561 известной микроРНК путем отбора признаков с помощью алгоритма Random Forest после внутренней перекрестной валидации была получена сигнатура эндометриоза по слюне. Соответствующие чувствительность, специфичность и точность для микроРНК составили 96,7%, 100% и 98,3% [29]. Исследование ENDO-miRNA является первым проспективным исследованием, в котором была представлена диагностическая сигнатура микроРНК для эндометриоза на основе слюны. Это может способствовать улучшению ранней диагностики с помощью неинвазивного инструмента, легко доступного в любой системе здравоохранения [30].

Длинные некодирующие РНК.

Одним из новых потенциальных биомаркеров являются длинные некодирующие РНК (LncRNA), которые представляют собой класс молекул длиной более 200 нуклеотидов [31].

Liu S. и соавт. показали, что LncRNA H19 может быть вовлечена в патогенез эндометриоза, особенно в механизм рецидивирования. Экспрессия днРНК H19 в эктопическом и эутопическом эндометрии пациенток с эндометриозом была значительно выше, чем в нормальном эндометрии [32].

В исследовании Cui L. и соавт. было выявлено, что межгенная небелковая кодирующая РНК 1116 способствует прогрессированию эндометриоза че-

рез ось miR-9-5p/FOXP1. Это открытие открывает новую терапевтическую мишень для пациентов с эндометриозом [33].

HOX antisense intergenic RNA (HOTAIR) - недавно открытая lncRNA, играющая критическую роль в регуляции генов и динамике хроматина, взаимодействует с ключевыми эпигенетическими регуляторами, и регулирует подавление экспрессии генов (сайленсинг). Исследования указывают на значительную роль HOTAIR в развитии эндометриоза и открывают новую терапевтическую мишень для пациентов с эндометриозом. Более высокие уровни HOTAIR были показаны у пациенток с тяжелой формой эндометриоза [34].

Иммунологические маркеры.

В настоящее время существуют убедительные доказательства нарушения почти всех звеньев иммунного ответа у женщин с эндометриозом: снижение активности Т-клеток и цитотоксичности натуральных киллеров (NK-клетки), поликлональная активация В-клеток и повышение выработки ими антител, увеличение количества и активационного статуса перитонеальных макрофагов, активация системы комплемента, а также изменения в системе медиаторов воспаления [35]. А последние современные данные показывают, что макрофаги, естественные киллеры (NK), дендритные клетки (DC), нейтрофилы, Т-клетки и В-клетки, а также цитокины и медиаторы воспаления, способствуют васкуляризации и фиброгенезу эндометриозных поражений [36,37].

Появляются доказательства того, что внеклеточные везикулы (EVs) играют ключевую роль в клеточной коммуникации, опосредуя, как в опухолях, так и при эндометриозе сходные иммуносупрессивные и провоспалительные механизмы [38]. Внеклеточные везикулы содержатся почти во всех жидкостях организма и секретируются всеми типами клеток, как в здоровых, так и в патологических условиях. Они несут различные биологически активные молекулы в качестве груза, включая белки, липиды, ДНК и РНК, которые способствуют клеточной коммуникации и участвуют в ряде физиологических и патологических процессов, включая те, которые происходят в женском репродуктивном тракте [39]. Сообщалось, что EVs, секретируемые репродуктивными клетками, такими, как клетки эндометрия, фолликулярные клетки, играют заметную роль в женских гинекологических заболеваниях и в репродуктивной физиологии. Изменения в содержании EV, особенно в отношении aberrантной экспрессии микроРНК, были обнаружены при большинстве женских гинекологических заболеваний, включая рак яичников, рак эндометрия и эндометриоз, синдром поликистозных яичников (PCOS), преждевременная недостаточность яичников (POF), синдром Ашермана, цервикальный рак и презеклампися [40].

В исследовании Hsu C. и соавт. в общей сложности было проанализировано 105 белков, связанных с малыми внеклеточными везикулами в стромальных клетках эндометрия СКЭ с помощью масс-спектрометрического анализа. Аннексин А2 (ANXA2) был наиболее заметным отличием, присутствуя

в стромальных клетках эндометрия sEVs-ANXA2. Также обнаружили, что sEVs-ANXA2 регулирует подвижность, пролиферацию и ангиогенез СКЭ через внеклеточную регулирующую киназу (ERK)/STAT3. Примечательно, что sEVs-ANXA2 приводила к увеличению пролиферации и подвижности, что позволяет предположить, что sEVs-ANXA2 может быть вовлечен в регуляцию эндометриоза тем самым предполагая роль sEVs-ANXA2 в патогенезе эндометриоза, а также раскрывает новый механизм прогрессирования эндометриоза и послужит основой для разработки новых терапевтических стратегий [41].

Сосуществование эндометриоза и аутоиммунитета - хорошо известное явление. Одним из иммунологических маркеров является изменение состава популяции макрофагов и лимфоцитов. Исследование 2020 года показало высокий уровень макрофагов 2-го типа (M2) в перитонеальной полости пациентов с эндометриозом: повышенный CD68low/CD14low субпопуляции в сочетании с повышенным уровнем Tregs и Th-клеток. Эти результаты позволяют предположить, что данная субпопуляция макрофагов может быть ответственна за измененную иммунную реакцию у больных [42].

Choi и соавт. собрали образцы сыворотки от 50 пациенток с эндометриозом и 35 здоровых людей и использовали иммуноферментный анализ (ELISA) для измерения уровней IL-32, 6, 10, 1β, TNF-α и CA-125. Только IL-32 демонстрировал значительно более высокие уровни у пациентов по сравнению с контрольной группой. Когда IL-32 был связан с CA-125, специфичность и чувствительность этой комбинации достигали 60% и 82,9% соответственно, что позволяет предположить, что IL-32 является потенциальным биомаркером для диагностики эндометриоза [43].

Накопленные в настоящее время данные исследований убедительно демонстрируют, что в основе возникновения, прогрессирования и персистенция эндометриоза значимая роль принадлежит аномальной субклинической воспалительной реакции и нарушениям в системе иммунного контроля. Несмотря на то, что множество исследований посвящено отдельным звеньям иммунных нарушений в патогенезе эндометриоза, до сих пор нет единой картины, обобщающей эти данные. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на поиск иммунологических показателей, которые могут быть использованы в качестве маркеров для клинического применения при неинвазивной диагностике этого заболевания [44].

Гормоны.

Пролактин.

Уровни пролактина выступают в качестве вероятного прогностического биомаркера для выявления III/IV стадий эндометриоза по сравнению I/II и отделяют бесплодных женщин с эндометриозом от субъектов без эндометриоза [45]. Предложенная панель воспалительных маркеров IL-6, PRL и CA 125 может стать полезным инструментом для выявления женщин с прогрессирующим эндометриозом, которым может быть назначено лечение [46].

АМГ. При развитии наружного генитального эндометриоза уровень антимюллеров гормон АМГ в крови снижается, что может быть, как следствием поражения яичников, так и одним из звеньев патогенеза заболевания [47].

Мочевые биомаркеры.

Большими преимуществами использования анализа мочи в диагностике эндометриоза являются его низкая стоимость, неинвазивность и тот факт, что образец мочи может быть собран самой пациенткой. Однако надежность лабораторных методов и изменение уровня мочевого биомаркера во время менструального цикла являются ограничениями теста. В исследовании 2022 года выявили, что использование трех комбинированных биомаркеров, сывороточного СА125, VDBP (белок, связывающего витамин D в моче) и отношения креатинина А1АТ, обеспечило хорошую способность обнаружения эндометриоза с чувствительностью 90,9% и специфичностью 76,5%. Двойные маркеры мочи, используемые в сочетании с VDBP и соотношением креатинина А1АТ, обеспечивали хорошие диагностические показатели с чувствительностью 81,8%, специфичностью 76,5%, точностью 80%. Дальнейшая разработка неинвазивных тестов на месте оказания медицинской помощи с использованием этих биомаркеров может стать плодотворным началом для ранней диагностики эндометриоза [48].

В последнее десятилетие проблема поиска потенциальных прогностически значимых биомаркеров эндометриоза приобретает все большую остроту, учитывая актуальность проблемы эндометриоза во всем мире [49]. Основным приоритетом исследований является идентификация биомаркера, достаточно чувствительного и специфичного для выявления эндометриоза, который можно было бы определять по стандартизированным методикам при скрининге заболевания. Выявление такого биомаркера может обеспечить неинвазивный подход к диагностике заболевания на начальных стадиях. Несмотря на большое количество исследований, которые проводятся в мире, в настоящее время результат не достигнут. В то же время постоянно совершенствующаяся палитра новейших технологий, включая и объединяя метаболомику, геномику и протеомику, может стать путем к успеху. Тщательное сочетание отдельных биомаркеров и оценка всех их комплексно, вместо отдельных маркеров, может открыть новое окно [50]. Для такого сложного и гетерогенного заболевания, как эндометриоз, панель биомаркеров, скорее всего, будет более точной, чем один маркер, как для диагностики заболевания, так и, возможно, для помощи в классификации подтипов заболевания.

Заключение.

Современная литература по потенциальным биомаркерам достаточно обширна, но результат не достигнут. Необходимо продолжение исследований.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vannuccini S, Clemenza S, Rossi M. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2022; 23(3): 333-355. DOI: 10.1007/s11154-021-09666-w
2. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 382: 1244–1256. DOI: 10.1056/NEJMra1810764
3. Кира Е.Ф., Политова А.К., Вершинина Ю.А., Александрова А.Д. Роль молекулярно-генетических биомаркеров в патогенезе эндометриоза // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2021. – Т. 6, вып. 2. – С. 116-123. [Kira EF, Politova AK, Vershinina YA, Alexandrova A.D. Rol' moleculyarno-geneticheskikh biomarkerov v patogeneze endometrioza [The role of molecular genetic biomarkers in the pathogenesis of endometriosis]. *Fundamental'naya i klinicheskaya medicina [Fundamental and Clinical Medicine]*. 2021; 6(2): 116-123. (In Russ.)]. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-2-116-123
4. Габидуллина Р.И., Кошельникова Е.А., Шигабутдинова Т.Н., и др. Эндометриоз: влияние на фертильность и исходы беременности // *Гинекология*. – 2021. – Т. 23, вып. 1. – С.12–17. [Gabidullina RI, Koshelnikova EA, Shigabutdinova TN, et al. Endometrio: vliyaniye na ferti'l'nost' i ischody beremennosti [Endometriosis: impact on fertility and pregnancy outcomes]. *Ginekologiya [Gynecology]*. 2021; 23(1): 12–17. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200477
5. Costin VA, Marius AM, Andrea EN, et al. Biomarkers for the Noninvasive Diagnosis of Endometriosis: State of the Art and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(5): 1750. DOI:10.3390/ijms21051750
6. Адамян Л.В., Азнаурова Я.Б. Биомаркеры эндометриоза – современные тенденции // *Проблемы репродукции*. – 2018. – Т.24, вып.1. – С.57-62 [Adamyan LV, Aznaurova YAB. Biomarkery endometrioza – sovremennyye tendencii [Biomarkers of endometriosis – current trends]. *Problemy reprodukcii [Russian Journal of Human Reproduction]*. 2018; 24(1): 57-62. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/repro201824157-62
7. Moein MS, Younesi M, Mortazavi G, et al. Non-invasive diagnosis of endometriosis: Immunologic and genetic markers. *Clinica Chimica Acta*. 2023; 1(538): 70-86. DOI: 10.1016/j.cca.2022.11.013
8. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Михалева Л.М., Бекулова М.А. Грани проблемы инфильтративного эндометриоза: от патогенеза к эффективной терапии // *Гинекология*. – 2021. – Т. 23, вып. 2. – С. 117–124. [Radzinskii VE, Orazov MR, Michaleva LM, Beculova MA. Grani problemy infil'trativnogo endometrioza: ot patogeneza k effektivnoi terapii [Facets of the problem of infiltrative endometriosis: from pathogenesis to effective therapy]. *Ginekologiya [Gynecology]*. 2021; 23(2): 117-124. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200741
9. Alborzi S, Rasekhi A, Shomali Z et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging, transvaginal, and transrectal ultrasonography in deep infiltrating endometriosis. *Medicine*. 2018; 97(8): e9536. DOI: 10.1097/MD.00000000000009536
10. Zannoni L, Del Forno S, Coppola F, et al. Comparison of transvaginal sonography and computed tomography-

- colongraphy with contrast media and urographic phase for diagnosing deep infiltrating endometriosis of the posterior compartment of the pelvis: a pilot study. *Japanese Journal of Radiology*. 2017; 35(9): 546–54. DOI: 10.1007/s11604-017-0665-4
11. Pant A, Moar K, K Arora T et al. Biomarkers of endometriosis. *Clinica Chimica Acta*. 2023; 1(549): 117563. DOI: 10.1016/j.cca.2023.117563
 12. Smolarz B, Szyłto K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(19): 10554. DOI: 10.3390/ijms221910554
 13. Lagana AS, Garzon S, Gotte M, et al. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(22): E5615. DOI: 10.3390/ijms20225615
 14. Das S, Batra SK. Understanding the Unique Attributes of MUC16 (CA125): Potential Implications in Targeted Therapy. *Cancer Research*. 2015, 75 (22): 4669–4674. DOI: 10.1158/0008-5472.can-15-1050.
 15. Kimber-Trojnar Z, Pilszyk A, Niebrzydowska M, et al. The Potential of Non-Invasive Biomarkers for Early Diagnosis of Asymptomatic Patients with Endometriosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(13): 2762. DOI: 10.3390/jcm10132762
 16. Irungu S, Mavrelou D, Worthington J, et al. Discovery of non-invasive biomarkers for the diagnosis of endometriosis. *Clinical Proteomics*. 2019; 16(1): 14. DOI: 10.1186/s12014-019-9235-3
 17. Чантурия Т.З. Роль иммунологических факторов при развитии различных форм эндометриоза // Актуальные проблемы медицины и биологии. – 2018. – Т.3, вып. 3. – С.25-30. [Chanturiya TZ. Rol' immunologicheskikh faktorov pri razvitiy razlichnykh form endometrioza [Role of immunological factors in the development of endometriosis]. *Aktual'nye problemy mediciny i biologii* [Actual problems of medicine and biology]. 2018; 3(3): 25–30. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/-2587-4926-2018-10033
 18. Anastasiu CV, Moga MA, Neculau EA, et al. Biomarkers for the Noninvasive Diagnosis of Endometriosis: State of the Art and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(5): 1750. DOI: 10.3390/ijms21051750
 19. Киселев М.А., Репина Н.Б. Неинвазивная диагностика эндометриоза: обзор современных биомаркеров периферической крови и эндометрия // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2020. – Т. 28, вып. 3. – С. 371-376. [Kiselev MA, Repina NB. Neinvazivnaya diagnostika endometrioza: obzor sovremennykh biomarkerov perifericheskoi krovi i endometriya [Noninvasive diagnosis of endometriosis: a review of modern biomarkers of peripheral blood and endometrium]. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P.Pavlova* [Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I. P. Pavlov]. 2020; 28(3): 371–376. (In Russ.)]. DOI:10.23888/PAVLOVJ2020283371-376
 20. Cho HY, Kyung MS. CYFRA 21-1 and Placental Growth Factor as Screening Markers for Endometriosis. *Medical Science Monitor*. 2019; 25: 1087-1092. DOI:10.12659/MSM.912787
 21. Wang J, Cong S, Wu H, et al. Identification and Analysis of Potential Autophagy-Related Biomarkers in Endometriosis by WGCNA. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2021; 8:743012. DOI: 10.3389/fmolb.2021.743012
 22. Maia LM, Rocha AL, Del Puerto HL, et al. Plasma urocortin-1 as a preoperative marker of endometriosis in symptomatic women. *Gynecological Endocrinology*. 2018; 34 (3): 202–205. DOI: 10.1080/09513590.2017.1380188
 23. Garo LP. Contribution of MicroRNAs to autoimmune diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2016; 73 (10): 2041-2051. DOI: 10.1007/s00018-016-2167-4
 24. Mikhaleva LM, Davydov AI, Patsap OI, et al. Malignant Transformation and Associated Biomarkers of Ovarian Endometriosis: A Narrative Review. *Advances in Therapy*. 2020; 37(6): 2580-2603. DOI: 10.1007/s12325-020-01363-5
 25. Gu CL, Zhang Z, Fan WS, et al. Identification of MicroRNAs as Potential Biomarkers in Ovarian Endometriosis. *Reproductive Sciences*. 2020; 27(9): 1715-1723. DOI: 10.1007/s43032-020-00148-z
 26. Zafari N, Tarafdari AM, Izadi P, et al. A Panel of Plasma miRNAs 199b-3p, 224–225p and Let-7d-3p as Non-Invasive Diagnostic Biomarkers for Endometriosis. *Reproductive Sciences*. 2021; 28(4): 991-999. DOI: 10.1007/s43032-020-00415-z
 27. Zhuo Z, Wang C, Yu H. Plasma microRNAs can be a potential diagnostic biomarker for endometriosis. *Ginekologia Polska*. 2022; 93(6): 450-459. DOI: 10.5603/GP.a2021.0127
 28. Moustafa S, Burn M, Mamillapalli R, et al. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020; 223 (4): 557. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.02.050
 29. Bendifallah S, Dabi Y, Suisse S, et al. Bioinformatics Approach to MicroRNA-Sequencing Analysis Based on Human Saliva Samples of Patients with Endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(14): 8045. DOI: 10.3390/ijms23148045
 30. Bendifallah S, Suisse S, Puchar A, et al. Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(3): 612. DOI: 10.3390/jcm11030612
 31. Wang WT, Sun YM, Huang W, et al. Genome-wide Long Non-coding RNA Analysis Identified Circulating LncRNAs as Novel Non-invasive Diagnostic Biomarkers for Gynecological Disease. *Scientific Report*. 2016; 6(1): 23343. DOI: 10.1038/srep23343
 32. Liu S, Xin W, Tang X, et al. LncRNA H19 Overexpression in Endometriosis and its Utility as a Novel Biomarker for Predicting Recurrence. *Reproductive Sciences*. 2020; 27(9): 1687-1697. DOI: 10.1007/s43032-019-00129-x
 33. Cui L, Chen S, Wang D, et al. LINC01116 promotes proliferation and migration of endometrial stromal cells by targeting FOXP1 via sponging miR-9-5p in endometriosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2021; 25(4):2000-2012. DOI: 10.1111/jcmm.16039
 34. Chang CY, Tseng CC, Lai MT, et al. Genetic impacts on thermostability of onco-lncRNA HOTAIR during the development and progression of endometriosis. *PLoS ONE*. 2021; 16 (3): e0248168. DOI: 10.1371/journal.pone.0248168
 35. Riccio LDGC, Santulli P, Marcellin L, et al. Immunology of endometriosis. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2018; 50: 39-49. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2018.01.010
 36. Symons LK, Miller JE, Kay VR, et al. The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends in Molecular Medicine*. 2018; 24(9):748-62. DOI:10.1016/j.molmed.2018.07.004
 37. Chen S, Liu Y, Zhong Z, et al. Peritoneal immune microenvironment of endometriosis: Role and therapeutic perspectives. *Frontiers in Immunology*. 2023; 14: 14. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1134663
 38. Rezaie J, Ahmadi M, Ravanbakhsh R, et al. Tumor-derived extracellular vesicles: The metastatic organotropism drivers. *Life Sciences*. 2022; 289: 120216. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.120216
 39. Soroczynska K, Zareba L, Dlugolecka M, et al. Immunosuppressive Extracellular Vesicles as a Linking Factor in

- the Development of Tumor and Endometriotic Lesions in the Gynecologic Tract. *Cells*. 2022; 11(9): 1483. DOI: 10.3390/cells11091483
40. Esfandyari S, Elkafas H, Chugh RM, et al. Exosomes as Biomarkers for Female Reproductive Diseases Diagnosis and Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(4): 2165. DOI: 10.3390/ijms22042165
 41. Hsu C, Hsieh T, Lin H, et al. Characterization and Proteomic Analysis of Endometrial Stromal Cell-Derived Small Extracellular Vesicles. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2021; 106(5): 1516-1529. DOI: 10.1210/clinem/dgab045
 42. Hudson QJ, Ashjaei K, Perricos A, et al. Endometriosis patients show an increased M2 response in the peritoneal CD14+low/CD68+low macrophage subpopulation coupled with an increase in the T-helper 2 and T-regulatory cells. *Reproductive Sciences*. 2020; 27(10): 1920–31. DOI: 10.1007/s43032-020-00211-9
 43. Choi YS, Kim S, Oh YS, et al. Elevated serum interleukin-32 levels in patients with endometriosis: A cross-sectional study. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2019; 82(2): e13149. DOI: 10.1111/aji.13149
 44. Флорова М.С., Ярмолинская М.И., Ткаченко Н.Н., и др. Роль системы инсулин/инсулиноподобный фактор роста в патогенезе генитального эндометриоза // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т. 70, вып. 3. - С. 65–74. [Florova MS, Yarmolinskaya MI, Tkachenko NN, et al. Rol' sistemy insulin/ insulinopodobnyi factor rosta v patogeneze genital'nogo endometrioza [The role of the insulin/insulin-like growth factor system in the pathogenesis of genital endometriosis]. *Zhurnal akusherstva i zhenskich boleznei* [Journal of Obstetrics and Women's Diseases]. 2021; 70(3): 65–74. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/JOWD58194
 45. Mirabi P, Alamolhoda SH, Golsorkhtabamiri M, et al. Prolactin concentration in various stages of endometriosis in infertile women. *Jornal Brasileiro de Reproducao Assistida*. 2019, 23(3): 225–229. DOI: 10.5935/1518-0557.20190020
 46. Kokot I, Piwowar A, Jędryka M, et al. Diagnostic Significance of Selected Serum Inflammatory Markers in Women with Advanced Endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(5): 2295. DOI: 10.3390/ijms22052295
 47. Молотков А.С., Ярмолинская М.И. Значение анти-мюллера гормона при наружном генитальном эндометриозе // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2021. – Т. 15, вып. 2. – С.182–188. [Molotkov AS, Yarmolinskaya MI. Znachenie antimullerova gormona pri naruzhnom genital'nom endometrioze [The value of anti-muller hormone in external genital endometriosis]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija* [Obstetrics, Gynecology and Reproduction]. 2021; 15(2): 182- 188. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.164
 48. Ихтиярова Г.А., Аслонова М.Ж., Курбанова З.Ш., Калиматова Д.М. Перспективы диагностики эндометриоза с учетом роли генетических факторов в патогенезе заболевания //Русский медицинский журнал. Мать и дитя. – 2021. – Т. 4, вып. 1.- С.12–16. [Ikhtiyarova GA, Aslonova MZh, Kurbanova ZSh, Kalimatova DM. Perspektivy diagnostiki endometrioza s uchetom roli geneticheskich faktorov v patogeneze zabolevaniya [Promising diagnostic tools for endometriosis given the pathogenic role of genetic factors]. *Russkii medicinskii zhurnal. Mat' i ditya* [Russian Journal of Woman and Child Health]. 2021; 4(1):12–16. (In Russ.)]. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-12-16
 49. Абитова М. З., Оразов М. Р., Хамошина М. Б., и др. Эндометриоз яичников – прогнозирование рецидивов: современная парадигма // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2020. – Т. 8, вып. 3. - С. 115-120. [Abitova MZ, Orazov MR, Chamoshina MB, et al. Endometriozi yaichnikov – prognozirovanie recedivov: sovremennaya paradigma [Ovarian endometriosis – relapse prediction: a modern paradigm]. *Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniya* [Obstetrics and Gynecology: News. Opinions. Training]. 2020; 8(3): 115-120. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-13019
 50. Liu C, Chen YJ, Chen M, et al. A novel non-invasive molecular biomarker in ovarian endometriosis: estrogen-related receptor A. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2020; 302 (2): 405–414. DOI: 10.1007/s00404-020-05611-5