

- Broeck T, Brunckhorst O, Darraugh J et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2024 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. Eur Urol. 2024; S0302-2838 (24)02306-6. doi: 10.1016/j.eururo.2024.04.010.
28. Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL Jr, Freedland SJ. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014; 23 (12): 2936-42. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0795.
29. Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, Govorov A, Kimura T, Kido Met al. Prevalence of prostate cancer on autopsy: cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men. J Natl Cancer Inst. 2013; 105 (14): 1050-8. doi: 10.1093/jnci/djt151.
- Вперше надійшла до редакції 05.02.2025 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК 618.14-007.415-02: 618.14-002.2-07
DOI: <https://zenodo.org/records/15648787>

ПОКАЗНИКИ СИГНАЛЬНИХ ПЕПТИДІВ ЗАПАЛЕННЯ НИЗЬКОЇ ГРАДАЦІЇ У ПАЦІЄНТОК З ЕНДОМЕТРІОЗОМ ЯЄЧНИКІВ ТА БЕЗПЛІДДЯМ

**Бігун Р.В., Геник Н.І., Островська О.М., Римарчук М.І., Левицький І.В.,
Перхулин О.М., Кишакевич І.Т.**

*Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України, м.
Івано-Франківськ
ruslana.gotsaniuk@gmail.com*

DATA ON SIGNAL PEPTIDES OF LOW-GRADE INFLAMMATION IN PATIENTS WITH OVARIAN ENDOMETRIOSIS AND INFERTILITY

**Bihun R.V., Henyk N.I., Ostrovska O.M., Rymarchuk M.I., Levytskyi I.V.,
Perkhulyn O.M., Kyshakevych I.T.**

*Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine,
Ivano-Frankivsk*

Summary/Резюме

In the structure of gynecological diseases, endometriosis ranks third, and in groups of women with chronic pelvic pain syndrome, dysmenorrhoea, dyspareunia, menometrorrhagia, perimenstrual abnormal uterine bleeding, its share reaches 60 %, causing psychovegetative manifestations and fertility disorders in 55 % of cases. The aim of the study was to find markers of low-grade chronic inflammatory process in patients with ovarian endometriosis and infertility. *Materials and methods of the study.* A comprehensive clinical and laboratory study of 120 patients was conducted, where 30 women formed the control group, the main group included 45 patients with infertility and recurrent endometriomas and a history of surgical intervention for this pathology, and the comparison group included 45 patients with infertility and newly diagnosed ovarian endometriomas. Serum concentrations of C-reactive protein (CRP), procalcitonin, and the level of one of the representatives of the class of antimicrobial proteins — neopterin — were assessed, and the results were statistically and mathematically processed. *Results of the study and their discussion.* Patients with recurrent forms had a statistically higher percentage of secondary infertility, a high proportion of chronic pelvic inflammatory processes and endocervicitis (2.1 and 2.4 times, respectively), adenomyosis and external genital endometriosis — 3.3 times, and a twice higher proportion of vaginal mucosal

microbiome disorders and viral-bacterial associations. The most frequent complaints were chronic pelvic pain syndrome, dyspareunia, algodysmenorrhoea and perimenstrual uterine bleeding. There was a statistically significant increase (3.2 times compared with the control group) in neopterin in recurrent endometriomas in patients with impaired reproductive function in the absence of significant deviations in the comparison group ($p < 0.05$). Its level was 2.2 times higher in the case of recurrent endometriomas, and similar results were demonstrated by CRP parameters. The study of these biomarkers at the local level in cervical mucus demonstrated a 3.8-fold increase in CRP and 3.2-fold increase in neopterin parameters in patients of the main group. *Conclusions.* In the case of recurrent endometriomas, the clinical picture is characterised by a progressive course, accompanied by dysmenorrhoea, abnormal uterine bleeding, infertility and chronic pelvic pain syndrome. The study of the main markers of the inflammatory response demonstrates an increase in the serum concentration of C-reactive protein and neopterin, and their parameters at the local level — by 3.8 times and 3.2 times, respectively, compared to the control data ($p < 0.05$). It is advisable to include these biological transmitters in the diagnostic algorithm as criteria for the severity of the inflammatory component of endometrial functional failure in patients with infertility.

Key words: *benign ovarian cysts, genital endometriosis and ovarian endometrioma, chronic pelvic pain, infertility, dysmenorrhoea, perimenstrual abnormal uterine bleeding, markers of inflammation.*

У структурі гінекологічних захворювань ендометріоз займає третє місце, а у групах жінок з синдромом хронічного тазового болю, дисменореї, диспареунії, менометрорагії, перименструальних аномальних маткових кровотеч його частка досягає 60 %, обумовлюючи психовеgetативні прояви та порушення фертильності у 55 % спостережень. *Метою* роботи стало пошук маркерів хронічного запального процесу низької градації у пацієнок з ендометріозом яєчників та безпліддям. *Матеріали та методи дослідження.* Проведено комплексне клініко-лабораторне дослідження 120 пацієнок, де 30 жінок сформували контрольну групу, у основну групу увійшли 45 пацієнок з безпліддям і рецидивуючими ендометріомами та хірургічним втручанням з приводу даної патології в анамнезі, у групу порівняння — 45 пацієнок із безпліддям та вперше діагностованими ендометріомами яєчників. Проведено оцінку рівня сироваткової концентрації С-реактивного протеїну (CRP), прокальцитоніну та рівня одного із представників класу антимікробних протеїнів — неоптерину, і статистичну та математичну обробку результатів. *Результати дослідження та їх обговорення.* У пацієнок з рецидивуючими формами встановлено статистично вищий відсоток вторинного безпліддя, високу частку хронічних запальних процесів органів малого тазу та ендocerвіцитів (у 2,1 та 2,4 рази відповідно), аденоміозу та зовнішнього генітального ендометріозу — у 3,3 рази, удвічі більшою була доля порушення мікробіому слизової піхви та вірусно-бактеріальних асоціацій. Найбільш частими скаргами були синдром хронічного тазового болю, диспареунія, альгодисменорея та перименструальні маткові кровотечі. Відмітили статистично-вірогідне підвищення (у 3,2 рази проти даних групи контролю) неоптерину у випадку рецидивуючих ендометріом у пацієнок з порушеною репродуктивною функцією при відсутності достовірних відхилень у групі порівняння ($p < 0,05$). Його рівень був у 2,2 рази вищим у випадку рецидивуючих ендометріом, схожі результати демонстрували параметри CRP. Проведене дослідження показників вказаних біомаркерів на локальному рівні у цервікальному слизі продемонстрували зростання у 3,8 рази CRP та у 3,2 рази параметрів неоптерину у пацієнок основної групи. *Висновки.* У випадку рецидивуючих форм ендометріом клінічна картина характеризується прогресуючим перебігом, супроводжується дис-

менореєю, аномальними матковими кровотечами, безпліддям та синдромом хронічного тазового болю. Дослідження основних маркерів запальної відповіді демонструє зростання сироваткової концентрації С-реактивного протеїну та неоптерину, та їх параметрів на локальному рівні — у 3,8 раза та у 3,2 раза відповідно проти даних контролю ($p < 0,05$). Вказані біологічні трансмітери доцільно включати в діагностичний алгоритм як критерії вираженості запального компоненту функціональної недостатності ендометрію у пацієнок з безпліддям.

Ключові слова: доброякісні кісти яєчників, генітальний ендометріоз та ендометріома яєчників, хронічний тазовий біль, безпліддя, дисменорея, перименструальні аномальні маткові кровотечі, маркери запального процесу.

Актуальність

У структурі гінекологічних захворювань ендометріоз займає третє місце, а у групах жінок з синдромом хронічного тазового болю, дисменореї, диспареунії, менометрорагії, перименструальних аномальних маткових кровотеч його частка досягає 60 %, обумовлюючи психовегетативні прояви та порушення фертильності у 55 % спостережень [1, 3, 22, 23]. При цьому, локалізація ендометріодних гетеротопій у яєчниках за частотою займає друге місце, де, не зважаючи на хірургічну інтервенцію та гормональну терапію, частота рецидивів зберігає високі показники без тенденції до зниження [3, 9].

Доцільність пошуку специфічних маркерів ендометріальної недостатності у випадку генітального ендометріозу обумовлена прогресуючим хронічним перебігом захворювання, що сприяє зниженню репродуктивного потенціалу та порушенню параметрів репродуктивного здоров'я. Оцінка ролі окремих запальних біомаркерів, як і терапевтичного впливу та корекції виявлених змін, є багатообіцяючим напрямком наукового пошуку, що дозволить розробити ефективні стратегії вирішення мультидисциплінарних проблем у даній категорії пацієнок [8, 10]. Питання взаємозв'язку запального процесу та ендометріозу у багаточисленних публікаціях вітчизняних та зарубіжних дослідників знаходить підтвердження у розвитку вторинного хронічного ендометриту як наслідку імунної відповіді на тривалу персистенцію ендометріодних гетеротопій [3, 20].

У роботі Педаченко Н.Ю. та співавт. представлено огляд наукових досліджень останніх років, які демонструють асоціацію ендометріозу із більше як тридцяти-сорока іншими патологічними станами організму, де у 76 % жінок домінують запальні процеси тазових органів [3]. Авторами підкреслено зростання ризику розвитку ендометріозу у 1,5 рази у пацієнок з ендометритом, що дозволило віднести до групи предикторів розвитку ендометріозу вплив хронічного запалення [3, 13, 15, 24]. Не виключено вплив інфектів на гіперпродукцію прозапальних цитокінів як потенційних предикторів розвитку ендометріозу [16]. За даними Freitag N. та співавт. хронічний ендометрит виявлено у 53 % жінок групи ендометріозу, що у 2,7 рази частіше [9].

Окремі роботи демонструють, що додатковим фактором ризику розвитку рецидиву ендометріозу яєчника є хронічний запальний процес органів малого тазу [4, 18]. Наукові положення, які отримали підтвердження у останні роки, дозволяють вважати патогенетичними механізмами більшості гінекологічних захворювань загальні та місцеві закономірності синдрому системного запалення низької градації, проте ствердження щодо ролі та прогностичної значимості окремих запальних біомаркерів є дискусійними та суперечливими [6, 12, 19].

Надзвичайну цікавість викликає дослідження динаміки маркерів системного запалення та антимікробних пептидів, які відіграють ключову роль у захисті репродуктивного тракту жінки [5, 21]. Серед відомих біомаркерів запального процесу найбільш вивченими і широко доступни-

ми організмі є С-реактивний білок (СРБ, CRP — от англ. C-reactive protein) — важливий патогенетичний фактор та ранній індикатор системного та судинного запалення, викликаного бактеріальними інфекціями та імунопатологічними станами, підвищення якого розглядають як критерій нестабільності захисних сил організму [7]. Ще одним біомаркером є неоптерин — низькомолекулярна гетероциклічна сполука, яка утворюється у клітинах крові з гуанозинтрифосфату під впливом інтерферону- γ [21], біологічна роль якого не до кінця вивчена, хоча зниження рівнів неоптерину та С-реактивного білка, а також протизапального пулу цитокінів може бути свідченням виснаження імунної системи та ознакою нестабільності імунного захисту [2, 18]. Згідно з літературними даними, дисрегуляція про- та протизапальних медіаторів на місцевому рівні, поряд із прогресивним зростанням вогнища цитопатологічних змін, супроводжується неефективною активацією адаптивної імунної відповіді, що неминуче призведе до подальшої конверсії інфекції та прогресування запалення [14, 17].

Патогенетичні аспекти генітального ендометріозу, зокрема ендометріоми яєчників, демонструють багатогранність, не до кінця визначені та оцінені, що сприяє урізноманітненню підходів до діагностики та терапії. Саме тому, на сьогодні особливу увагу дослідників привертають ті наукові напрямки, метою яких є розкриття патофізіологічних процесів, що сприяють порушенню стану ендометрію у випадку безпліддя [11].

Метою роботи стало пошук маркерів хронічного запального процесу низької градації у пацієнок з ендометріозом яєчників та безпліддям.

Матеріали та методи дослідження

Нами було проведено комплексне клініко-лабораторне дослідження 120 пацієнок, де 30 жінок сформували контрольну групу, у основну групу увійшли 45 пацієнок з безпліддям і рецидивуючими ендометріомами та хірургічним втручанням з приводу даної патології в анамнезі,

у групу порівняння — 45 пацієнок із безпліддям та вперше діагнованими ендометріомами яєчників.

Було оцінено наступні дані: вік, тривалість безпліддя, характеристика наданих скарг, особливості менструальної та репродуктивної функції, гінекологічного та соматичного анамнезу, результати лабораторних та інструментальних методів дослідження, дані протоколу оперативного втручання, отриманої гормональної терапії. Критеріями включення стали: ранній репродуктивний вік, безпліддя, наявність ендометріоми яєчників, відсутність онкопатології та тяжких соматичних захворювань, підписана інформована згода на участь в даному дослідженні. Критерії виключення: вік молодший 18 років та старше 36 років, аномалії розвитку внутрішніх статевих органів, міома матки, що підлягає оперативному лікуванню, тяжкий інфільтративний ендометріоз, гострі запальні процеси органів малого тазу, тяжкі соматичні захворювання, онкологічні захворювання, відмова від участі у дослідженні. Сонографічне дослідження органів малого тазу проводили на ультразвуковому апараті «ALOKA-SSD-1700» (Японія) з використанням вагінального датчика (7,5 МГц). У комплексі діагностичних методів проведено оцінку рівня сироваткової концентрації С-реактивного протеїну (CRP), прокальцитоніну та рівня одного із представників класу антимікробних протеїнів — неоптерину за допомогою ELISA-TEST (enzyme-linked immunosorbent assay) із використанням стандартних наборів реактивів фірм «Biomerica», «IBL INTERNATIONAL» (Німеччина) і «DRG Diagnostics» відповідно. Статистичну та математичну обробку результатів дослідження здійснили відповідно до критеріїв варіаційно-статистичного аналізу з вирахуванням середніх величин (M), помилкою середньої арифметичної (m) та із використанням пакету комп'ютерних програм Microsoft Excel та статистичних програм Excel Microsoft Office, де достовірність групових відмінностей показників оцінювалась на основі t -критерію Ст'юдента $< 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Характеристика досліджуваних груп представлена у таблиці 1.

Слід вказати, що пацієнтки з рецидивуючими ендометріомами віднесені до старшої вікової категорії, де жінки віком 30-35 років складали половину обстежених (25 — 55,6 %). Також встановлено статистично вищий відсоток вторинного безпліддя, перш за все у пацієнток з рецидивуючими формами. Також у основній групі високою була частка хронічних запальних процесів органів малого тазу та ендометрії (у 2,1 та 2,4 раза відповідно), аденоміозу та зовнішнього генітального ендометріозу — у 3,3 раза, поєднання ендометріоми із множинними ендометріїдними гетеротопіями на очеревині, маткових трубах та серозній оболонці матки, удвічі більшою була доля порушення мікробіому слизової піхви та вірусно-бактеріальних асоціацій.

Розподіл пацієнток із врахуванням вказаних характеристик продемонстрував високу частку рецидивуючих форм доброякісних утворень яєчників розмірами < 4 см (29 —

64,4 %), тоді, як у групі вперше виявлених ендометріом переважали розміри > 4 см (19 — 42,2 %) (рис. 1).

Також, наукові посилки демонструють збільшення частки двостороннього розміщення ендометріом у випадку рецидивуючого перебігу — у 2,4 раза частіше ($p < 0,05$).

Характеристика клінічної симптоматики та скарг у досліджуваних групах представлена у таблиці 2.

Найбільш частими скаргами були синдром хронічного тазового болю, диспареунія, альгодисменорея та перименструальні маткові кровотечі. У третині спостережень у випадку рецидивуючих ендометріом відмітили скарги на дисхезію, дизуричні прояви та сексуальну дисфункцію, високою була частка поєднаної сим-

Таблиця 1.

Особливості клініко-анамнестичної оцінки та репродуктивної функції у пацієнток досліджуваних груп, $n = 120$, абс.ч., %

Особливості	Основна група, $n = 45$	Група порівняння, $n = 45$	Контрольна група, $n = 30$
Вік, роки	$34,2 \pm 1,6$	$27,8 \pm 1,4$	$23,4 \pm 1,8$
Безпліддя первинне	16 — 35,6*	21—46,7*	0
Безпліддя вторинне	29 — 64,4*°	24 — 53,3*	0
Запальні процеси органів малого тазу	19 — 42,2*°	9—20,0*	1 — 3,3
Аденоміоз тіла матки	10—22,2*	3 — 6,7	1 — 3,3
Екстрагенітальний ендометріоз	13 — 28,9*°	4—8,9*	0
Екзо-ендоцервіцити	17—37,8*°	7—15,6*	1 — 3,3
Гіперплазія ендометрію	10 — 22,2*	6 — 13,3	0
Дисбіоз та інфекції, що передаються статевим шляхом	19 — 42,2 *°	9 — 20,0*	2 — 6,7

Примітки:

1. * - різниця достовірна проти даних контрольної групи, $p < 0,05$;
2. ° — різниця достовірна проти даних II групи, $p < 0,05$.

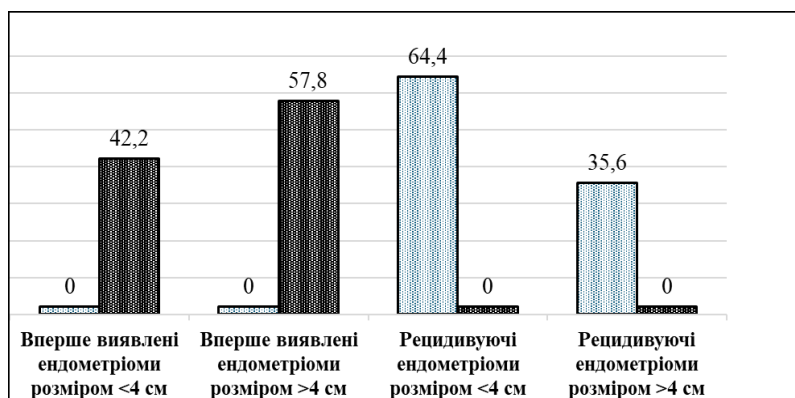


Рис. 1. Розподіл пацієнток із врахуванням розмірів та характеру ендометріом яєчників, $n = 90$, %.

птоматики. Слід вказати, що дві третини жінок з вперше виявленими ендометріомами не відмічали ніяких скарг, що сприяло відтермінуванню діагностики та своєчасності терапії.

Хірургічне лікування у основній групі виконано з використанням

Особливості клінічної симптоматики у пацієток досліджуваних груп,
 $n = 90$, абс.ч., %.

Скарги	Основна група, $n = 45$	Група порівняння, $n = 90$
Синдром хронічного тазового болю	21–46,7*	11–24,4
Альгодисменорея	28–62,2*	13 — 28,9
Перименструальні аномальні маткові кровотечі	21–46,7*	10 — 22,2
Диспареунія	22–48,9*	11 — 24,4
Дисхезія	13–28,9*	4 — 8,9
Дизуричні прояви	10 — 22,2	6 — 13,3
Астено-невротичний синдром	14 — 31,1	8 — 17,8
Сексуальна дисфункція	11 — 24,4	6 — 13,3
Відсутність скарг	17–37,8*	32 — 71,1

Примітка. * — різниця достовірна проти даних групи порівняння, $p < 0,05$.

лапароскопічних технік у 35 випадках (77,8 %), у 5 жінок застосовано склерозування кісти (11,1 %), у 5 (11,1 %) — лапаротомія.

Оцінка показників сигнальних пептидів запалення низької градації за рівнем прокальцитоніну у сироватці крові продемонструвала незначне підвищення без статистичних відмінностей по групах (рис. 2), проте щодо рівня неоптерину та CRP результати дослідження були більш прогностично значимі. Аналітичне опрацювання даних концентрації неоптерину у сироватці крові дозволило відмітити статистично-вірогідне підвищення (у 3,2 рази проти даних групи контролю) вказаного маркера у випадку рецидивуючих ендометріом у пацієток з порушеною репродуктивною функцією, тоді як у групі порівняння достовірних відхилень не відмітили ($p < 0,05$). Поряд з тим, рівень даної біологічної субстанції був у 2,2 рази вищим у випадку рецидивуючих ендометріом проти даних групи порівняння ($p < 0,05$), що демонструє напруження прозапальних патогенетичних механізмів. Схожі результати демонстрували параметри CRP, статистично

вищі проти показників контролю у 7,3 рази, та проти даних групи порівняння — у 1,3 рази ($p < 0,05$).

Проведене дослідження показників вказаних біомаркерів запальної відповіді на локальному рівні у цервікальному слизі продемонстрували зростання у 3,8 рази CRP та статистично достовірне відхилення у 3,2 рази параметрів неоптерину у пацієток основної групи проти контрольних даних ($p < 0,05$), що вказує на доцільність оцінки визначення CRP та неоптерину на локальному рівні як імовірних прогностичних маркерів активності прозапальної відповіді (рис. 3). Продемонстровані у наших дослідженнях високі

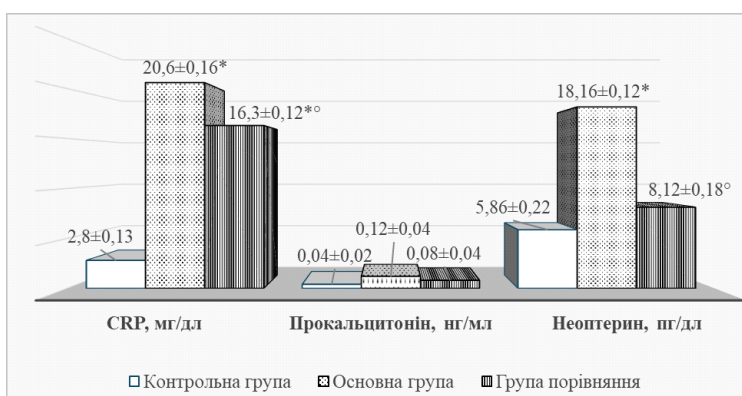


Рис. 2. Зміна рівня показників сигнальних пептидів запальної відповіді у сироватці крові пацієток досліджуваних груп, $M \pm m$, $n = 120$

Примітки: 1. * — різниця достовірна проти параметрів контролю, $p < 0,05$; 2. ° — різниця достовірна проти даних основної групи, $p < 0,05$.

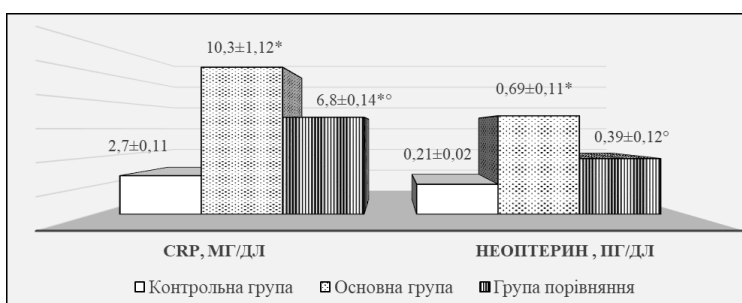


Рис. 3. Показники сигнальних пептидів запальної відповіді у цервікальному слизі у пацієток з ендометріомами та безпліддям, $M \pm m$, $n = 90$.

Примітки: 1. * — різниця достовірна проти параметрів контролю, $p < 0,05$; 2. ° — різниця достовірна проти даних основної групи, $p < 0,05$.

рівні CRP у сироватці крові та цервікальному слизі, а також зростання концентрації неоптерину на локальному рівні, перш за все, у випадку рецидивуючих форм, може вказувати на реалізацію прозапальних патогенетичних механізмів розвитку ендометріюїдних гетеротопій будь-якої локалізації, і, як наслідку, ініціації прозапальних процесів у ендометрії, що змінює його функціональну активність.

Таким чином, не дивлячись на багаточисленні наукові дослідження, генітальний ендометріоз залишається загадковим клінічним станом, як і його вплив на репродуктивне здоров'я жінки, недостатнім є розуміння патогенезу безпліддя у випадку ендометріюїдної хвороби, а проблема ендометріальної патології залишається найбільш недосказаною, зберігаючи контраверсії розуміння функціональної недостатності ендометрію на етапі імплантації.

Враховуючи наукові положення, що в основі патогенетичного розуміння прогресування ендометріюїдної хвороби та її впливу на репродуктивну функцію лежить сприйняття ендометріозу як перитонеального запального процесу, слід вважати, що представлені біомаркери є досить чутливими лабораторними тестами не тільки запалення низької градації, але і тканевого пошкодження та альтерації.

Висновки

У випадку рецидивуючих форм ендометрію клінічна картина характеризується прогресуючим перебігом, супроводжується дисменореєю, аномальними матковими кровотечами, безпліддям та синдромом хронічного тазового болю. Дослідження основних маркерів запальної відповіді демонструє зростання сироваткової концентрації С-реактивного протеїну та неоптерину, та їх параметрів на локальному рівні — у 3,8 раза та у 3,2 раза відповідно проти даних контролю ($p < 0,05$). Вказані біологічні трансмітери доцільно включати в діагностичний алгоритм як критерії вираженості запального компоненту функціональної недостатності

ендометрію у пацієнток з безпліддям.

Перспективним є розширення наукового пошуку біомаркерів запальної відповіді низької градації у випадку порушення репродуктивного здоров'я.

References/Література

1. Bihun RV, Henyk NI. Pelvic pain and psychoemotional status in women with ovarian endometrioma combined with pelvic inflammatory disease: choosing treatment tactics. *Clinical and Experimental Pathology*. 2022; 21 (1 (79)): 3-8.
Бігун РВ, Генік НІ. Тазовий біль і психоемоційний статус у жінок з ендометріомою яєчників, поєднаною із запальними захворюваннями органів малого тазу: вибір тактики лікування. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2022; 21 (1 (79)): 3-8. DOI: 10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.02
2. Degtyarova OV. Markers of immune inflammation and serum neopterin in patients with acute coronary syndrome. *Ukrainian Therapeutic Journal*. 2007 (3): 25-28.
Дегтярова ОВ. Маркери імунного запалення та сироватковий неоптерин у хворих з гострим коронарним синдромом. *Український терапевтичний журнал*. 2007 (3): 25-28.
3. Pedachenko NY, Tukhtaryan RA, Avetisyan IL, Shemelko TL. Chronic endometritis and endometriosis: is there a relationship? *Health of Society*. 2021; 10 (3): 83-91. <https://doi.org/10.22141/2306-2436.10.3.2021.246349>
Педаченко НЮ, Тухтарян РА, Аветисян ІЛ, Шемелько ТЛ. Хронічний ендометрит та ендометріоз: чи є взаємозв'язок? *Health of Society*. 2021; 10 (3): 83-91. <https://doi.org/10.22141/2306-2436.10.3.2021.246349>
4. Shapoval OS, Vorontsova LL. Peculiarities of management of endometrioid ovarian cysts in patients of reproductive age. *Women's Health*. 2019; 4: 69-72.
Шаповал ОС, Воронцова ЛЛ. Особливості менеджменту ендометріюїдних кіст яєчників у пацієнтів репродуктивного віку. *Здоров'я жінки*. 2019; 4: 69-72.
5. Anastasiu CV, Moga MA, Elena Neculau A, Brlan A, Scbrneciu I, Dragomir RM, et al. Biomarkers for the Noninvasive Diagnosis of Endometriosis: State of the Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 4; 21 (5): 1750. doi: 10.3390/ijms21051750
6. Benagiano G, Guo S-W, Puttemans P, Gordts S, Brosens I. Progress in the diagnosis and management of adolescent endometriosis: an opinion. *Reprod BioMed Online*. 2018; 36: 102-14. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.09.015.
7. Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterin

- measurement in clinical diagnosis. J Clin Pharm Ther. 2001 Oct; 26 (5): 319-29. doi: 10.1046/j.1365-2710.2001.00358.x.
8. Critchley HOD, Maybin JA, Armstrong GM, Williams ARW. Physiology of the endometrium and regulation of menstruation. Physiol. Rev. 2020; 100 (3): 1149–1179.
9. Freitag N, Pour SJ, Fehm TN, Toth B, Markert UR, Weber M, Togawa R, Kruessel JS, Baston-Buest DM, Bielfeld AP. Are uterine natural killer and plasma cells in infertility patients associated with endometriosis, repeated implantation failure, or recurrent pregnancy loss? Arch. Gynecol Obstet. 2020 Dec; 302 (6): 1487-1494. doi: 10.1007/s00404-020-05679-z.
10. Gellersen B, Brosens JJ. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. Endocrine reviews. 2014; 35 (6): 851–905.
11. Kao L.C., Germeyer A, Tulac S., et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. Endocrinology. 2003; 144 (7): 2870–2881, doi: 10.1210/en.2003-0043.
12. Kotlyar A, Goodman LR, Harwalkar J, Gupta M, Radeva M, Falcone T. The effect of surgery on pre- and post-operative inflammatory cytokine levels in patients with peritoneal endometriosis and endometriomas. Fertility and Sterility. 2017; 108 (3): e202. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.597
13. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. Fertil Steril. 2001; 75 (1): 1–10. doi: 10.1016/s0015-0282(00)01630-7.
14. Liang Y, Xie H, Wu J, Liu D, Yao S. Villainous role of estrogen in macrophage-nerve interaction in endometriosis. Reprod Biol Endocrinol. 2018 Dec 5; 16 (1): 122. doi: 10.1186/s12958-018-0441-z.
15. Lin KY, Chang CY, Lin WC, Wan L. Increased risk of endometriosis in patients with endometritis — a nationwide cohort study involving individuals. Ginekol Pol. 2020; 91 (4): 193-200. doi: 10.5603/GP.2020.0040.
16. Lin WC, Chang CYY, Hsu YA et al. Increased Risk of Endometriosis in Patients With Lower Genital Tract Infection: A Nationwide Cohort Study. Medicine (Baltimore). 2016; 95 (10): e2773, doi: 10.1097/MD.0000000000002773.
17. Malanchuk LM, Riabokon MO, Malanchuk AS, Riabokon SS, Malanchuk SL, Martyniuk VM et al. Relationship between pathological menstrual symptoms and the development of extragenital forms of local inflammation. Wiad Lek. 2021; 74 (1): 64-7.
18. Mancini F, Milardi D, Carfagna P, Grande G, Miranda V, De Cicco Nardone A et al. Low-dose SKA Progesterone and Interleukin-10 modulate the inflammatory pathway in endometriotic cell lines. Int Immunopharmacol. 2018 Feb; 55: 223-230. doi: 10.1016/j.intimp.2017.12.008.
19. Mathiasen M, Egekvist AG, Kesmodel US, Knudsen UB, Seyer-Hansen M. Similar evolution of pain symptoms and quality of life in women with and without endometriosis undergoing assisted reproductive technology (ART). Acta Obstet Gynecol Scand. 2019 Jan; 98 (1): 77-85. doi: 10.1111/aogs.13468.
20. Maybin JA, Critchley HO, Jabbour HN. Inflammatory pathways in endometrial disorders. Mol. Cell. Endocrinol. 2011; 15 (335): 42-51.
21. Melichar B, Solichov6 D, Freedman RS. Neopterin as an indicator of immune activation and prognosis in patients with gynecological malignancies. Int J Gynecol Cancer. 2006 Jan-Feb; 16 (1): 240-52. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00294.x.
22. Salim R, Riris S, Saab W. Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF. Reprod Biomed Online. 2012; 25 (3): 273–277.
23. Shum LK, Bedaiwy MA, Allaire C, Williams C, Noga H, Albert A et al. Deep Dyspareunia and Sexual Quality of Life in Women With Endometriosis. Sex Med. 2018 Sep; 6 (3): 224-233. doi: 10.1016/j.esxm.2018.04.006.
24. Teng SW, Horng HC, Ho CH, Yen MS, Chao HT, Wang PH. et al. Women with endometriosis have higher comorbidities: analysis of domestic data in Taiwan. J Chin Med Assoc. 2016; 79: 577-82.

*Вперше надійшла до редакції 09.02.2025 р.
Рекомендована до друку на засіданні
редакційної колегії після рецензування*