

УДК 618.145-007.415

<https://doi.org/10.33619/2414-2948/94/19>

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ МАКРОФАГОВ И НЕЙТРОФИЛОВ В РАЗВИТИИ ЭНДОМЕТРИОЗА

©*Мартынова Л. Б.*, Самарская городская больница №6,

г. Самара, Россия, lybov.borisovna@mail.ru

©*Чаулин А. М.*, ORCID: 0000-0002-2712-0227, SPIN-код: 1107-0875, Самарский
государственный медицинский университет, Самарский областной клинический
кардиологический диспансер, г. Самара, Россия, alekseymichailovich22976@gmail.com

©*Ваньков В. А.*, ORCID: 0000-0001-5724-5621, SPIN-код: 2833-8636,
канд. мед. наук, Самарский государственный медицинский университет,
г. Самара, Россия, vva_samara@mail.ru

©*Григорьева Ю. В.*, ORCID: 0000-0002-7228-1003, SPIN-код: 6033-0205, д-р мед. наук,
Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, histology@bk.ru

MODERN IDEAS ON THE ROLE OF MACROPHAGES AND NEUTROPHILS IN THE DEVELOPMENT OF ENDOMETRIOSIS

©*Martynova L.*, Samara City Hospital no.6, Samara, Russia, lybov.borisovna@mail.ru

©*Chaulin A.*, ORCID: 0000-0002-2712-0227, SPIN-code: 1107-0875, Samara Regional
Cardiology Dispensary, Samara State Medical University,
Samara, Russia, alekseymichailovich22976@gmail.com

©*Vankov V.*, ORCID: 0000-0001-5724-5621, SPIN-code: 2833-8636, M.D.,
Samara State Medical University, Samara, Russia, vva_samara@mail.ru

©*Grigoryeva Yu.*, ORCID: 0000-0002-7228-1003, SPIN-code: 6033-0205,
Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia, histology@bk.ru

Аннотация. Эндометриоз является одним из распространенных гинекологических заболеваний. Методы диагностики и лечения эндометриоза несовершенны, что, вероятно, обусловлено, недостаточной изученностью патогенеза данного заболевания. В последнее время усилия исследований сосредоточены на изучении иммуновоспалительных механизмов в развитии и прогрессировании эндометриоза. Понимание патогенетических механизмов эндометриоза важно для открытия новых лабораторных биомаркеров для ранней диагностики и новых мишеней для терапевтического воздействия. В данной статье суммируются сведения о роли одних из основных клеток иммунной системы (макрофагов и нейтрофилов) в патогенезе эндометриоза.

Abstract. Endometriosis is one of the most common gynecological diseases. Methods of diagnosis and treatment of endometriosis are imperfect, which is probably due to insufficient knowledge of the pathogenesis of this disease. Recently, research efforts have focused on the study of immunoinflammatory mechanisms in the development and progression of endometriosis. Understanding the pathogenetic mechanisms of endometriosis is important for the discovery of new laboratory biomarkers for early diagnosis and new targets for therapeutic effects. This article summarizes information on the role of some of the main cells of the immune system (macrophages and neutrophils) in the pathogenesis of endometriosis.

Ключевые слова: эндометриоз, воспаление, макрофаги, нейтрофилы, патогенез.

Keywords: endometriosis, inflammation, macrophages, neutrophils, pathogenesis.

Эпидемиология и основные патогенетические теории развития эндометриоза

В соответствии с современными представлениями, эндометриоз представляет собой эстроген-зависимое гинекологическое заболевание, определяемое как разрастание эндометриальных стромальных клеток и желез вне матки, в основном, но не исключительно, в брюшине и яичниках [1, 2]. В клинической картине эндометриоза ведущими симптомами являются хроническая боль в области таза, дисменорея, диспареуния, дисхезия и бесплодие [1–3].

Согласно статистическим данным, примерно 10% женщин (200 млн) репродуктивного возраста страдают эндометриозом [4]. Эндометриоз наносит значимые ущерб современному здравоохранению, поскольку значительно увеличивает риск бесплодия среди женщин моложе 35 лет [5] и влечет за собой повышение ежегодных расходов (примерно на 10000 евро) на лечение женщин, проживающих в Европе, США и Австралии [6]. Несмотря на то, что эндометриоз считается доброкачественной патологией, ряд недавних обсервационных исследований показал наличие ассоциации между эндометриозом и повышением риска развития рака яичников [7, 8]. При этом злокачественная трансформация клеток, по мнению исследователей, является следствием усиления оксидативного стресса и повреждения клеток эндометрия [7, 8].

В настоящее время эндометриоз считается трудно диагностируемой патологией, так как его подтверждение достигается только инвазивными методами, такими как лапароскопия [1]. Важным фактором, способствующим задержке диагностики, является отсутствие неинвазивных методов выявления эндометриоза. Несмотря на то, что эндометриоз может протекать бессимптомно, хронические тазовые боли, усиливающиеся в период менструации, а также бесплодие побуждают женщин обратиться за помощью [9].

Что касается доступных методов лечения, наиболее распространенными являются гормональная супрессия или хирургическое иссечение/абляция видимых поражений, оба из которых являются неэффективными методами лечения из-за побочных эффектов, которые они влекут за собой, и частого повторного появления эндометриозных поражений, соответственно [1, 10].

На сегодняшний день существует несколько основных теорий развития эндометриоза: теория целомической метаплазии, теория эмбрионального покоя, теория происхождения стволовых клеток, теория метастазирования или сосудистой диссеминации, теория ретроградной менструации Сэмсона и др. [1, 9–11]. Среди данных теорий, наибольшее признание среди исследователей получила теория Сэмсона [9]. Эта теория предполагает, что во время менструации клетки эндометрия и фрагменты тканей перетекают через фаллопиевы трубы и имплантируются в брюшную полость [1]. Однако, хотя ретроградная менструация наблюдается у большинства женщин, только у 10% из них развивается патология [1]. Поэтому считается, что для развития эндометриоза необходимы другие факторы, которые повышают выживаемость клеток, клеточную инвазию, ангиогенез и рост клеток. Имунные факторы местной среды могут способствовать формированию и прогрессированию эндометриоза. Фактически, многие исследования продемонстрировали связь между различными типами иммунных клеток и развитием эндометриоза [1, 9–15]. Данная статья нацелена на обсуждении роли макрофагов и нейтрофилов в развитии эндометриоза.

Роль макрофагов в развитии эндометриоза

Макрофаги являются очень универсальными клетками не только с точки зрения их функций, но также было показано, что их фенотип варьируется в зависимости от типа иммунного ответа, необходимого против различных типов повреждений тканей [1]. Одним из свидетельств в пользу роли макрофагов в развитии эндометриоза являются исследования, которые демонстрируют, что количество макрофагов повышено в перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом [16]. Кроме того, значительное увеличение числа макрофагов было также обнаружено в эутопическом эндометрии у женщин с эндометриозом [17]. Используя крысиную модель эндометриоза, Haber et al. продемонстрировали, что истощение макрофагов приводит к снижению риска развития и роста эндометриоза [18]. Эти данные предполагают, что макрофаги играют важную роль не только в возникновении заболевания, но и его прогрессировании. Предполагается несколько механизмов, с помощью которых макрофаги участвуют в развитии эндометриоза, частности индукция воспаления, стимулирование ангиогенеза, прямое воздействие на эндометриоидные клетки, снижение активности фагоцитоза, изменении соотношения фенотипов макрофагов (M1/M2), роль макрофагов в формировании болевых ощущений при эндометриозе. Ниже мы последовательно рассмотрим данные механизмы и их роль в развитии и прогрессировании эндометриоза.

Роль макрофагов в индукции воспаления при эндометриозе.

Ряд исследовательских данных позволяет рассматривать эндометриоз как воспалительную патологию, которая тесно связана с нарушением функционирования макрофагов, которая проявляется избыточной продукцией множества воспалительных цитокинов, которые поддерживают и усиливают хронический воспалительный процесс [19–24].

В экспериментальном исследовании показано, что помимо увеличения количества перитонеальных макрофагов, они подвержены значимой активации ядерным (транскрипционным) фактором каппа В (κB) [19] и после своей активации продуцируют более высокие уровни провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α , интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-10, ИЛ-2, ИЛ-1 β , трансформирующий фактор роста- β [20–27]. Данные цитокины участвуют в рекрутировании моноцитов, трансформации моноцитов в макрофаги, пролиферации эндометриальных стромальных клеток и усилению адгезии эндометриальных стромальных клеток к компонентам внеклеточного матрикса. Таким образом, секретируя ряд вышеперечисленных провоспалительных цитокинов, макрофаги могут способствовать установлению воспалительной среды, благоприятной для развития эндометриоза.

Роль макрофагов в стимулировании ангиогенеза при эндометриозе

Макрофаги также способствуют ангиогенезу, который необходим для развития эндометриоза. Перитонеальные макрофаги известны как источник сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), который способствует росту кровеносных сосудов в очагах эндометриоза [28]. Кроме того, Tie2-экспрессирующие макрофаги, известные как ассоциированные с опухолью макрофаги с высокой проангиогенной активностью, привлекаются к очагам эндометриоза человека и поддерживают жизнеспособность новообразованных сосудов у мышей с моделью эндометриоза [29]. Точно так же истощение макрофагов [30] или введение бевацизумаба, рекомбинантного гуманизированного

моноклонального антитела к VEGF-A [31], приводило к уменьшению образования эндометриоидного поражения в исследованиях на мышах.

Прямое воздействие макрофагов на эндометриоидные клетки при эндометриозе

Последние данные свидетельствуют о том, что макрофаги непосредственно воздействуют на эндометриоидные клетки и способствуют развитию заболевания. Совместное культивирование с макрофагами значительно усиливает клеточную пролиферацию [32, 33], продукцию цитокина, регулируемого при активации, экспрессируемого и секретируемого нормальными Т-клетками (RANTES), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и альфа-цепи рецептора интерлейкина 1 (ИЛ-1 RA) [32], клоногенность, инвазивность, и активацию Stat3 в эндометриоидных стромальных клетках [32, 33]. Тем самым, эти результаты показывают, что рост эндометриоидных поражений усиливается макрофагами, которые непосредственно воздействуют на эндометриоидные клетки.

Снижение активности фагоцитоза макрофагов при эндометриозе

При эндометриозе увеличивается как количество макрофагов, так и их провоспалительные и проангиогенные свойства; однако во многих исследованиях сообщается, что фагоцитарная способность макрофагов снижена у пациенток с эндометриозом. Например, было продемонстрировано, что у перитонеальных макрофагов, выделенных от пациентов с эндометриозом, была снижена фагоцитарная способность, и это снижение было вызвано снижением экспрессии кластера дифференцировки 36 (CD36), рецептора-мусорщика [34]. Кроме того, ингибирование CD36 снижало фагоцитарную способность и способствовало развитию эндометриоидных поражений в мышинной модели [35]. Также сообщается, что аннексин А2 на макрофагах отвечает за их фагоцитарную способность, и его экспрессия снижена в перитонеальных макрофагах женщин с эндометриозом [36]. В совокупности снижение фагоцитарной активности, опосредованной макрофагами, может способствовать патогенезу эндометриоза.

Фенотипы макрофагов M1/M2 при эндометриозе

В 2000 году Миллс с соавт. [37] предложили новую классификацию макрофагов, подразделив их на два фенотипа: M1 и M2, при этом, макрофаги M1 доминируют при остром воспалительном статусе, тогда как макрофаги M2 активируются при раке. Что касается эндометриоза, Vassì et al. сообщили о значительном увеличении макрофагов M2 в перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом [30]. Авторы также показали, что внутрибрюшинная инъекция макрофагов M2 способствовала росту очагов эндометриоза на мышинной модели. Активация макрофагов M2 была также выявлена при эндометриозе макаков-резусов [38]. В другом исследовании Takebayashi et al. сообщили о более высоком соотношении M1/M2 в эндометрии у пациенток с эндометриозом [39]. Дальнейшие функциональные характеристики показали, что макрофаги M2 при эндометриозе значительно экспрессируют матриксные металлопротеиназы (ММП), такие как ММП-9 [40], ММП-27 [41], цитокины ИЛ-10 и ИЛ-12 [42], однако, экспрессия ММП-1 и ММП-2 была ниже, чем в контрольной группе [40]. Хотя характеристика фенотипом макрофагов при эндометриозе на данный момент не полностью выяснена, эти результаты подразумевают, что определенные субпопуляции макрофагов M2 могут быть ответственны за патогенез эндометриоза, что нуждается в дальнейшем изучении и уточнении.

Боль, связанная с макрофагами при эндометриозе

В последние годы стало известно, что периферическое нейровоспаление, процесс, характеризующийся инфильтрацией нервных волокон и окончаний макрофагами и лейкоцитами в очаге развития эндометриоза, играет ключевую роль в возникновении боли, связанной с эндометриозом. По данным исследования, в очагах эндометриоза нервные волокна были инфильтрированы скоплениями макрофагов [43]. Кроме того, в другом экспериментальном исследовании было продемонстрировано, что эстрадиол усиливает инфильтрацию нервных волокон макрофагами, нейровоспаление и болевые сигналы в очаге эндометриоза [44]. Однако, на сегодня данные по этому вопросу относительно немногочисленны и для уточнения роли макрофагов в болевых симптомах, связанных с эндометриозом, требуются дополнительные исследования.

Роль нейтрофилов в патогенезе эндометриоза

Нейтрофилы играют ключевую роль практически во всех воспалительных заболеваниях, при многих острых, хронических, аутоиммунных, инфекционных и неинфекционных состояниях [45–49]. На сегодняшний день многие исследования показали, что нейтрофилы также играют роль и в патогенезе эндометриоза.

Нейтрофилы и хемотаксические факторы нейтрофилов в перитонеальной жидкости

Согласно данным клинических исследований, количество нейтрофилов в перитонеальной жидкости повышено у больных эндометриозом, особенно в запущенных стадиях [50, 51]. Помимо этого, хемотаксические факторы нейтрофилов, такие как окогенген- α , регулирующий рост (GRO- α) [52, 53], ИЛ-8 [54], пептид, активирующий эпителиальные нейтрофилы-78 (ENA-78) [55], и пептиды нейтрофилов человека 1, 2 и 3 [50], также повышаются в перитонеальной жидкости у больных эндометриозом. Все эти хемотаксические факторы могут привлекать нейтрофилы в брюшную полость.

Нейтрофилы в патогенезе эндометриоза

Недавно исследовательская группа провела исследование на животных с использованием мышинной модели эндометриоза и продемонстрировала, что истощение нейтрофилов с использованием антитела снижает образование эндометриоидных поражений [56]. В этом исследовании истощение нейтрофилов на ранней стадии уменьшало образование эндометриоидных очагов поражений, что позволяет предположить, что нейтрофилы необходимы для начального формирования эндометриоза, но не для прогрессирования заболевания.

Механизмы, с помощью которых нейтрофилы усиливают эндометриоз

Было предложено несколько механизмов, с помощью которых нейтрофилы усиливают эндометриоз, но большая часть того, что известно на сегодня, основана на экспрессии цитокинов нейтрофилами. Так, нейтрофилы продуцируют провоспалительные цитокины, такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [57], ИЛ-8 [58], и хемокиновый лиганд-10 (CXCL10) [58], которые могут способствовать прогрессированию заболевания. Исследователи показали, что нейтрофилы, которые накапливаются при эндометриозе яичников, экспрессируют ИЛ-17А. Кроме того, ИЛ-17А стимулирует эндометриоидные стромальные клетки и увеличивает их секрецию хемокинового лиганда-1 (CXCL1), который

привлекает больше нейтрофилов, вызывая перманентное воспаление, характерное для эндометриоза [59]. Помимо этого, недавно было установлено, что нейтрофильные внеклеточные ловушки были вовлечены в патогенез эндометриоза, поскольку было показано, что они более распространены в брюшной полости у пациентов с эндометриозом [60]. Специфические действия цитокинов, секретируемых нейтрофилами и нейтрофильными внеклеточными ловушками в патогенезе эндометриоза, являются предметом продолжающихся исследований.

Возможные клинические применения нейтрофилов при эндометриозе

Что касается диагностики или обнаружения заболевания, многие исследования были направлены на поиск корреляции между количеством нейтрофилов периферической крови и наличием или тяжестью эндометриоза. Соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) было предложено в качестве потенциальной меры тяжести заболевания. NLR положительно коррелировал с тяжестью эндометриоза, свидетельствовал о прогрессировании заболевания и был эффективен в качестве диагностического инструмента для эндометриоза [61]. В клиническом исследовании NLR также оказался полезным для диагностики эндометриоза у пациенток [62]. Напротив, некоторые исследования не обнаружили корреляции между NLR и наличием или тяжестью эндометриоза [63, 64], тем самым опровергая высокую диагностическую эффективность NLR при эндометриозе. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы объяснить это несоответствие. Что касается терапевтических стратегий, нейтрофилы сами по себе являются потенциальными мишенями для борьбы с эндометриозом.

Заключение

Таким образом, на основании проведенного анализа литературы можно говорить о важной роли макрофагов и нейтрофилов в патогенезе эндометриоза. Так, макрофаги играют важную роль не только в возникновении эндометриоза, но и его прогрессировании посредством ряда механизмов: индукция воспаления, стимулирование ангиогенеза, прямое воздействие на эндометриоидные клетки, снижение активности фагоцитоза, изменении соотношения фенотипов макрофагов (M1/M2), и формирования болевых ощущений при эндометриозе. Нейтрофилы, преимущественно, ответственны за ранние этапы патогенеза эндометриоза посредством выработки многочисленных провоспалительных цитокинов и нейтрофильных внеклеточных ловушек. Необходимы дальнейшие исследования экспериментального и клинического характера для уточнения роли макрофагов и нейтрофилов в развитии и прогрессировании эндометриоза, что поможет открыть ряд новых специфических лабораторных биомаркеров для диагностики данного заболевания и поиска новых терапевтических мишеней для ведения пациенток, страдающих эндометриозом.

Список литературы:

1. Ramírez-Pavez T. N., Martínez-Esparza M., Ruiz-Alcaraz A. J., Marín-Sánchez P., Machado-Linde F., García-Peñarrubia P. The role of peritoneal macrophages in endometriosis // International Journal of Molecular Sciences. 2021. V. 22. №19. P. 10792. <https://doi.org/10.3390/ijms221910792>
2. Zondervan K. T., Becker C. M., Koga K. Endometriosis // Nature Reviews Disease Primers. 2018. №4. P. 9. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0008-5>
3. Унанян А. Л. Эндометриоз и репродуктивное здоровье женщин // Акушерство,

гинекология и репродукция. 2010. Т. 4. №3. С. 6-11.

4. As-Sanie S., Black R., Giudice L. C., Valbrun T. G., Gupta J., Jones B., Nebel R. A. Assessing research gaps and unmet needs in endometriosis // American journal of obstetrics and gynecology. 2019. V. 221. №2. P. 86-94. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.033>

5. Prescott J., Farland L. V., Tobias D. K., Gaskins A. J., Spiegelman D., Chavarro J. E., Missmer S. A. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility // Human Reproduction. 2016. V. 31. №7. P. 1475-1482. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew085>

6. Adoamnei E., Moran-Sanchez I., Sanchez-Ferrer M. L., Mendiola J., Prieto-Sanchez M. T., Monino-Garcia M., Torres-Cantero A. M. Health-Related Quality of Life in Adult Spanish Women with Endometriomas or Deep Infiltrating Endometriosis: A Case-Control Study // International journal of environmental research and public health. 2021. V. 18. №11. P. 5586. <https://doi.org/10.3390/ijerph18115586>

7. Kajiyama H., Suzuki S., Yoshihara M., Tamauchi S., Yoshikawa N., Niimi K., Kikkawa F. Endometriosis and cancer // Free Radical Biology and Medicine. 2019. V. 133. P. 186-192. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.015>

8. Guo S. W. Cancer-associated mutations in endometriosis: shedding light on the pathogenesis and pathophysiology // Human Reproduction Update. 2020. V. 26. №3. P. 423-449. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz047>

9. Адамян Л. В., Арсланян К. Н., Логинова О. Н., Манукян Л. М., Харченко Э. И. Иммунологические аспекты эндометриоза: обзор литературы // Лечащий врач. 2020. №4. С. 37.

10. Grigoryeva J., Suvorova G., Chaulin A., Chemidronov S., Vankov V., Kulakova O., Bovtunova S. Concerning some morphofunctional aspects of the uterine cervical ripening // Archiv Euromedica. 2020. V. 10. №4. P. 41. <http://dx.doi.org/10.35630/2199-885X/2020/10/4.10>

11. Grigorieva Y. V., Suvorova G. N., Chaulin A. M., Yukhimets S. N., Chemidronov S. N., Vankov V. N. Some Molecular Mechanisms of Cervical Ripening // International Journal of Biomedicine. 2020. V. 10. №4. P. 324-329. [https://doi.org/10.21103/Article10\(4\)_RA3](https://doi.org/10.21103/Article10(4)_RA3)

12. Bedaiwy M. A., Alfaraaj S., Yong P., Casper R. New developments in the medical treatment of endometriosis // Fertility and sterility. 2017. V. 107. №3. P. 555-565. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.025>

13. Османова Ф. Т. Роль иммунологических факторов в патогенезе наружного генитального эндометриоза у женщин // Фундаментальные исследования. 2013. №9-1. P. 108-111.

14. Chen S., Liu Y., Zhong Z., Wei C., Liu Y., Zhu X. Peritoneal immune microenvironment of endometriosis: Role and therapeutic perspectives // Frontiers in Immunology. 2023. V. 14. P. 1134663. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1134663>

15. Osuga Y., Koga K., Hirota Y., Hirata T., Yoshino O., Taketani Y. Lymphocytes in endometriosis // American journal of reproductive immunology. 2011. V. 65. №1. P. 1-10. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00887.x>

16. Hill J. A., Faris H. M., Schiff I., Anderson D. J. Characterization of leukocyte subpopulations in the peritoneal fluid of women with endometriosis // Fertility and sterility. 1988. V. 50. №2. P. 216-222. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)60062-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)60062-6)

17. Berbic M., Schulke L., Markham R., Tokushige N., Russell P., Fraser I. S. Macrophage expression in endometrium of women with and without endometriosis // Human reproduction. 2009. V. 24. №2. P. 325-332. <https://doi.org/10.1093/humrep/den393>

18. Haber E., Danenberg H. D., Koroukhov N., Ron-El R., Golomb G., Schachter M.

Peritoneal macrophage depletion by liposomal bisphosphonate attenuates endometriosis in the rat model // Human Reproduction. 2009. V. 24. №2. P. 398-407. <https://doi.org/10.1093/humrep/den375>

19. Lousse J. C., Van Langendonckt A., González-Ramos R., Defrère S., Renkin E., Donnez J. Increased activation of nuclear factor-kappa B (NF-κB) in isolated peritoneal macrophages of patients with endometriosis // Fertility and sterility. 2008. V. 90. №1. P. 217-220. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.06.015>

20. Montagna P., Capellino S., Villaggio B., Remorgida V., Ragni N., Cutolo M., Ferrero S. Peritoneal fluid macrophages in endometriosis: correlation between the expression of estrogen receptors and inflammation // Fertility and sterility. 2008. V. 90. №1. P. 156-164. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.11.200>

21. Jiang J., Jiang Z., Xue M. Serum and peritoneal fluid levels of interleukin-6 and interleukin-37 as biomarkers for endometriosis // Gynecological endocrinology. 2019. V. 35. №7. P. 571-575. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1554034>

22. Burns K. A., Thomas S. Y., Hamilton K. J., Young S. L., Cook D. N., Korach K. S. Early endometriosis in females is directed by immune-mediated estrogen receptor α and IL-6 cross-talk // Endocrinology. 2018. V. 159. №1. P. 103-118. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00562>

23. Suen J. L., Chang Y., Chiu P. R., Hsieh T. H., Hsi E., Chen Y. C., Tsai E. M. Serum level of IL-10 is increased in patients with endometriosis, and IL-10 promotes the growth of lesions in a murine model // The American journal of pathology. 2014. V. 184. №2. P. 464-471. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.10.023>

24. Kalu E., Sumar N., Giannopoulos T., Patel P., Croucher C., Sherriff E., Bansal A. Cytokine profiles in serum and peritoneal fluid from infertile women with and without endometriosis // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2007. V. 33. №4. P. 490-495. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2007.00569.x>

25. Sikora J., Smycz-Kubańska M., Mielczarek-Palacz A., Bednarek I., Kondera-Anasz Z. The involvement of multifunctional TGF-β and related cytokines in pathogenesis of endometriosis // Immunology Letters. 2018. V. 201. P. 31-37. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.10.011>

26. Lu H., Yang H. L., Zhou W. J., Lai Z. Z., Qiu X. M., Fu Q., Li M. Q. Rapamycin prevents spontaneous abortion by triggering decidual stromal cell autophagy-mediated NK cell residence // Autophagy. 2021. V. 17. №9. P. 2511-2527. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1833515>

27. Tarokh M., Ghaffari Novin M., Poordast T., Taviana Z., Nazarian H., Norouzian M., Ghareh-Fard B. Serum and peritoneal fluid cytokine profiles in infertile women with endometriosis // Iranian Journal of Immunology. 2019. V. 16. №2. P. 151-162. <https://doi.org/10.22034/iji.2019.80258>

28. McLaren J., Prentice A., Charnock-Jones D. S., Millican S. A., Müller K. H., Sharkey A. M., Smith S. K. Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids // The Journal of clinical investigation. 1996. V. 98. №2. P. 482-489. <https://doi.org/10.1172/JCI118815>

29. Capobianco A., Monno A., Cottone L., Venneri M. A., Bizziato D., Di Puppo F., Rovere-Querini P. Proangiogenic Tie2+ macrophages infiltrate human and murine endometriotic lesions and dictate their growth in a mouse model of the disease // The American journal of pathology. 2011. V. 179. №5. P. 2651-2659. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.07.029>

30. Bacci M., Capobianco A., Monno A., Cottone L., Di Puppo F., Camisa B., Rovere-Querini P. Macrophages are alternatively activated in patients with endometriosis and required for growth and vascularization of lesions in a mouse model of disease // The American journal of pathology.

2009. V. 175. №2. P. 547-556. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.081011>

31. Ricci A. G., Olivares C. N., Bilotas M. A., Meresman G. F., Barañao R. I. Effect of vascular endothelial growth factor inhibition on endometrial implant development in a murine model of endometriosis // *Reproductive Sciences*. 2011. V. 18. №7. P. 614-622. <https://doi.org/10.1177/1933719110395406>

32. Itoh F., Komohara Y., Takaishi K., Honda R., Tashiro H., Kyo S., Takeya M. Possible involvement of signal transducer and activator of transcription-3 in cell-cell interactions of peritoneal macrophages and endometrial stromal cells in human endometriosis // *Fertility and sterility*. 2013. V. 99. №6. P. 1705-1713. e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.01.133>

33. Shao J., Zhang B., Yu J. J., Wei C. Y., Zhou W. J., Chang K. K., Li M. Q. Macrophages promote the growth and invasion of endometrial stromal cells by downregulating IL-24 in endometriosis // *Reproduction*. 2016. V. 152. №6. P. 673-682. <https://doi.org/10.1530/REP-16-0278>

34. Chuang P. C., Wu M. H., Shoji Y., Tsai S. J. Downregulation of CD36 results in reduced phagocytic ability of peritoneal macrophages of women with endometriosis // *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2009. V. 219. №2. P. 232-241. <https://doi.org/10.1002/path.2588>

35. Chuang P. C., Lin Y. J., Wu M. H., Wing L. Y. C., Shoji Y., Tsai S. J. Inhibition of CD36-dependent phagocytosis by prostaglandin E2 contributes to the development of endometriosis // *The American journal of pathology*. 2010. V. 176. №2. P. 850-860. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090551>

36. Wu M. H., Chuang P. C., Lin Y. J., Tsai S. J. Suppression of annexin A2 by prostaglandin E2 impairs phagocytic ability of peritoneal macrophages in women with endometriosis // *Human Reproduction*. 2013. V. 28. №4. P. 1045-1053. <https://doi.org/10.1093/humrep/det003>

37. Mills C. D., Kincaid K., Alt J. M., Heilman M. J., Hill A. M. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm // *The Journal of immunology*. 2000. V. 164. №12. P. 6166-6173. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.12.6166>

38. Smith M. D., Barg E., Weedon H., Papangelis V., Smeets T., Tak P. P., Ahern M. J. Microarchitecture and protective mechanisms in synovial tissue from clinically and arthroscopically normal knee joints // *Annals of the rheumatic diseases*. 2003. V. 62. №4. P. 303-307. <https://doi.org/10.1136/ard.62.4.303>

39. Takebayashi A., Kimura F., Kishi Y., Ishida M., Takahashi A., Yamanaka A., Murakami T. Subpopulations of macrophages within eutopic endometrium of endometriosis patients // *American Journal of Reproductive Immunology*. 2015. V. 73. №3. P. 221-231. <https://doi.org/10.1111/aji.12331>

40. Wang Y. et al. The M2 polarization of macrophage induced by fractalkine in the endometriotic milieu enhances invasiveness of endometrial stromal cells // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2014. V. 7. №1. P. 194.

41. Cominelli A., Gaide Chevonnay H. P., Lemoine P., Courtoy P. J., Marbaix E., Henriot P. Matrix metalloproteinase-27 is expressed in CD163+/CD206+ M2 macrophages in the cycling human endometrium and in superficial endometriotic lesions // *Molecular human reproduction*. 2014. V. 20. №8. P. 767-775. <https://doi.org/10.1093/molehr/gau034>

42. Wang X. Q., Yu J., Luo X. Z., Shi Y. L., Wang Y., Wang L., Li D. J. The high level of RANTES in the ectopic milieu recruits macrophages and induces their tolerance in progression of endometriosis // *Journal of molecular endocrinology*. 2010. V. 45. №5. P. 291. <http://dx.doi.org/10.1677/JME-09-0177>

43. Tran L. V. P., Tokushige N., Berbic M., Markham R., Fraser I. S. Macrophages and nerve

fibres in peritoneal endometriosis // Human reproduction. 2009. V. 24. №4. P. 835-841. <https://doi.org/10.1093/humrep/den483>

44. Greaves E., Temp J., Esnal-Zufiurre A., Mechsner S., Horne A. W., Saunders P. T. Estradiol is a critical mediator of macrophage-nerve cross talk in peritoneal endometriosis // The American journal of pathology. 2015. V. 185. №8. P. 2286-2297. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.04.012>

45. Kolaczowska E., Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation // Nature reviews immunology. 2013. V. 13. №3. P. 159-175. <https://doi.org/10.1038/nri3399>

46. Chaulin A. M., Grigoryeva Y. V., Duplyakov D. V. About the role of immuno-inflammatory mechanisms in the pathogenesis of atherosclerosis // European Journal of Natural History. 2020. №5. P. 2-6. <https://doi.org/10.17513/ejnh.34123>

47. Чаулин А. М., Григорьева Ю. В., Павлова Т. В., Дупляков Д. В. Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно-сосудистых заболеваниях // Российский кардиологический журнал. 2020. №12. С. 172-178. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3923>

48. Чаулин А. М., Григорьева Ю. В. Воспаление при атеросклерозе: от теории к практике // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №10. С. 186-205. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/59/21>

49. Чаулин А. М., Григорьева Ю. В., Суворова Г. Н., Дупляков Д. В. Экспериментальные модели атеросклероза на кроликах // Морфологические ведомости. 2020. Т. 28. №4. С. 78-87. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2020.28\(4\):461](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2020.28(4):461)

50. Milewski Ł., Dziunycz P., Barcz E., Radomski D., Roszkowski P. I., Korczak-Kowalska G., Malejczyk J. Increased levels of human neutrophil peptides 1, 2, and 3 in peritoneal fluid of patients with endometriosis: association with neutrophils, T cells and IL-8 // Journal of reproductive immunology. 2011. T. 91. №1-2. С. 64-70. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.05.008>

51. Tariverdian N., Siedentopf F., Rucke M., Blois S. M., Klapp B. F., Kentenich H., Arck P. C. Intraperitoneal immune cell status in infertile women with and without endometriosis // Journal of reproductive immunology. 2009. V. 80. №1-2. P. 80-90. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2008.12.005>

52. Szamatowicz J., Ludański P., Tomaszewska I., Szamatowicz M. Chemokine growth-regulated- α : a possible role in the pathogenesis of endometriosis // Gynecological Endocrinology. 2002. V. 16. №2. P. 137-141. <https://doi.org/10.1080/gye.16.2.137.141>

53. Oral E., Seli E., Bahtiyar M. O., Olive D. L., Arici A. Growth-regulated α expression in the peritoneal environment with endometriosis // Obstetrics & Gynecology. 1996. V. 88. №6. P. 1050-1056. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(96\)00361-4](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(96)00361-4)

54. Ryan I. P., Tseng J. F., Schriock E. D., Khorram O., Landers D. V., Taylor R. N. Interleukin-8 concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis // Fertility and sterility. 1995. V. 63. №4. P. 929-932. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)57506-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)57506-2)

55. Suzumori N., Katano K., Suzumori K. Peritoneal fluid concentrations of epithelial neutrophil-activating peptide-78 correlate with the severity of endometriosis // Fertility and sterility. 2004. V. 81. №2. P. 305-308. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.08.011>

56. Takamura M., Koga K., Izumi G., Urata Y., Nagai M., Hasegawa A., Osuga Y. Neutrophil depletion reduces endometriotic lesion formation in mice // American journal of reproductive immunology. 2016. V. 76. №3. P. 193-198. <https://doi.org/10.1111/aji.12540>

57. Na Y. J., Yang S. H., Baek D. W., Lee D. H., Kim K. H., Choi Y. M., Lee K. S. Effects of peritoneal fluid from endometriosis patients on the release of vascular endothelial growth factor by

neutrophils and monocytes // Human Reproduction. 2006. V. 21. №7. P. 1846-1855. <https://doi.org/10.1093/humrep/del077>

58. Kim J. Y., Lee D. H., Joo J. K., Jin J. O., Wang J. W., Hong Y. S., Lee K. S. Effects of Peritoneal Fluid from Endometriosis Patients on Interferon- γ -Induced Protein-10 (CXCL10) and Interleukin-8 (CXCL8) Released by Neutrophils and CD4⁺ T Cells // American Journal of Reproductive Immunology. 2009. V. 62. №3. P. 128-138. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2009.00722.x>

59. Takamura M., Osuga Y., Izumi G., Yoshino O., Koga K., Saito A., Taketani Y. Interleukin-17A is present in neutrophils in endometrioma and stimulates the secretion of growth-regulated oncogene- α (Gro- α) from endometrioma stromal cells // Fertility and sterility. 2012. T. 98. №5. P. 1218-1224. e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.07.1117>

60. Berkes E., Oehmke F., Tinneberg H. R., Preissner K. T., Saffarzadeh M. Association of neutrophil extracellular traps with endometriosis-related chronic inflammation // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2014. V. 183. P. 193-200. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.10.040>

61. Cho S., Cho H., Nam A., Kim H. Y., Choi Y. S., Park K. H., Lee B. S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an adjunct to CA-125 for the diagnosis of endometriosis // Fertility and sterility. 2008. V. 90. №6. P. 2073-2079. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.03.061>

62. Yang H., Lang J. H., Zhu L., Wang S., Sha G. H., Zhang Y. Diagnostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the combination of serum CA-125 for stages III and IV endometriosis // Chinese Medical Journal. 2013. V. 126. №11. P. 2011-2014.

63. Kim S. K., Park J. Y., Jee B. C., Suh C. S., Kim S. H. Association of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and CA 125 with the endometriosis score // Clinical and experimental reproductive medicine. 2014. V. 41. №4. P. 151. <https://doi.org/10.5653%2Fcerm.2014.41.4.151>

64. Yavuzcan A., Çağlar M., Üstün Y., Dilbaz S., Özdemir İ., Yıldız E., Kumru S. Evaluation of mean platelet volume, neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in advanced stage endometriosis with endometrioma // Journal of the Turkish German Gynecological Association. 2013. V. 14. №4. P. 210. <https://doi.org/10.5152%2Fjtgg.2013.55452>

References:

1. Ramírez-Pavez, T. N., Martínez-Esparza, M., Ruiz-Alcaraz, A. J., Marín-Sánchez, P., Machado-Linde, F., & García-Peñarrubia, P. (2021). The role of peritoneal macrophages in endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), 10792. <https://doi.org/10.3390/ijms221910792>

2. Zondervan, K. T., Becker, C. M., Koga, K. et al. Endometriosis // Nature Reviews Disease Primers. 2018. №4. P. 9. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0008-5>

3. Unanyan, A. L. (2010). Endometrioz i reproduktivnoe zdorov'e zhenshchin. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*, 4(3), 6-11.

4. As-Sanie, S., Black, R., Giudice, L. C., Valbrun, T. G., Gupta, J., Jones, B., ... & Nebel, R. A. (2019). Assessing research gaps and unmet needs in endometriosis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 221(2), 86-94. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.033>

5. Prescott, J., Farland, L. V., Tobias, D. K., Gaskins, A. J., Spiegelman, D., Chavarro, J. E., ... & Missmer, S. A. (2016). A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Human Reproduction*, 31(7), 1475-1482. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew085>

6. Adoamnei, E., Moran-Sanchez, I., Sanchez-Ferrer, M. L., Mendiola, J., Prieto-Sanchez, M. T., Monino-Garcia, M., ... & Torres-Cantero, A. M. (2021). Health-Related Quality of Life in Adult

Spanish Women with Endometriomas or Deep Infiltrating Endometriosis: A Case-Control Study. *International journal of environmental research and public health*, 18(11), 5586. <https://doi.org/10.3390/ijerph18115586>

7. Kajiyama, H., Suzuki, S., Yoshihara, M., Tamauchi, S., Yoshikawa, N., Niimi, K., ... & Kikkawa, F. (2019). Endometriosis and cancer. *Free Radical Biology and Medicine*, 133, 186-192. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.015>

8. Guo, S. W. (2020). Cancer-associated mutations in endometriosis: shedding light on the pathogenesis and pathophysiology. *Human Reproduction Update*, 26(3), 423-449. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz047>

9. Adamyan, L. V., Arslanyan, K. N., Loginova, O. N., Manukyan, L. M., & Kharchenko, E. I. (2020). Immunologicheskie aspekty endometrioza: obzor literatury. *Lechashchii vrach*, (4), 37.10. (in Russian). Grigoryeva, J., Suvorova, G., Chaulin, A., Chemidronov, S., Vankov, V., Kulakova, O., & Bovtunova, S. (2020). Concerning some morphofunctional aspects of the uterine cervical ripening. *Archiv Euromedica*, 10(4), 41. <http://dx.doi.org/10.35630/2199-885X/2020/10/4.10>

11. Grigorieva, Y. V., Suvorova, G. N., Chaulin, A. M., Yukhimets, S. N., Chemidronov, S. N., & Vankov, V. N. (2020). Some Molecular Mechanisms of Cervical Ripening. *International Journal of Biomedicine*, 10(4), 324-329. [https://doi.org/10.21103/Article10\(4\)_RA3](https://doi.org/10.21103/Article10(4)_RA3)

12. Bedaiwy, M. A., Alfaraj, S., Yong, P., & Casper, R. (2017). New developments in the medical treatment of endometriosis. *Fertility and sterility*, 107(3), 555-565. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.025>

13. Osmanova, F. T. (2013). Rol' immunologicheskikh faktorov v patogeneze naruzhnogo genital'nogo endometrioza u zhenshchin. *Fundamental'nye issledovaniya*, (9-1), 108-111. (in Russian).

14. Chen, S., Liu, Y., Zhong, Z., Wei, C., Liu, Y., & Zhu, X. (2023). Peritoneal immune microenvironment of endometriosis: Role and therapeutic perspectives. *Frontiers in Immunology*, 14, 1134663. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1134663>

15. Osuga, Y., Koga, K., Hirota, Y., Hirata, T., Yoshino, O., & Taketani, Y. (2011). Lymphocytes in endometriosis. *American journal of reproductive immunology*, 65(1), 1-10. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00887.x>

16. Hill, J. A., Faris, H. M., Schiff, I., & Anderson, D. J. (1988). Characterization of leukocyte subpopulations in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertility and sterility*, 50(2), 216-222. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)60062-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)60062-6)

17. Berbic, M., Schulke, L., Markham, R., Tokushige, N., Russell, P., & Fraser, I. S. (2009). Macrophage expression in endometrium of women with and without endometriosis. *Human reproduction*, 24(2), 325-332. <https://doi.org/10.1093/humrep/den393>

18. Haber, E., Danenberg, H. D., Koroukhov, N., Ron-El, R., Golomb, G., & Schachter, M. (2009). Peritoneal macrophage depletion by liposomal bisphosphonate attenuates endometriosis in the rat model. *Human Reproduction*, 24(2), 398-407. <https://doi.org/10.1093/humrep/den375>

19. Lousse, J. C., Van Langendonck, A., González-Ramos, R., Defrère, S., Renkin, E., & Donnez, J. (2008). Increased activation of nuclear factor-kappa B (NF-κB) in isolated peritoneal macrophages of patients with endometriosis. *Fertility and sterility*, 90(1), 217-220. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.06.015>

20. Montagna, P., Capellino, S., Villaggio, B., Remorgida, V., Ragni, N., Cutolo, M., & Ferrero, S. (2008). Peritoneal fluid macrophages in endometriosis: correlation between the expression of estrogen receptors and inflammation. *Fertility and sterility*, 90(1), 156-164. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.11.200>

21. Jiang, J., Jiang, Z., & Xue, M. (2019). Serum and peritoneal fluid levels of interleukin-6 and interleukin-37 as biomarkers for endometriosis. *Gynecological endocrinology*, 35(7), 571-575. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1554034>
22. Burns, K. A., Thomas, S. Y., Hamilton, K. J., Young, S. L., Cook, D. N., & Korach, K. S. (2018). Early endometriosis in females is directed by immune-mediated estrogen receptor α and IL-6 cross-talk. *Endocrinology*, 159(1), 103-118. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00562>
23. Suen, J. L., Chang, Y., Chiu, P. R., Hsieh, T. H., Hsi, E., Chen, Y. C., ... & Tsai, E. M. (2014). Serum level of IL-10 is increased in patients with endometriosis, and IL-10 promotes the growth of lesions in a murine model. *The American journal of pathology*, 184(2), 464-471. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.10.023>
24. Kalu, E., Sumar, N., Giannopoulos, T., Patel, P., Croucher, C., Sherriff, E., & Bansal, A. (2007). Cytokine profiles in serum and peritoneal fluid from infertile women with and without endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 33(4), 490-495. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2007.00569.x>
25. Sikora, J., Smycz-Kubańska, M., Mielczarek-Palacz, A., Bednarek, I., & Kondera-Anasz, Z. (2018). The involvement of multifunctional TGF- β and related cytokines in pathogenesis of endometriosis. *Immunology Letters*, 201, 31-37. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.10.011>
26. Lu, H., Yang, H. L., Zhou, W. J., Lai, Z. Z., Qiu, X. M., Fu, Q., ... & Li, M. Q. (2021). Rapamycin prevents spontaneous abortion by triggering decidual stromal cell autophagy-mediated NK cell residence. *Autophagy*, 17(9), 2511-2527. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1833515>
27. Tarokh, M., Ghaffari Novin, M., Poordast, T., Tavana, Z., Nazarian, H., Norouzian, M., & Gharesi-Fard, B. (2019). Serum and peritoneal fluid cytokine profiles in infertile women with endometriosis. *Iranian Journal of Immunology*, 16(2), 151-162. <https://doi.org/10.22034/iji.2019.80258>
28. McLaren, J., Prentice, A., Charnock-Jones, D. S., Millican, S. A., Müller, K. H., Sharkey, A. M., & Smith, S. K. (1996). Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids. *The Journal of clinical investigation*, 98(2), 482-489. <https://doi.org/10.1172/JCI118815>
29. Capobianco, A., Monno, A., Cottone, L., Venneri, M. A., Biziato, D., Di Puppo, F., ... & Rovere-Querini, P. (2011). Proangiogenic Tie2⁺ macrophages infiltrate human and murine endometriotic lesions and dictate their growth in a mouse model of the disease. *The American journal of pathology*, 179(5), 2651-2659. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.07.029>
30. Bacci, M., Capobianco, A., Monno, A., Cottone, L., Di Puppo, F., Camisa, B., ... & Rovere-Querini, P. (2009). Macrophages are alternatively activated in patients with endometriosis and required for growth and vascularization of lesions in a mouse model of disease. *The American journal of pathology*, 175(2), 547-556. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.081011>
31. Ricci, A. G., Olivares, C. N., Bilotas, M. A., Meresman, G. F., & Barañao, R. I. (2011). Effect of vascular endothelial growth factor inhibition on endometrial implant development in a murine model of endometriosis. *Reproductive Sciences*, 18(7), 614-622. <https://doi.org/10.1177/1933719110395406>
32. Itoh, F., Komohara, Y., Takaishi, K., Honda, R., Tashiro, H., Kyo, S., ... & Takeya, M. (2013). Possible involvement of signal transducer and activator of transcription-3 in cell-cell interactions of peritoneal macrophages and endometrial stromal cells in human endometriosis. *Fertility and sterility*, 99(6), 1705-1713. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.01.133>
33. Shao, J., Zhang, B., Yu, J. J., Wei, C. Y., Zhou, W. J., Chang, K. K., ... & Li, M. Q. (2016). Macrophages promote the growth and invasion of endometrial stromal cells by

downregulating IL-24 in endometriosis. *Reproduction*, 152(6), 673-682. <https://doi.org/10.1530/REP-16-0278>

34. Chuang, P. C., Wu, M. H., Shoji, Y., & Tsai, S. J. (2009). Downregulation of CD36 results in reduced phagocytic ability of peritoneal macrophages of women with endometriosis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 219(2), 232-241. <https://doi.org/10.1002/path.2588>

35. Chuang, P. C., Lin, Y. J., Wu, M. H., Wing, L. Y. C., Shoji, Y., & Tsai, S. J. (2010). Inhibition of CD36-dependent phagocytosis by prostaglandin E2 contributes to the development of endometriosis. *The American journal of pathology*, 176(2), 850-860. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090551>

36. Wu, M. H., Chuang, P. C., Lin, Y. J., & Tsai, S. J. (2013). Suppression of annexin A2 by prostaglandin E2 impairs phagocytic ability of peritoneal macrophages in women with endometriosis. *Human Reproduction*, 28(4), 1045-1053. <https://doi.org/10.1093/humrep/det003>

37. Mills, C. D., Kincaid, K., Alt, J. M., Heilman, M. J., & Hill, A. M. (2000). M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm. *The Journal of immunology*, 164(12), 6166-6173. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.12.6166>

38. Smith, M. D., Barg, E., Weedon, H., Papangelis, V., Smeets, T., Tak, P. P., ... & Ahern, M. J. (2003). Microarchitecture and protective mechanisms in synovial tissue from clinically and arthroscopically normal knee joints. *Annals of the rheumatic diseases*, 62(4), 303-307. <https://doi.org/10.1136%2Fard.62.4.303>

39. Takebayashi, A., Kimura, F., Kishi, Y., Ishida, M., Takahashi, A., Yamanaka, A., ... & Murakami, T. (2015). Subpopulations of macrophages within eutopic endometrium of endometriosis patients. *American Journal of Reproductive Immunology*, 73(3), 221-231. <https://doi.org/10.1111/aji.12331>

40. Wang, Y., Fu, Y., Xue, S., Ai, A., Chen, H., Lyu, Q., & Kuang, Y. (2014). The M2 polarization of macrophage induced by fractalkine in the endometriotic milieu enhances invasiveness of endometrial stromal cells. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 7(1), 194.

41. Cominelli, A., Gaide Chevronnay, H. P., Lemoine, P., Courtoy, P. J., Marbaix, E., & Henriot, P. (2014). Matrix metalloproteinase-27 is expressed in CD163+/CD206+ M2 macrophages in the cycling human endometrium and in superficial endometriotic lesions. *Molecular human reproduction*, 20(8), 767-775. <https://doi.org/10.1093/molehr/gau034>

42. Wang, X. Q., Yu, J., Luo, X. Z., Shi, Y. L., Wang, Y., Wang, L., & Li, D. J. (2010). The high level of RANTES in the ectopic milieu recruits macrophages and induces their tolerance in progression of endometriosis. *Journal of molecular endocrinology*, 45(5), 291. <http://dx.doi.org/10.1677/JME-09-0177>

43. Tran, L. V. P., Tokushige, N., Berbic, M., Markham, R., & Fraser, I. S. (2009). Macrophages and nerve fibres in peritoneal endometriosis. *Human reproduction*, 24(4), 835-841. <https://doi.org/10.1093/humrep/den483>

44. Greaves, E., Temp, J., Esnal-Zufiurre, A., Mechsner, S., Horne, A. W., & Saunders, P. T. (2015). Estradiol is a critical mediator of macrophage-nerve cross talk in peritoneal endometriosis. *The American journal of pathology*, 185(8), 2286-2297. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.04.012>

45. Kolaczowska, E., & Kubes, P. (2013). Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nature reviews immunology*, 13(3), 159-175. <https://doi.org/10.1038/nri3399>

46. Chaulin, A. M., Grigoryeva, Y. V., & Duplyakov, D. V. (2020). About the role of

immuno-inflammatory mechanisms in the pathogenesis of atherosclerosis. *European Journal of Natural History*, (5), 2-6. <https://doi.org/10.17513/ejnh.34123>

47. Chaulin A. M., Grigoreva Yu. V., Pavlova T. V., Duplyakov D. V. (2020). Diagnosticheskaya tsennost' klinicheskogo analiza krovi pri serdechno-sosudistyykh zabolevaniyakh. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 25(12), 3923. (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3923>

48. Chaulin, A., & Grigoryeva, Ju. (2020). Inflammation in Atherosclerosis: From Theory to Practice. *Bulletin of Science and Practice*, 6(10), 186-205. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/59/21>

49. Chaulin, A. M., Grigoreva, Yu. V., Suvorova, G. N., & Duplyakov, D. V. (2020). Eksperimental'nye modeli ateroskleroz na krolikakh. *Morfologicheskie vedomosti*, 28(4), 78-87. (in Russian). [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2020.28\(4\):461](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2020.28(4):461)

50. Milewski, Ł., Dziunycz, P., Barcz, E., Radomski, D., Roszkowski, P. I., Korczak-Kowalska, G., ... & Malejczyk, J. (2011). Increased levels of human neutrophil peptides 1, 2, and 3 in peritoneal fluid of patients with endometriosis: association with neutrophils, T cells and IL-8. *Journal of reproductive immunology*, 91(1-2), 64-70. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.05.008>

51. Tariverdian, N., Siedentopf, F., Rütke, M., Blois, S. M., Klapp, B. F., Kantenich, H., & Arck, P. C. (2009). Intraperitoneal immune cell status in infertile women with and without endometriosis. *Journal of reproductive immunology*, 80(1-2), 80-90. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2008.12.005>

52. Szamatowicz, J., Ludański, P., Tomaszewska, I., & Szamatowicz, M. (2002). Chemokine growth-regulated- α : a possible role in the pathogenesis of endometriosis. *Gynecological Endocrinology*, 16(2), 137-141. <https://doi.org/10.1080/gye.16.2.137.141>

53. Oral, E., Seli, E., Bahtiyar, M. O., Olive, D. L., & Arici, A. (1996). Growth-regulated α expression in the peritoneal environment with endometriosis. *Obstetrics & Gynecology*, 88(6), 1050-1056. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(96\)00361-4](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(96)00361-4)

54. Ryan, I. P., Tseng, J. F., Schriock, E. D., Khorram, O., Landers, D. V., & Taylor, R. N. (1995). Interleukin-8 concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertility and sterility*, 63(4), 929-932. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)57506-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)57506-2)

55. Suzumori, N., Katano, K., & Suzumori, K. (2004). Peritoneal fluid concentrations of epithelial neutrophil-activating peptide-78 correlate with the severity of endometriosis. *Fertility and sterility*, 81(2), 305-308. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.08.011>

56. Takamura, M., Koga, K., Izumi, G., Urata, Y., Nagai, M., Hasegawa, A., ... & Osuga, Y. (2016). Neutrophil depletion reduces endometriotic lesion formation in mice. *American journal of reproductive immunology*, 76(3), 193-198. <https://doi.org/10.1111/aji.12540>

57. Na, Y. J., Yang, S. H., Baek, D. W., Lee, D. H., Kim, K. H., Choi, Y. M., ... & Lee, K. S. (2006). Effects of peritoneal fluid from endometriosis patients on the release of vascular endothelial growth factor by neutrophils and monocytes. *Human Reproduction*, 21(7), 1846-1855. <https://doi.org/10.1093/humrep/del077>

58. Kim, J. Y., Lee, D. H., Joo, J. K., Jin, J. O., Wang, J. W., Hong, Y. S., ... & Lee, K. S. (2009). Effects of Peritoneal Fluid from Endometriosis Patients on Interferon- γ -Induced Protein-10 (CXCL10) and Interleukin-8 (CXCL8) Released by Neutrophils and CD4⁺ T Cells. *American Journal of Reproductive Immunology*, 62(3), 128-138. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2009.00722.x>

59. Takamura, M., Osuga, Y., Izumi, G., Yoshino, O., Koga, K., Saito, A., ... & Taketani, Y. (2012). Interleukin-17A is present in neutrophils in endometrioma and stimulates the secretion of

growth-regulated oncogene- α (Gro- α) from endometrioma stromal cells. *Fertility and sterility*, 98(5), 1218-1224. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.07.1117>

60. Berkes, E., Oehmke, F., Tinneberg, H. R., Preissner, K. T., & Saffarzadeh, M. (2014). Association of neutrophil extracellular traps with endometriosis-related chronic inflammation. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 183, 193-200. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.10.040>

61. Cho, S., Cho, H., Nam, A., Kim, H. Y., Choi, Y. S., Park, K. H., ... & Lee, B. S. (2008). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an adjunct to CA-125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertility and sterility*, 90(6), 2073-2079.

62. Yang, H., Lang, J. H., Zhu, L., Wang, S., Sha, G. H., & Zhang, Y. (2013). Diagnostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the combination of serum CA-125 for stages III and IV endometriosis. *Chin Med J (Engl)*, 126(11), 2011-2014.

63. Kim, S. K., Park, J. Y., Jee, B. C., Suh, C. S., & Kim, S. H. (2014). Association of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and CA 125 with the endometriosis score. *Clinical and experimental reproductive medicine*, 41(4), 151. <https://doi.org/10.5653%2Fcerm.2014.41.4.151>

64. Yavuzcan, A., Çağlar, M., Üstün, Y., Dilbaz, S., Özdemir, İ., Yıldız, E., ... & Kumru, S. (2013). Evaluation of mean platelet volume, neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in advanced stage endometriosis with endometrioma. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 14(4), 210. <https://doi.org/10.5152%2Fjtga.2013.55452>

Работа поступила
в редакцию 14.08.2023 г.

Принята к публикации
25.08.2023 г.

Ссылка для цитирования:

Мартынова Л. Б., Чаулин А. М., Ваньков В. А., Григорьева Ю. В. Современные представления о роли макрофагов и нейтрофилов в развитии эндометриоза // Бюллетень науки и практики. 2023. Т. 9. №9. С. 159-174. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/94/19>

Cite as (APA):

Martynova, L., Chaulin, A., Vankov, V., & Grigoryeva, Yu. (2023). Modern Ideas on the Role of Macrophages and Neutrophils in the Development of Endometriosis. *Bulletin of Science and Practice*, 9(9), 159-174. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/94/19>